

 Larissa Cabral dos Santos¹
 Marcella Campos Lima da Luz¹
 Cláudia Porto Sabino Pinho¹
 Aline Rafaelly Apolônio da Silva¹

¹ Universidade Federal de Pernambuco , Hospital das Clínicas. Recife, PE, Brasil.

Este manuscrito é oriundo de monografia de residência título "Sarcopenia e qualidade de vida em pacientes hospitalizados com neoplasias hematológicas", autoria de Larissa Cabral dos Santos e orientação de Aline Rafaelly Apolônio da Silva, apresentado em dezembro de 2024, na Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil.

Correspondência
Larissa Cabral dos Santos
cabral.lari2@gmail.com

Editor Associado
 Renata Brum Martucci

Sarcopenia e qualidade de vida em pacientes hospitalizados com neoplasias hematológicas

Sarcopenia and quality of life in hospitalized patients with hematologic neoplasms

Resumo

Introdução: As neoplasias hematológicas, associadas aos tratamentos antineoplásicos, podem desencadear alterações na composição corporal, aumentando o risco de sarcopenia e comprometimento da qualidade de vida.

Objetivo: avaliar a associação entre sarcopenia e qualidade de vida em pacientes hospitalizados com neoplasias hematológicas. **Método:** Estudo transversal, com pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, no ano de 2024, com diagnóstico de neoplasia hematológica. Foram coletadas variáveis demográficas, clínicas, nutricionais e de qualidade de vida. O diagnóstico de sarcopenia foi estabelecido quando os indivíduos apresentaram circunferência muscular do braço e força de preensão palmar reduzidas. Para avaliar a qualidade de vida foi utilizado o questionário específico para pacientes com câncer, o The Functional Assessment of Cancer Therapy – General, onde quanto maior foi a pontuação, melhor foi a qualidade de vida, sendo o grupo do menor tercil classificado como pior qualidade de vida. **Resultados:** a amostra foi composta por 35 pacientes, com média de idade 55,0±15,8. A sarcopenia foi encontrada em 28,6% dos indivíduos e a baixa qualidade de vida, por sua vez, foi observada em 34,3% dos pacientes, com mediana de 72,0 pontos. Houve associação no limiar da significância estatística entre a sarcopenia e qualidade de vida ($p=0.053$). **Conclusão:** A presença de sarcopenia e a baixa qualidade de vida foram achados importantes, fazendo-se necessário outros estudos, com caráter longitudinal e com amostras maiores para alcançar conclusões mais precisas sobre o papel da sarcopenia na qualidade de vida nessa população.

Palavras-chave: Sarcopenia. Neoplasia. Qualidade de Vida. Estado Nutricional.

Abstract

Introduction: Hematologic neoplasms, together with antineoplastic treatments, may lead to alterations in body composition, increasing the risk of sarcopenia and compromising quality of life. **Objective:** To assess the association between sarcopenia and quality of life in hospitalized patients with hematologic neoplasms. **Methods:** This cross-sectional study included adult and older patients hospitalized at the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (Hospital das Clínicas of the Federal University of

Pernambuco) in 2024, with a diagnosis of hematologic neoplasm. Demographic, clinical, nutritional, and quality-of-life variables were collected. Sarcopenia was diagnosed using low arm muscle circumference combined with low handgrip strength. Quality of life was assessed using the cancer-specific questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G), in which higher scores indicate better quality of life; patients in the lowest tertile were classified as having poorer quality of life. **Results:** The sample included 35 patients, with a mean age of 55.0 ± 15.8 years. Sarcopenia was identified in 28.6% of participants, while low quality of life was observed in 34.3%, with a median score of 72.0 points. Sarcopenia was associated with quality of life with borderline significance ($p = 0.053$). **Conclusion:** The presence of sarcopenia and low quality of life were relevant findings, highlighting the need for longitudinal studies with larger samples to achieve more robust conclusions about the role of sarcopenia in the quality of life of this population.

Keywords: Sarcopenia. Hematologic neoplasms. Quality of life. Nutritional status.

INTRODUÇÃO

Os cânceres hematológicos, como os linfomas de Hodgkin (LH) e não-Hodgkin (LNH), as leucemias, o mieloma múltiplo e outras doenças mieloproliferativas, são um grupo heterogêneo de doenças malignas que comprometem de forma distinta o funcionamento da medula óssea e órgãos linfóides, alterando a produção e função das células hematopoiéticas.¹

Os pacientes com neoplasias hematológicas têm um risco aumentado de desnutrição² e os tratamentos antineoplásicos utilizados são frequentemente associados a um pior estado nutricional.³ A incidência da perda de peso no diagnóstico consiste em 30 a 40% nos LH e leucemias não linfocítica aguda e 50 a 60% em formas mais agressivas de LNH.²

Entre os principais fatores envolvidos no desenvolvimento da desnutrição em pacientes com câncer estão o apetite reduzido, as anormalidades metabólicas e os sintomas relacionados com o tratamento antineoplásico.⁴ A desnutrição relacionada à doença é uma condição que resulta da ativação da inflamação sistêmica, levando à piora da anorexia, do catabolismo e da perda da massa muscular que, por sua vez, resulta em perda de peso, alterações na composição corporal e diminuição progressiva da capacidade funcional e da performance.⁵

A força muscular reduzida contribui para problemas na funcionalidade e dependência, diminuindo a autonomia nas atividades da vida diária.⁶ Quando a perda de massa muscular ocorre em concomitância com a redução da força muscular, condição esta conhecida como sarcopenia, aumenta-se os riscos de quedas, fraturas, incapacidade física e mortalidade,⁶ resultando em uma pior qualidade de vida (QV). Embora frequentemente observada em idosos, a sarcopenia pode ocorrer em indivíduos de qualquer faixa etária,⁷ sobretudo na presença de condições oncológicas subjacentes. Uma revisão sistemática que avaliou o uso da Bioimpedância elétrica (BIA) na detecção de massa muscular (MM) em adultos com câncer, reportou prevalência média de sarcopenia em 36% dos pacientes com neoplasias hematológicas.⁸ Outra revisão sistemática que explorou a prevalência e o valor prognóstico da sarcopenia em neoplasias hematológicas observou que a prevalência de sarcopenia variou de 18,1% a 67,9% dos pacientes.⁹

Atualmente, estudos relacionados à desnutrição e sarcopenia têm destacado diminuição da sobrevida, da tolerância do tratamento e da QV em pacientes com câncer.¹⁰ A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu QV como “a percepção dos indivíduos de sua posição na vida no contexto da cultura e sistemas de valores em que vivem e em relação às suas metas, expectativas, padrões e preocupações”.¹¹ Dentre os métodos que avaliam a qualidade de vida relacionada a saúde (QVRS) dos indivíduos o The Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) destaca-se por ser específico para pacientes oncológicos, sendo composto por 27 tópicos, voltados a aspectos gerais que influenciam na qualidade de vida do paciente. Apesar disso, poucos estudos são encontrados utilizando esta ferramenta.¹²

A relação entre sarcopenia e QV de pacientes onco-hematológicos tem sido pouco estudada. Dessa forma, o presente estudo buscou avaliar a associação entre sarcopenia e QV em pacientes hospitalizados com neoplasias hematológicas.

MÉTODOS

Estudo transversal, com amostra não probabilística obtida por conveniência, envolvendo pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, com diagnóstico de neoplasia hematológica, internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), no período de abril a setembro de 2024. Definiu-se como critérios de inclusão: pacientes com idade ≥ 20 anos, de ambos os sexos e com diagnóstico

de neoplasia hematológica internados no HC-UFPE no período do estudo. Foram considerados inelegíveis: pacientes com limitações cognitivas, edema generalizado e amputados.

Foram recrutados 35 indivíduos, de um universo de 80 pacientes com neoplasia hematológica em acompanhamento na instituição. Foi realizado o cálculo do poder amostral *a posteriori* sendo detectado um poder do estudo de 80% para detectar uma prevalência de sarcopenia de 16,7%.¹³

Os dados demográficos (idade, sexo, escolaridade - em anos de estudo) e clínicos (diagnóstico, tempo de diagnóstico, tipo de tratamento, presença de comorbidades e reinternação) foram coletados por meio de entrevista com o paciente ou resgatados do seu prontuário clínico. As variáveis nutricionais foram aferidas conforme disponibilidade e condição clínica do paciente, sendo todas as informações devidamente registradas em formulário próprio.

Foram coletados dados nutricionais de peso atual (PA), altura, índice de massa corporal (IMC), peso habitual (PH), perda de peso (PP), circunferência do braço (CB) e prega cutânea tricipital (PCT). Para a classificação do estado nutricional segundo o IMC, foi utilizado o ponto de corte proposto pela OMS em 1995¹⁴ para indivíduos adultos e o ponto de corte proposto por Lipschitz em 1994¹⁵ para indivíduos idosos. A PCT foi realizada em triplicata e utilizada a média dos valores obtidos.¹⁶ Tanto a CB como a PCT foram aferidas de acordo com a metodologia proposta por Lohman et al.,¹⁷ classificadas conforme Blackburn¹⁸ e adequadas conforme os valores do percentil 50 determinados por Frisancho.¹⁹ O percentual de PP (%PP) foi obtido pela diferença percentual entre peso habitual e o peso atual. Para fins de análise, as variáveis IMC, CB e PCT foram dicotomizadas em com e sem desnutrição e o %PP em menor e maior igual a 10%.

A força muscular, por sua vez, foi avaliada pelo Teste de Força de Preensão Palmar (FPP), seguindo os procedimentos padrões recomendados pela American Society of Hand Therapists (ASHT).²⁰ Para estabelecer o diagnóstico de baixa força muscular nos adultos, foram considerados os valores de referência de FPP propostos por Amaral et al.,²¹ sendo considerado baixa força muscular valores abaixo do percentil 10. Para idosos, foram considerados os pontos de corte de FPP propostos no European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP 2),⁶ sendo FPP <27kg/f para homens e FPP <16kg/f para mulheres. A massa muscular foi obtida pelo cálculo da circunferência muscular do braço (CMB), determinada a partir dos valores da CB e PCT, sendo classificada conforme Blackburn¹⁸ e adequada conforme os valores do percentil 50 determinados por Frisancho.¹⁹

O diagnóstico da sarcopenia foi estabelecido pelos critérios do EWGSOP 2, que estabelece como sarcopênico o indivíduo que possua força muscular reduzida associada à massa muscular reduzida.⁶

Para avaliar a qualidade de vida, foi utilizado o The Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT G), um questionário específico para pacientes com câncer, composto por 27 tópicos, voltados a aspectos gerais que influenciam na qualidade de vida do paciente, sendo dividido em quatro competências: bem-estar físico, bem-estar social e familiar, bem-estar emocional e bem-estar funcional (figura 1). A pontuação máxima possível é de 108 pontos e quanto maior foi a pontuação, melhor foi a qualidade de vida do paciente.¹² As pontuações foram estratificadas em tercís, sendo o menor tercil estabelecido como pior qualidade de vida.

Figura 1. Questionário FACT-G

BEM-ESTAR FÍSICO		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GP1	Estou sem energia	0	1	2	3	4
GP2	Fico enjoado(a)	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado(a) pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente	0	1	2	3	4
GP7	Tenho que me deitar durante o dia	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito(a) com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo(a) do(a) meu (minha) parceiro(a) (ou da pessoa que me dá maior apoio)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Independentemente do seu nível a(c)tual de a(c)tividade sexual, favor de responder à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo [] e passe para a próxima seção</i>					
GS7	Estou satisfeito(a) com a minha vida sexual	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR EMOCIONAL		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GE1	Sinto-me triste	0	1	2	3	4
GE2	Estou satisfeito(a) com a maneira como enfrento a minha doença	0	1	2	3	4
GE3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença	0	1	2	3	4
GE4	Sinto-me nervoso(a)	0	1	2	3	4
GE5	Estou preocupado(a) com a ideia de morrer	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado(a) que o meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR FUNCIONAL		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GF1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF2	Sinto-me realizado(a) com o meu trabalho (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF3	Sou capaz de sentir prazer em viver	0	1	2	3	4
GF4	Aceito a minha doença	0	1	2	3	4
GF5	Durmo bem	0	1	2	3	4
GF6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir	0	1	2	3	4
GF7	Estou satisfeito(a) com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4

Fonte: Barbato M, et al. Predictors of quality of life in patients with skin melanoma at the Dermatology Department of the Porto Alegre Teaching Hospital. An Bras Dermatol. 2011;86(2):249-56.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos do complexo hospitalar HC-UFPE, de acordo com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, sob número CAAE 77612924.3.0000.8807. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os dados foram tabulados na planilha Excel e a análise dos dados calculada por

meio do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS versão 13). Todas as variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade da distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis, por apresentarem distribuição não normal, foram descritas na forma de mediana e intervalo interquartil, sendo aplicado o teste não paramétrico "U" de Mann Whitney para comparação. A correlação de Spearman foi empregada para análise da relação entre os escores de qualidade de vida e variáveis nutricionais. Os dados foram apresentados em tabelas e o teste Exato de Fisher foi utilizado para verificar as diferenças de proporções entre as variáveis explanatórias e desfechos. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 35 participantes, com média de idade de $55,0 \pm 15,8$ anos e proporções semelhantes com relação ao sexo. O diagnóstico mais prevalente foi o LNH (40,0%). O tempo de diagnóstico menor que 1 ano foi observado em 54,3% dos pacientes e 68,6% estavam em tratamento quimioterápico (QT). Com relação à presença de comorbidades, o diabetes foi observado em 40,0% da amostra. Em relação às variáveis antropométricas, a desnutrição foi evidenciada em 11,4% dos pacientes segundo o IMC, 57,1% segundo a CB, 51,4% de acordo com a PCT e 45,7% segundo a CMB. Verificou-se que 56,3% apresentaram %PP >10% e que 45,7% tinham baixa força muscular. A sarcopenia, por sua vez, foi confirmada em 28,6% da amostra. No que diz respeito a QV, 34,3% dos pacientes apresentaram pior QV, sendo a mediana do questionário de 72,0 pontos (61,5-76,0). (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e nutricionais de pacientes com neoplasias hematológicas internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, Brasil, 2024.

Variáveis	N	%	IC (95%)
Sexo			
Masculino	18	51,4	35,6-67,0
Feminino	17	48,6	33,0-64,4
Faixa Etária			
Adultos	20	57,1	40,9-72,0
Idosos	15	42,9	28,0-59,1
Escolaridade			
< 9 anos	17	48,6	33,0-64,4
≥ 9 anos	18	51,4	35,6-67,0
Diagnóstico			
LNH	14	40	25,6-56,4
LH	4	11,4	4,5-26,0
MM	8	22,9	12,1-39,0
Outros	9	25,7	14,2-42,1
Tempo de Diagnóstico			
< 1 ano	19	54,3	38,2-69,5
≥ 1 ano	16	45,7	30,5-61,8
Tratamento			
Quimioterapia	24	68,6	52,0-81,5
Sem tratamento	11	31,4	18,6-48,0
HAS			
Não	23	65,7	49,2-79,2
Sim	12	34,3	20,8-50,9
DM			
Não	21	60	43,6-74,5
Sim	14	40	25,6-56,4

Tabela 1. Características demográficas, clínicas e nutricionais de pacientes com neoplasias hematológicas internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, Brasil, 2024. (Cont).

Variáveis	N	%	IC (95%)
Reinternamento			
Não	21	60	43,6-74,5
Sim	14	40	25,6-56,4
IMC			
Desnutrição	4	11,4	4,5-26,0
Sem desnutrição	31	88,6	74,1-95,5
%PP			
< 10%	14	43,8	25,6-56,4
≥ 10%	18	56,3	35,6-67,0
CB			
Desnutrição	20	57,1	40,9-72,0
Sem desnutrição	15	42,9	28,0-59,1
PCT			
Desnutrição	18	51,4	35,6-67,0
Sem desnutrição	17	48,6	33,0-64,4
CMB			
Desnutrição	16	45,7	30,5-61,8
Eutrofia	19	54,3	38,2-69,5
FPP			
Baixa	16	45,7	30,5-61,8
Normal	19	54,3	38,2-69,5
Sarcopenia			
Não	25	71,4	55,0-83,7
Sim	10	28,6	16,3-45,1
Qualidade de vida			
Pior (1 tercil: <67.0)	12	34,3	20,8-50,9
Melhor (≥ 2 tercil: >67.0)	23	65,7	49,2-79,2

LNH: Linfoma Não-Hodgkin; LH: Linfoma de Hodgkin; MM: Mieloma Múltiplo; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de Massa Corporal; %PP: Percentual de Perda de Peso; CB: Circunferência do Braço; PCT: Prega Cutânea Tricipital; CMB: Circunferência Muscular do Braço; FPP: Força de Preensão Palmar; IC95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Fonte: Autoras, 2024.

Com relação à associação entre as variáveis demográficas, clínicas, nutricionais e de QV com a sarcopenia, apresentadas na Tabela 2, foi observada associação com o estado nutricional, segundo IMC ($p=0,004$) e CB ($p=0,001$). O tempo de diagnóstico ($p=0,058$), o $\%PP>10\%$ ($p=0,073$) e a QV ($p=0,053$) apresentaram uma tendência de associação com a sarcopenia, com valor de p no limiar da significância estatística (Tabela 2).

Tabela 2. Associação entre as variáveis demográficas, clínicas, nutricionais e de qualidade de vida com a sarcopenia em pacientes com neoplasias hematológicas internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, Brasil, 2024.

Variáveis	Sarcopenia		p-valor*
	Não (n=25) n (%)	Sim (n=10) n (%)	
Sexo			0,155
Masculino	11 (61,1)	7 (38,9)	
Feminino	14 (82,4)	3 (17,6)	

Tabela 2. Associação entre as variáveis demográficas, clínicas, nutricionais e de qualidade de vida com a sarcopenia em pacientes com neoplasias hematológicas internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, Brasil, 2024. (Cont).

Variáveis	Sarcopenia		
Faixa Etária			0,433
Adultos	15 (75,0)	5 (25,0)	
Idosos	10 (66,7)	5 (25,0)	
Escolaridade			0,109
< 9 anos	10 (58,8)	7 (41,2)	
≥ 9 anos	15 (83,3)	3 (16,7)	
Tempo de diagnóstico			0,058
< 1 ano	11 (57,9)	8 (42,1)	
≥ 1 ano	14 (87,5)	2 (12,5)	
Tratamento			0,138
Em quimioterapia	19 (79,2)	5 (20,8)	
Sem quimioterapia	6 (54,5)	5 (45,5)	
HAS			0,530
Não	16 (69,6)	7 (30,4)	
Sim	9 (75,0)	3 (25,0)	
DM			0,348
Não	16 (76,2)	5 (23,8)	
Sim	9 (64,3)	5 (35,7)	
Reinternação			0,125
Não	13 (61,9)	8 (38,1)	
Sim	12 (85,7)	2 (14,3)	
IMC			0,004
Com desnutrição	0 (0)	4 (100,0)	
Sem desnutrição	25 (80,6)	6 (19,4)	
%PP>10%			0,073
Não	12 (85,7)	2 (14,3)	
Sim	10 (55,6)	8 (44,4)	
CB			0,001
Com desnutrição	10 (50,0)	10 (50,0)	
Sem desnutrição	15 (100,0)	0 (0)	
PCT			0,604
Com desnutrição	13 (72,2)	5 (27,9)	
Sem desnutrição	12 (70,6)	5 (29,4)	
Qualidade de vida			0,053
Pior (1 tercil)	6 (50,0)	6 (50,0)	
Melhor (≥ 2 tercil)	19 (82,6)	4 (17,4)	

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de Massa Corporal; %PP>10%: Percentual de Perda de Peso >10%; CB: Circunferência do Braço; PCT: Prega Cutânea Tricipital.

*Teste exato de FisherFonte:

Autoras, 2024.

Comparando os valores medianos da QV e seus subdomínios em função da presença de sarcopenia, evidencia-se valores equivalentes entre os grupos de indivíduos com sarcopenia e sem sarcopenia, com mediana total de 73,0 (67,2-75,6) e 65,0, (59,7-79,2), respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3. Análise comparativa de valores de escores de qualidade de vida e seus subdomínios em relação a presença ou não de sarcopenia em pacientes hospitalizados por neoplasias hematológicas no Hospital das Clínicas de Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, Brasil, 2024.

Qualidade de vida	Sarcopenia				p-valor*
	Não		Sim		
	Mediana	IQ	Mediana	IQ	
QV 1	17,0	(14,0-19,0)	17,0	(12,8-18,5)	0,872
QV 2	20,0	(18,0-21,5)	18,7	(14,8-21,6)	0,240
QV 3	18,0	(15,0-19,0)	17,5	(15,0-21,3)	0,957
QV 4	18,0	(15,5-19,5)	17,0	(15,5-20,3)	0,627
QV Total	73,0	(67,2-75,6)	65,0	(59,7-79,2)	0,439

QV 1: Bem-estar físico; QV 2: Bem-estar social/familiar; QV 3 Bem-estar emocional; QV 4 Bem-estar funcional; QV Total: Qualidade de vida total

*Teste U de Mann Whitney

Fonte: Autoras, 2024.

4). Não houve correlação entre os parâmetros antropométricos e FPP com o score global da QV (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre as variáveis nutricionais e o indicador de qualidade de vida e seus subdomínios dos pacientes com neoplasias hematológicas hospitalizados no Hospital das Clínicas de Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, Brasil, 2024.

Variável	Qualidade de vida									
	Q1		Q2		Q3		Q4		QT	
	rho	p*	rho	p*	rho	p*	rho	p*	rho	p*
IMC	-0,176	0,311	0,215	0,214	-0,014	0,938	0,292	0,088	0,144	0,408
%PP	0,062	0,727	0,021	0,906	0,084	0,637	-0,093	0,600	0,003	0,988
CB	-0,160	0,358	0,173	0,321	0,018	0,919	0,292	0,089	0,155	0,373
PCT	-0,081	0,643	0,152	0,382	-0,098	0,576	0,213	0,219	0,155	0,373
CMB	-0,149	0,392	0,189	0,277	0,034	0,846	0,250	0,147	0,126	0,472
FPP	0,058	0,743	0,101	0,563	0,207	0,243	0,055	0,756	0,164	0,346

Q1: Bem-estar físico; Q2: Bem-estar social/familiar; Q3 Bem-estar emocional; Q4 Bem-estar funcional; QT: Qualidade de vida total; IMC: Índice de Massa Corporal; %PP: Percentual de Perda de Peso; CB: Circunferência do Braço; PCT: Prega Cutânea Tricipital; CMB: Circunferência Muscular do Braço; FPP: Força de Preensão Palmar.

*Correlação de Spearman

Fonte: Autoras, 2024.

Quando estratificado o escore de QV em tercil, verificou-se pior QV entre os pacientes com escolaridade <9 anos de estudo (p=0,004) e que não estavam em quimioterapia (p=0,019). Não houve associação da QV com variáveis nutricionais (Tabela 5).

Tabela 5. Associação entre as variáveis demográficas, clínicas e nutricionais com a qualidade de vida de pacientes com neoplasias hematológicas hospitalizados no Hospital das Clínicas de Universidade Federal de Pernambuco. Recife-PE, Brasil, 2024.

Variáveis	Qualidade de vida		p-valor*
	Pior (1 Tercil: <67) N=12	Melhor (≥ 2 Tercil ≥67) N=23	
Sexo			0,316
Masculino	5 (27,8)	13 (72,2)	
Feminino	7 (41,2)	10 (58,8)	
Faixa Etária			0,397
Adultos	6 (30,0)	14 (70,0)	
Idosos	6 (40,0)	9 (60,0)	
Escolaridade			0,004
< 9 anos	10 (58,8)	7 (41,2)	
≥ 9 anos	2 (11,1)	16 (88,9)	
Tempo de diagnóstico			0,242
< 1 ano	8(42,1)	11 (57,9)	
≥1 ano	4 (25,0)	12 (75,0)	
Tratamento			0,019
Em quimioterapia	5 (20,8)	19 (79,2)	
Sem quimioterapia	7 (63,6)	4 (36,4)	
HAS			0,327
Não	9 (39,1)	14 (60,9)	
Sim	3 (25,0)	9 (75,0)	
DM			0,109
Não	5(23,8)	16 (76,2)	
Sim	7 (50,0)	7 (50,0)	
IMC			0,106
Com desnutrição	3 (75,0)	1 (25,0)	
Sem desnutrição	9 (29,0)	22 (71,0)	
%PP			0,410
< 10%	4 (28,6)	10 (71,4)	
≥ 10%	7 (38,9)	11 (61,1)	
CB			0,118
Com desnutrição	9 (45,0)	11 (55,0)	
Sem desnutrição	3 (20,0)	12 (80,0)	
PCT			0,172
Com desnutrição	8 (44,4)	10 (55,6)	
Sem desnutrição	4 (23,5)	13 (76,5)	

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; DM: Diabetes Mellitus; IMC: Índice de Massa Corporal; %PP: Percentual de Perda de Peso; CB: Circunferência do Braço; PCT: Prega Cutânea Tricipital.

*Teste exato de Fisher

Fonte: Autoras, 2024.

DISCUSSÃO

Os resultados do nosso estudo mostraram que quase 30% da amostra apresentava-se com sarcopenia, onde 100% dos indivíduos desnutridos pelo IMC e 50% dos indivíduos desnutridos pela CB eram sarcopênicos. Corroborando com nossos achados, Sun et al.²² em seu estudo, que teve como objetivo explorar o valor prognóstico da sarcopenia em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e desenvolver um novo modelo prognóstico, encontraram sarcopenia em 18,1% dos pacientes. Kasahara et al.,²³ por sua vez, ao investigarem os efeitos da terapia de exercícios na função física e na qualidade de vida em pacientes com LNH com 70 anos ou mais submetidos à quimioterapia hospitalar, reportaram presença de sarcopenia

em 35% dos indivíduos. Ainda, estudos anteriores, utilizando a BIA e a tomografia computadorizada (TC), a prevalência de sarcopenia variou de 36% na primeira²⁴ e de 24,6%²⁵ a 54,9%²⁶ na segunda.

Em nossa amostra, a maioria dos pacientes se encontrava em QT. Apesar de não observarmos associação significativa quando avaliado o tratamento quimioterápico com a sarcopenia, estudos demonstraram que a QT pode interferir no metabolismo muscular, devido ao catabolismo descontrolado da proteína muscular, podendo estar associado ao início ou agravamento da sarcopenia.²⁷ Alguns estudiosos apontam que eventos adversos durante a QT, como náuseas, vômitos, perda de apetite, fadiga, podem afetar negativamente a ingestão de alimentos e a atividade física e contribuir para uma elevada perda de massa muscular,²⁸ o que pode levar a um pior estado nutricional, mau prognóstico e pior QV.

Complicações tardias em sobreviventes de LH já foram descritas como uma das principais causas de redução da expectativa de vida e comprometimento da QV, sendo estas complicações relacionadas a tratamentos específicos (radioterapia ou quimioterapia) ou classes específicas de medicamentos.²⁹ Youron et al.³⁰ avaliaram a QV em pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) e encontraram QV significativamente prejudicada em todos os domínios funcionais, incluindo saúde global, em comparação ao grupo controle (indivíduos sem LLC).

A presente análise encontrou uma tendência de associação na relação sarcopenia e QV no paciente com câncer hematológico ($p=0,053$). Medeiros et al.³¹ exploraram os efeitos da sarcopenia e da caquexia na QV de pacientes com câncer gastrointestinal durante seu primeiro ciclo de QT e não encontrou diferença significativa na QV entre pacientes com e sem sarcopenia. Apesar disso, observaram declínios na maioria dos domínios do questionário de QV utilizado (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 - EORTC QLQ-C30), com apenas o escore global de saúde e o escore de funcionamento social apresentando diferenças estatisticamente significativas entre o início e o fim do ciclo de QT. Gharagozian et al.³² avaliando o estado nutricional, sarcopenia, sintomas gastrointestinais e QV em pacientes após gastrectomia por câncer, observaram uma alta prevalência de PP e pré-sarcopenia, com a desnutrição estando associada a mais sintomas gastrointestinais e menores pontuações no questionário de QV.

O tamanho amostral reduzido do nosso estudo pode ter diminuído o poder estatístico para encontrar diferenças significativas na associação da sarcopenia com a QV. Conforme Bland, M³³ traz, a interpretação de evidências e resultados científicos não se deve restringir ao compromisso convencional de constatar a existência de diferenças significativas apenas quando a probabilidade for menor que 0,05 e que este valor é uma direção razoável, mas não deve ser tomado como uma espécie de demarcação absoluta, sendo muito provável que inclusão de alguns participantes a mais no estudo possibilitaria o alcance do valor da significância. Além disso, a maioria da nossa amostra obteve diagnóstico recente (<1 ano) e provavelmente estavam em fase inicial de tratamento, ainda não sendo possível observar por completo os efeitos adversos da sarcopenia na QV. É possível, ainda, que outras variáveis não avaliadas nesta investigação tenham um melhor poder explicativo, como, por exemplo, o ciclo atual da QT dos pacientes.

Assim como na QV, quando avaliado o %PP>10% ($p=0,073$) associado a sarcopenia, observou-se uma associação no limiar da significância estatística. Mancuso et al.³⁴ afirma que a perda de peso em diferentes tipos de câncer está associada a um prognóstico ruim, baixa QV, menor nível de atividade física, aumento de sintomas adversos relacionados ao tratamento e redução da resposta do tumor à terapia. Já a tendência encontrada com relação ao tempo de diagnóstico e sarcopenia ($p=0,058$) pode ser justificada pelos pacientes provavelmente estarem na fase aguda da doença. Casari et al.³⁵ trazem que o aumento da produção de

substâncias e hormônios catabólicos, mediadores inflamatórios e proteínas de fase aguda leva ao desequilíbrio da homeostase corporal e à piora da QV.

Embora a CMB, indicador da massa muscular, não tenha mostrado correlação com o indicador de QV e seus subdomínios na nossa amostra, Anabtawi et al.³⁶ em sua revisão sistemática e meta-análise, resumindo as evidências até o momento sobre a prevalência e o impacto da baixa massa muscular esquelética em resultados adversos entre adultos com neoplasias hematológicas, sugeriram que a presença de baixa massa muscular esquelética em pacientes adultos com malignidades hematológicas está associada a menor sobrevida global (SG), menor sobrevida livre de progressão e maior mortalidade não relacionada à recidiva. Acredita-se, assim, que a avaliação da QV não só mostra o impacto da doença, mas também pode ser um preditor independente da sobrevida e da resposta terapêutica nos pacientes com câncer.³⁷

Quase 50% da nossa amostra se apresentava com desnutrição pela CMB. Segundo Qui et al.,³⁸ a CMB pode refletir a massa muscular e o desempenho, e tem sido usada como um indicador do estado nutricional, sendo, portanto, valiosa para avaliar os resultados em pacientes com malignidades hematológicas. A literatura nos traz que a baixa massa muscular esquelética demonstrou ser um marcador prognóstico no contexto de muitas doenças. Acredita-se que isto ocorre porque o repouso na cama pode reduzir consideravelmente a massa muscular esquelética sem afetar o conteúdo lipídico, estando associado a alterações no fenótipo metabólico, como declínio na oxidação de gordura em repouso, taxa metabólica basal, tolerância a glicose e sensibilidade à insulina.³⁸

A força muscular reduzida foi um achado em 45,7% da amostra. Kasahara et al.²³ ao comparar a FPP e extensor do joelho, teste de caminhada de 6 minutos, composição corporal, estado nutricional, fadiga e QV relacionada à saúde em pacientes com LNH na admissão e na alta, encontrou FPP significativamente menor na alta do que na admissão. Acredita-se que assim como na baixa massa muscular esquelética, o repouso na cama pode justificar esse comprometimento da força muscular dos pacientes com neoplasias hematológicas.

A Sociedade Brasileira de Nutrição Oncológica⁵ traz que o diagnóstico nutricional com base apenas no IMC pode não fornecer informações precisas do estado nutricional e que outras medidas antropométricas como CB, PCT e CMB são de fácil aplicabilidade na prática clínica e visam avaliar a composição corporal, contribuindo para determinar um diagnóstico nutricional mais preciso. Quando se observa os resultados das variáveis antropométricas deste estudo vê-se que pelo IMC a frequência de desnutrição foi menor em comparação com os resultados das medidas de CB, PCT e CMB, o que reforça que apesar do IMC ser o método mais frequentemente utilizado para avaliar o estado nutricional, ele não reflete a composição corporal.

Algumas limitações devem ser levadas em consideração. Este foi um estudo transversal, o que não permite inferir causalidade, de centro único, com um tamanho amostral limitado. Devido ao número de reinternamentos e do quadro clínico atual de alguns pacientes, não foi possível recrutar maior número de indivíduos. Ainda, nosso estudo utilizou medidas antropométricas para determinação da MM, em detrimento de outras modalidades mais precisas (TC, DEXA ou BIA). Por fim, também não foi avaliado o tempo de tratamento quimioterápico, o que pode ter interferido nas interpretações.

CONCLUSÃO

Os pacientes com neoplasias hematológicas apresentaram frequência elevada de desnutrição pela CB e PCT, bem como baixa massa e força muscular. A presença de sarcopenia e a baixa qualidade de vida

também foram achados importantes na amostra, com associação no limiar da significância estatística. Outros estudos, com caráter longitudinal, com amostras maiores e representativas são necessários para alcançar conclusões mais precisas sobre o papel da sarcopenia na QV de pacientes com neoplasias hematológicas.

REFERÊNCIAS

1. Dell'Osbel RS, Zanotti J. Perfil nutricional e sintomas de pacientes com doença onco-hematológica: comparando adultos e idosos. *Conex Ciência (Online)*. 2020 Nov 10;15(3):43-55. <https://doi.org/10.24862/cco.v15i3.1250>
2. Holanda RS, Oliveira EC, Nunes GS, Galvão CEP, Silva INR, Nunes GSS. Perfil nutricional de pacientes onco-hematológicos internados em um hospital especializado em câncer em São Luís - MA. *Rev BrasCiênc Saúde*. 2020 Sep 25;24(3). <https://doi.org/10.22478/ufpb.2317-6032.2020v24n3.51138>
3. Rodríguez-Duran D, Palma S, Loria-Kohen V, Villarino M, Bermejo LM, Gomez-Candela C. Percepción de La importancia de La alimentación em un grupo de pacientes com câncer hematológico. *Nutr Hosp*. 2012;27(2):663-7. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.2.5603>
4. Sommariva S, Pongiglione B, Tarricone R. Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: A systematic review. *Crit Ver OncolHematol*. 2016 Mar 1;99:13-36. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.001>
5. I Consenso Brasileiro de Nutrição Oncológica da SBNO. Nivaldo Barroso de Pinho, organizador. 2021. 164 p. [Acesso em 14 jun 2024]. Disponível em: https://sbno.com.br/wp-content/uploads/2021/07/consenso_2021.pdf
6. Cruz-Jentoft A, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019 May 13;48(4):601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
7. Queiroz MSC, Wiegert EVM, Lima LC, Oliveira LC. Associação entre sarcopenia, estado nutricional e qualidade de vida em pacientes com câncer avançado em cuidados paliativos. *Ver Bras Cancerol*. 2018 Mar 30;64(1):69-75. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2018v64n1.120>
8. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Battaglini CL, Williams GR. Bioelectrical impedance analysis for the assessment of sarcopenia in patients with cancer: A systematic review. *Oncologist*. 2020 Feb 1;25(2):170-82. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0600>
9. Zeng X, Zhang L, Zhang Y, Jia S, Lin T, Zhao X, et al. Prevalence and prognostic value of baseline sarcopenia in hematologic malignancies: a systematic review. *Front Oncol*. 2023 Dec 14;13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1308544>
10. Muscaritoli M, Molfino L, Gioia G, Laviano L, Fanelli FR. The "parallel pathway": a novel nutritional and metabolic approach to cancer patients. *Intern Emerg Med*. 2010 Jul 2;6(2):105-12. <https://doi.org/10.1007/s11739-010-0426-1>

11. Whoqol Group. Development of the WHOQOL: Rationale and current status. *Int J Ment Health*. 1994 Sep;23(3):24-56. <https://doi.org/10.1080/00207411.1994.11449286>
12. Rios TC, Oliveira LPM, Costa MLV, Boulhosa RSSB, Roriz AKC, Ramos LB, et al. A poorer nutritional status impacts quality of life in a sample population of elderly cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Mar 17;19(1). <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01735-7>
13. Ofazoglu U, Alacacioglu A, Varol U, KucukzeybeketY, Salman T, Taskaynatan H, et al. Prevalence and related factors of sarcopenia in newly diagnosed cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(2):837-843. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04880-4>
14. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-52. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6300\(1996\)8:6<786::AID-AJHB11>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6300(1996)8:6<786::AID-AJHB11>3.0.CO;2-I)
15. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care Clin Office Pract*. 1994 Mar;21(1):55-67. [https://doi.org/10.1016/S0095-4543\(21\)00452-8](https://doi.org/10.1016/S0095-4543(21)00452-8)
16. Zuchinali P, Souza GC, Alves FD, Almeida KSM, Goldraich LA, Clausell NO, et al. Triceps skinfold as a prognostic predictor in outpatient heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2013 Nov 1;101(5):434-41. <https://doi.org/10.5935/abc.20130185>
17. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. 1988. <https://doi.org/10.1002/ajhb.1310040323>
18. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional assessment of the hospitalized patient. *Med Clin North Am*. 1979;63:1103-15. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31663-7](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31663-7)
19. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov 1;34(11):2540-5. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.11.2540>
20. American Society of Hand Therapists (ASHT). Clinical assessment recommendations. Chicago 3rd edition; 1992. [Acesso em 08 fev 2024]. Disponível em: <https://asht.org/practice/clinical-assessment-recommendations>
21. Amaral CA, Amaral TLM, Monteiro GTR, Vasconcellos MTL, Portela MC. Hand grip strength: Reference values for adults and elderly people of Rio Branco, Acre, Brazil. *PLoS One*. 2019 Jan 31;14(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211452>
22. Sun Q, Cui J, Liu W, Li J, Hong M, Qian S. The prognostic value of sarcopenia in acute myeloid leukemia patients and the development and validation of a novel nomogram for predicting survival. *Front Oncol*. 2022 Feb 10;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.828939>

23. Kasahara R, Fujita T, Jinbo R, Kubota J, Takano A, Takahashi S, et al. Impact of sarcopenia on outcome of exercise therapy in older non-Hodgkin lymphoma patients. *Integr Cancer Ther.* 2023;22. <https://doi.org/10.1177/15347354231210775>
24. Kamiya T, Mizuno K, Ogura S, Ito C, Fujita Y, Aisa Y, et al. A prospective observational study evaluating sarcopenia by using the bioelectrical impedance analysis in elderly patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2018 Nov 29;132(Suppl 1):4851-1. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-114545>
25. Go-SI, Park MJ, Song HN, Kim HG, Hang MH, Lee HR, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):567-76. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12115>
26. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquenot JM, et al. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immune chemotherapy. *Linfoma Leuk.* 2014;55(4):817-23. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.816421>
27. Colloca G, Bellieni A, Capua B, Lervolino M, Bracci S, Fusco D, et al. Sarcopenia diagnosis and management in hematological malignancies and differences with cachexia and frailty. *Cancers.* 2023 Sep 16;15(18):4600. <https://doi.org/10.3390/cancers15184600>
28. Kakinuma K, Tzuruoka H, Morikawa K, Furuya M, Inoue T, Miyazawa T, et al. Differences in skeletal muscle loss caused by cytotoxic chemotherapy and molecular targeted therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2017 Oct 25;9(1):99-104. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12545>
29. Mancuso S, Mattana M, Giammancheri F, Russello F, Carlisi M, Santoro M, et al. Bone damage and health-related quality of life in Hodgkin lymphoma survivors: closing the gaps. *Front Oncol.* 2024 Feb 9;14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1201595>
30. Youron P, Singh C, Jindal N, Malhotra P, Khadwal A, Jain A, et al. Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire. *Eur J Haematol.* 2020;105:755-62. <https://doi.org/10.1111/ejh.13503>
31. Medeiros GOC, Rocha IMG, Marcadenti A, Bezerra RA, Barbalho ER, Souza Junior CA, et al. The additional benefit of computed tomography in cancer patients: impacts of sarcopenia and cachexia on quality of life during chemotherapy. *Radiol Bras.* 2024 Jan 1;57. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2024.0012>
32. Gharagozlian S, Mala T, Brekke HK, Kolbjornsen L, Ullerud AA, Johnson E. Nutritional status, sarcopenia, gastrointestinal symptoms and quality of life after gastrectomy for cancer - A cross-sectional pilot study. *Clin Nutr ESPEN.* 2020;37:195-201. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.001>
33. Bland M. *An introduction to medical statistics.* Oxford: University Press; 2000. [Acesso em 12 set 2024]. Disponível em: <https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/An-Introduction-to-Medical-Statistics-Martin-Bland.pdf>

34. Mancuso S, Mattana M, Santoro M, Carlisi M, Buscemi S, Siragusa S. Host-related factors and cancer: Malnutrition and non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2022;40(3):320-31. <https://doi.org/10.1002/hon.3002>
35. Casari L, Silva VLF, Fernandes OAM, Goularte LM, Fanka DEV, Oliveira SS, et al. Estado nutricional e sintomas gastrointestinais em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. *Rev Bras Cancerol*. 2021;67(2). <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n2.1036>
36. Anabtawi N, Pasala MS, Grimshaw AA, Kharel P, Bal S, Godby K, et al. Low skeletal muscle mass and treatment outcomes among adults with haematologic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024 Apr 1;15(3):1084-93. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13446>
37. Barbato MT, Bakos L, Bakos RM, Prieb R, Andrade CD. Preditores de qualidade de vida em pacientes com melanoma cutâneo no serviço de dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Na Bras Dermatol*. 2011 Apr;86(2):249-56. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000200007>
38. Qin Z, Lu K, Jiang T, Wang M, Weng Y, Tang X, et al. Evaluating sarcopenia by using the bioelectrical impedance analysis in patients with acute myeloid leukemia after chemotherapy. *Int J Gen Med*. 2022 Feb;15:1261-9. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S351241>

Colaboradores

dos Santos LC participou da concepção, desenho, interpretação dos dados e revisão da versão final; da Luz MCL participou da concepção e desenho; Pinho CPS participou da análise e interpretação dos dados; da Silva AR participou da concepção, desenho, revisão e aprovação da versão final.

Conflito de Interesses: As autoras declaram não haver conflito de interesses.

Recebido: 29 de janeiro de 2025

Aceito: 11 de abril de 2025