



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA

CLARISSA HOFFMAN IRALA

Qualidade de vida, resposta imune e consumo  
alimentar de pacientes com câncer de mama do  
Hospital Universitário de Brasília

Brasília,  
2011

CLARISSA HOFFMAN IRALA

Qualidade de vida, resposta imune e consumo  
alimentar de pacientes com câncer de mama do  
Hospital Universitário de Brasília

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Nutrição Humana da Faculdade de  
Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como  
requisito parcial para obtenção do título de mestre em  
Nutrição Humana

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marina Kiyomi Ito

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Nathália Valério Marcolino  
Pizato

Brasília,

2011

CLARISSA HOFFMAN IRALA

Qualidade de vida, resposta imune e consumo  
alimentar de pacientes com câncer de mama do  
Hospital Universitário de Brasília

Brasília, 15 de dezembro de 2011.

BANCA EXAMINADORA

PRESIDENTE/ORIENTADORA: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Marina Kiyomi Ito

Programa de Pós-graduação em Nutrição Humana/ Faculdade de Ciências da Saúde/  
Universidade de Brasília –UnB

2<sup>ª</sup> MEMBRO: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Luciana Menezes da Silva Flannery

Centers for Disease Control and Prevention, IDPB Pathology Reference Laboratory.

CDC Campus Clifton

Atlanta, Estados Unidos da América- EUA

3<sup>ª</sup> MEMBRO: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Kelly Grace Magalhães

Instituto de Biologia/ Laboratório de Imunologia Aplicada/

Universidade de Brasília- UnB

MEMBRO SUPLENTE: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eliane Said Dutra

Departamento de Nutrição/ Faculdade de Ciências da Saúde/

Universidade de Brasília- UnB

“ cada um de nós constrói a sua história.  
E cada ser carrega em si o dom de ser capaz e ser feliz...”

*Almir Sater/Renato Teixeira*

## DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao amor da minha vida minha filha Clara.

## AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Nutrição do Hospital Universitário de Brasília, HUB, e principalmente a Ana Paula Caio Izidoro.

Ao Serviço de mastologia do HUB, especialmente a Dr<sup>a</sup> Fernanda Salum.

À toda a equipe do Cacon do HUB, ao Dr João Nunes, as amigas Carolina Custódio, Luciana Freitas, Rachel Emilião e Máisa Batista.

Aos funcionários do laboratório do HUB, em especial a Dr<sup>a</sup> Ana Beatriz de Melo.

A professora e orientadora Marina Kiyomi Ito pelos ensinamentos e as orientações.

À co-orientadora professora Nathalia Valério Pizato pela ajuda e orientações.

À querida professora e amiga Luciana Menezes Silva Flannery pela disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos, incentivo e paciência. Seus ensinamentos alteraram o meu caminho.

Aos queridos amigos e companheiros de muitas horas especiais do laboratório de Malária Mariangela Souza e Nelson Pelet, por toda a ajuda, incentivo e atenção!

À minha mãe, Maria Augusta Carneiro Irala, pela minha vida, pelo amor, dedicação, carinho, pelas diversas ajudas, por estar aqui e por me incentivar a persistir e não desistir!

Ao meu pai, Lucier Nolasco Hoffman Irala pelo incentivo, ajuda e por todo o resto.

A minha irmã Lívia Hoffman Irala pela amizade, apoio incondicional e incentivos.

Ao meu irmão Érico Hoffman Irala pela incentivo.

A minha madrinha Anna Barbara Carneiro Proietti pelo incentivo, apoio e atenção.

Meg Hoffmann pela amizade e valoroso auxílio ao longo desses anos.

À todas as queridas voluntárias que aceitaram participar desta pesquisa e contribuíram por ao transformar um desejo em realidade.

As queridas companheiras do Onconut Ana Carolina Moraes, Juliana Mota, Elemácia Paixão e Janini Ginani Castilho.

À querida amiga Marly Vale. Palavras não traduzem a imensa gratidão pela sua amizade!

Ao Cristiano Saraiva, pelo amor e apoio incondicionais.

A professora Maria Imaculada Junqueira e a Shirley Gomes.

A professora Elisabetta Recine por todo o incentivo ao longo da graduação e após.

À FAPDF pelo financiamento concedido.

**Muito Obrigada!**

## RESUMO:

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. É também o principal responsável pela mortalidade do sexo feminino. Tanto a doença, quanto a terapêutica deste tipo de neoplasia acarretam alterações no estado nutricional, modificações na alimentação, sintomas gastrointestinais e o comprometimento da qualidade de vida. Evidências de que nutrientes, como as gorduras e o ácido graxo  $\omega$ -3 podem interferir no desenvolvimento, na prevenção e durante o tratamento do câncer de mama têm direcionado variadas pesquisas. O objetivo do estudo foi investigar se o consumo de lipídeos totais e de ácido graxo  $\omega$ -3 estão relacionados com o padrão de resposta imunológica, o estado nutricional e a qualidade de vida de pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama ainda sem tratamento clínico; além de fazer a comparação com mulheres sem câncer. Tratou-se de um estudo transversal, prospectivo descritivo, tipo caso-controle no qual foram avaliadas 18 mulheres com câncer de mama (GM) e 29 sem a doença (GC). Foram coletados dados socioeconômicos, estadiamento da doença, peso, altura, circunferência da cintura, percentual de gordura corporal, consumo alimentar por dois recordatórios de 24h, avaliações laboratoriais (hemograma, albumina, colesterol total e frações), avaliação da qualidade de vida, da linfoproliferação, contagem de linfócitos totais e dosagem de citocinas (IL-12, TNF, IL-10, IL-1 e IL-6). A média de idade foi semelhante entre os grupos sendo 47 para o GC e 45 para o GM ( $p=0,38$ ). O GC apresentou maior renda, com prevalência de mais de 10 salários mínimos ( $p<0,05$ ), e maior escolaridade, com de mais de 9 anos de estudo ( $p<0,05$ ). A prevalência de comorbidades foi semelhante nos dois grupos, bem como a da menopausa. A obesidade e o sobrepeso foram mais prevalentes no GM: 83% em comparação aos 77% do GC. Segundo a avaliação da composição de gordura o GM evidenciou 83% de excesso de gordura corporal e menor consumo de lipídeos totais ( $p=0,05$ ). Ainda no GM foi observado menor contagem de linfócitos, bem como menor percentual de linfoproliferação. Não foi observada diferença significativa entre os exames laboratoriais, dosagem de citocinas e escore geral de qualidade de vida. As pacientes com câncer de mama apresentaram menor consumo de carboidratos, lipídeos totais, monoinsaturados e ácidos graxos  $\omega$ -6, bem como menor contagem de linfócitos no sangue periférico e baixa linfoproliferação. Entretanto, não foi evidenciada relação entre o tipo de lipídeo consumido e o padrão de resposta imunológica, o estado nutricional ou a qualidade de vida de pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama.

Palavras chave: câncer de mama, estado nutricional, ácido graxo  $\omega$ -3, citocinas inflamatórias, linfoproliferação, células CD4+ e CD8+.

Palavras chave: câncer de mama, estado nutricional, linfoproliferação, CD4+, CD8+.

## ABSTRACT

Breast cancer is the second most common cancer worldwide and the most common among women. It is also the leading cause of death in women. Both, the disease and the therapy of this type of cancer, results in alterations in nutritional status, changes in diet, gastrointestinal symptoms and impaired quality of life. Evidence that nutrients such as fats and  $\omega$ -3 fatty acids may interfere with the development, prevention and treatment for breast cancer have directed various research. The aim of this study was to investigate whether the consumption of total lipid and fatty acid  $\omega$ -3 are related to the pattern of immune response, nutritional status and quality of life of patients newly or not diagnosed with breast cancer, without medical treatment. It was a cross-sectional study, prospective, descriptive, case-control in which they were evaluated 18 women with breast cancer (GM) and 29 without the disease (GC). We collected socioeconomic data, disease stage, weight, height, waist circumference, percentage body fat, food intake by two 24-hour records, laboratory assessments (complete blood count, albumin, total cholesterol and fractions), assessment of quality of life, lymphoproliferation, total lymphocyte count and cytokine (IL-12, TNF, IL-10, IL-1 and IL-6). The average age was similar between groups, 47 for CG and 45 for GM ( $p = 0.38$ ). The GC had a higher income, with a prevalence of more than 10 minimum wages ( $p < 0.05$ ), and higher education, with over 9 years ( $p < 0.05$ ). The prevalence of comorbidities was similar in both groups, as well as menopause. Obesity and overweight were more prevalent in GM: 83% compared to 77% GC. The assessment of the fat composition of the GM showed 83% of excess body fat and lower consumption of total lipids ( $p = 0.05$ ). While GM showed lower lymphocyte count and a lower percentage of lymphoproliferation. There was no significant difference between the laboratory tests, cytokine and overall score of quality of life. Patients with breast cancer had a lower intake of carbohydrates, lipids, monounsaturated and  $\omega$ -6 fatty acids, as well as lower lymphocyte counts in peripheral blood and lower lymphoproliferation. However, no relationship was observed between the type of lipid consumed and the pattern of immune response, nutritional status or quality of life of patients newly diagnosed with breast cancer.

Keywords: breast cancer, nutritional status,  $\omega$ -3 fatty acid, inflammatory cytokines, lymphoproliferation, CD4 + and CD8 +.

## LISTA DE FIGURAS,QUADROS E TABELAS

Figura 1.....	36
Figura 2.....	39
Quadro 1.....	19

Artigo original: Relação entre o consumo de ácidos graxos, resposta imune e câncer de mama em pacientes atendidas no Hospital Universitário de Brasília

Tabela 1.....	66
Tabela 2.....	67
Tabela 3.....	68
Tabela 4.....	69
Figura 1.....	69

Anexo

Tabela 5.....	116
Tabela 6.....	116
Tabela 7.....	116
Figura 3.....	118
Figura 4.....	119

## **LISTA DE APÊNDICES**

ANEXO 1- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	104
ANEXO 2- Carta de aprovação do Comitê de ética.....	106
ANEXO 3- Questionário socioeconômico e cultural.....	107
ANEXO 4- Recordatório 24 horas.....	112
ANEXO 5 – EORTC QLQ 30.....	115
ANEXO 6- Outros resultados.....	118
ANEXO 7- Exemplo de imagens da citometria das pacientes	120

## LISTA DE ABREVIATURAS

AA: Ácido araquidônico

AG: Ácidos graxos

AGE: ácido graxo essencial

AGPI ou PUFA: Ácidos graxos poliinsaturados

AIT: antígeno produzido pelo tumor

ASG: avaliação subjetiva global

ASPEN: *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*

ALA:Ácido -linolênico

BIA: bioimpedância elétrica

CD4 linfócitos:grupamento de diferenciação 4

CD8 linfócitos: grupamento de diferenciação 8

COX: Ciclooxigenase

DEXA: absorptiometria de raios X de dupla energia

DHA: Ácido docosaheptaenóico

EORTC QLQ C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life*

EPA: Ácido eicosapentaenoico

EUA: Estados Unidos da América

FASN: ácido graxo sintetase

GC: grupo sem câncer de mama ou grupo controle

GM: grupo com câncer de mama

HUB: Hospital Universitário de Brasília

IFN-  $\gamma$  : Interferon – gama

IL: Interleucina

IMC: índice de massa corporal

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LA: ácido linoleico

LPS: linfócitos do sangue periférico

LOX: lipoxigenase

LT: Leucotrieno

LTB 5: Leucotrieno da série B5

LTB 4: leucotrieno da série 4

Kg: quilograma

Kg/m<sup>2</sup>: quilograma por metro quadrado

MHC: *Major histocompatibility complex* (principal complexo de histocompatibilidade)

MST: *malnutrition screening tool*

MUST: *malnutrition universal screening tool*

NK: *natural killer*

NRS 2002: *nutrition risk screening*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PG: Prostaglandinas

PGE<sub>2</sub> ou PG<sub>2</sub>: prostanglandina da série 2

QV: qualidade de vida

SI: sistema imune

TGF: *transforming growth factor* (fator de crescimento transformador)

TNF- $\alpha$ : *tumor necrosis factor* (fator de necrose tumoral) – alfa

TX: Tromboxanos

TX<sub>2</sub>: tromboxano da série 2

-3: ácido graxo da família ômega 3

-6: ácido graxo da família ômega 6

WINS: *the women's intervention study*

## SUMÁRIO

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Lista de tabelas e figuras.....	iv
Lista de apêndices.....	vii
Lista de abreviaturas.....	viii
Sumário.....	ix
1.Introdução.....	10
2.Revisão da literatura.....	14
2.1. Câncer de mama.....	15
2.2. Estadiamento da doença.....	18
2.3. Câncer de mama e nutrição.....	20
2.4.Avaliação Nutricional.....	26
2.5 Qualidade de vida.....	29
2.6. Câncer, sistema imunológico e tecido adiposo.....	32
2.7.Sistema imunitário e ácidos graxos.....	36
3.Objetivos.....	45
3.1.Objetivo geral.....	46
3.2.Objetivos específicos.....	46
4. Metodologia.....	47
4.1.Delineamento do estudo.....	48
4.2. Fatores de inclusão e exclusão.....	48
4.3 Avaliação do estado nutricional.....	49
4.4. Consumo alimentar.....	50
4.5. Qualidade de vida.....	50
4.6. Separação de células para dosagens imunológicas.....	51
4.7. Avaliação da linfoproliferação e imunofenotipagem.....	52
4.8. Dosagem das citocinas.....	53
4.9. Processamento e análise dos dados.....	54
4.10. Aspectos éticos.....	54
5.Resultados e discussão.....	55
5.1. Artigo: Relação entre o consumo de ácidos graxos, resposta imune e câncer de mama em pacientes atendidas no Hospital Universitário de Brasília.....	56
6.Conclusão.....	89
Referências.....	91
Anexos.....	104

# APRESENTAÇÃO

---

## 1. INTRODUÇÃO

O termo câncer é utilizado genericamente para representar um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pela multiplicação desordenada de células transformadas que podem invadir diferentes órgãos. O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo, entre as mulheres ele é o mais comum e o que apresenta maior número de óbitos (INCA<sup>a</sup>,2009).

Tanto a doença quanto a terapêutica deste tipo de câncer acarretam alterações no estado nutricional, na alimentação, sintomas gastrointestinais e o comprometimento da qualidade de vida. Esses aspectos norteiam a ação do nutricionista a fim de que o impacto na qualidade de vida seja minimizado. Outros aspectos derivados dessas alterações nutricionais como o aumento da taxa de complicações pós-operatórias também podem ser diminuídos pela atenção nutricional (CARO et al., 2007; CANDELA et al., 2008).

Nos tumores de mama, a alteração do estado nutricional, principalmente observado com o incremento de peso e da gordura corporal (VANCE et al., 2010) está relacionado a um aumento da morbimortalidade (CALLE et al., 2003), recidiva e pior prognóstico (CARMICHAEL, 2006).

Evidências de que alguns nutrientes podem interferir no desenvolvimento, na prevenção e no tratamento do câncer, tais como os ácidos graxos do tipo  $\omega$ -3, têm direcionado várias pesquisas nesse campo (BERQUIN et al.,2008). Estes estudos sugerem que o  $\omega$ -3 atua como agente inibidor da proliferação linfocitária e regulador da atividade imunológica, podendo alterar a produção de citocinas pró-inflamatórias (De CATERINA et al, 1997; CALDER e MILES, 2000;CALDER, 2008), melhorando o prognóstico clínico e a qualidade de vida dos pacientes.

Alguns estudos a cerca do câncer de mama demonstram que o consumo de ácido graxo do tipo do  $\omega$ -3 tem ações benéficas sobre prognóstico de pacientes com câncer levando ao aumento da eficiência de quimioterápicos (BOUGNOUX et al., 2010) e a diminuição de tumores (SUN et al., 2005). Um trabalho publicado por Jourdan e colaboradores (2007) sugeriu que o  $\omega$ -3 em dose de 1mg/kg de peso é capaz de proteger camundongos do desenvolvimento de linhagens de tumores de mama. Um dos efeitos do  $\omega$ -3 estaria associado a sua capacidade de influenciar sobre a resposta inflamatória (De CATERINA et al, 1997; CALDER e MILES, 2000; CALDER, 2008).

De acordo com os dados acima citados, o presente trabalho tem como objetivo investigar a relação do consumo de lipídeos na dieta de pacientes com câncer de mama recém-diagnosticadas com a resposta imunitária, o estado nutricional e a qualidade de vida dessas mulheres.

A dissertação está organizada em seis capítulos, referências e apêndices. O primeiro compreende a presente introdução ao tema, chamada de apresentação. O segundo é a revisão da literatura sobre os temas câncer de mama, avaliação nutricional e estado nutricional de pacientes oncológicos, qualidade de vida, resposta imunitária e a sua relação com ácidos graxos.

O terceiro capítulo apresenta os objetivos gerais e específicos da dissertação. A metodologia é descrita no quarto capítulo.

O quinto capítulo concentra os resultados e discussão do trabalho, descritos em formato de artigo científico conforme orientação do Programa de pós-graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília, PPGNH. O artigo foi escrito de acordo com as normas do periódico *Clinical Nutrition* (Elsevier) para o qual será enviado para apreciação.

O sexto capítulo apresenta a conclusão da dissertação. É seguido das referências bibliográficas e dos apêndices.

# **REVISÃO DA LITERATURA**

---

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1. CÂNCER MAMA**

Segundo dados do Ministério da Saúde, as principais causas de morte por doença crônica entre a população brasileira são as doenças do aparelho circulatório, seguidas do câncer (MS<sup>a</sup>, 2009). Em 2007 as neoplasias representaram quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados no Sistema de Informações sobre Mortalidade. Segundo a Organização mundial da Saúde, OMS (2007), a prevalência do câncer permanece em crescimento em todo o mundo.

No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para os anos de 2012 e 2013, apontam para a ocorrência de cerca 518.510 novos casos de câncer (INCA<sup>d</sup>, 2011). Desses, um pouco mais da metade (52%) incidirão em mulheres (OMS, 2007; INCA<sup>d</sup>, 2011).

Ainda segundo o INCA, os tumores mais incidentes para o sexo feminino serão os de pele não melanoma (63 mil casos novos), mama (53 mil), colo do útero (18 mil), cólon e reto (16 mil) e pulmão (10 mil). No Distrito Federal, são esperados 8.210 novos casos de cânceres, dos quais 880 serão novos casos de tumores de mama femininos para os anos de 2012 e 2013 (INCA<sup>d</sup>, 2011).

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% de todos os novos casos de câncer em mulheres são de mama (INCA<sup>b</sup>, 2009). É também a primeira causa de morte entre mulheres desde 1980 (VERDE 2007). De acordo com dados do Ministério da Saúde (2011), a mortalidade por câncer de mama aumentou 38% entre a década de oitenta e 2004. Dados do INCA indicam que para o Distrito Federal a mortalidade para esta doença é de 10 a cada grupo de 100 mil mulheres (INCA<sup>c</sup>, 2011).

Estudos epidemiológicos e clínicos têm identificado diversas condições que predispõe as mulheres ao câncer de mama. Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher como a menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal, estão bem estabelecidos em relação ao desenvolvimento da doença na mama (IARC, 2002; BUTT et al., 2009; INCA<sup>a</sup>, 2009).

Além desses, a idade continua sendo um dos mais importantes fatores de risco. As taxas de incidência aumentam rapidamente até os 50 anos, e posteriormente o mesmo se dá de forma mais lenta (GIRONÉS et al., 2010; PETRAKIS e PARASKAKIS, 2010; INCA<sup>b</sup>, 2011). É relativamente rara a ocorrência da doença antes dos 35 anos (INCA<sup>b</sup>, 2011).

A hereditariedade é responsável por apenas 10% do total de casos de neoplasia de mama; no entanto, mulheres com história familiar desse câncer, especialmente se uma ou mais parentes de primeiro grau (mãe, irmãs, filhas) são acometidas antes dos 50 anos, apresentam maior risco de desenvolver a doença (UICC, 1999). Exposições ambientais, como à radiação ionizante, mesmo que em baixas doses, principalmente durante a puberdade, aumentam o risco (UICC, 1999).

Essa doença está relacionada ao processo de urbanização da sociedade como os podemos observar pela influência dos fatores ambientais também associados ao risco aumentado do desenvolvimento deste tipo de câncer (INCA<sup>a</sup>, 2009). Estes são representados principalmente pela dieta, peso corpóreo (VERDE, 2007), tabagismo, sedentarismo (LIMA et al., 2008) e consumo de álcool (UICC, 1999; INCA<sup>b</sup>, 2011). Estudos prévios têm demonstrado consistentemente a associação entre o excesso de peso e adiposidade com um risco crescente em cânceres de esôfago, endométrio, rim,

vesícula biliar, mama em mulheres após a menopausa e cólon; este último principalmente em homens (CALLE et al., 2003).

Há evidências de que o aumento do índice de massa corpórea (IMC), assim como o sobrepeso e o ganho de peso durante a vida, aumenta a incidência do câncer de mama. O IMC elevado é considerado um dos preditores desta doença em mulheres após a menopausa. Segundo o trabalho de Hakkak e colaboradores (2005), o excesso de peso é responsável pelo aumento na incidência da neoplasia de mama; em animais, isso ocorre tanto para os tumores induzidos quimicamente quanto para os sem indução. No período que antecede a menopausa, os estudos mostram uma associação menos consistente entre a obesidade e o câncer de mama (RUBIN et al., 2010).

É importante destacar que a amamentação é considerada um fator de proteção e está associada a um menor risco de desenvolver esse tipo de câncer (INCA<sup>b</sup>, 2011). Esse efeito protetor parece ser mais expressivo para mulheres que têm familiares de primeiro grau com câncer de mama (referencia). A proteção da amamentação é também demonstrada para mulheres que receberam o leite materno; o estudo de Martin e colaboradores (2005) demonstrou esse efeito protetor em mulheres antes da menopausa.

Em relação à dieta, pesquisas mostram que fatores dietéticos e a nutrição seriam responsáveis por cerca de 35% de todos os tipos de câncer, principalmente os de mama, cólon e reto (WILLET, 2005; GRANADOS et al., 2006). Para o Instituto Nacional do Câncer (INCA) os aspectos da alimentação relacionados à tumores de mama são dieta altamente calórica, rica em proteínas e gordura de origem animal, carne vermelha e carnes processadas (INCA<sup>b</sup>, 2011).

Segundo a política de ações para prevenção do câncer no Brasil (INCA<sup>a</sup>, 2009), a dieta e o controle de peso são fatores de risco ambiental que podem ser modificados. Nos casos de câncer de boca, faringe e laringe, o percentual de prevenção a partir do

controle do peso chega a 63%. Para o câncer de mama a manutenção de uma alimentação saudável, atividade física e gordura corporal saudável seriam responsáveis pela prevenção de 28% de novos casos. Mantendo-se apenas a gordura corporal na proporção adequada, 14% novos casos de tumores na mama seriam prevenidos (INCA<sup>a</sup>, 2009).

## **2.2 ESTADIAMENTO DA DOENÇA**

O prognóstico de um paciente com câncer depende do diagnóstico precoce, planejamento terapêutico correto e seguimento cuidadoso, além das condições inerentes ao próprio hospedeiro (LOPES et al., 2002). Para todos os tipos de câncer, dados recentes indicam taxas de cura ou controle da doença em torno de 50%, tornando o câncer uma das doenças crônicas mais preveníveis e curáveis (COELHO, 2000). Apesar do câncer de mama ser considerado uma doença de relativo bom prognóstico as taxas de mortalidade por câncer de mama continua em ascensão no Brasil (VERDE, 2007), muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados (INCA<sup>b</sup>, 2009). Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%, sendo que para países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 73%. Já nos países em desenvolvimento, como o Brasil a sobrevida fica em torno de 57% (INCA<sup>b</sup>, 2009).

A classificação do estadiamento da doença neoplásica no Brasil se baseia no sistema TNM, proposto pela União Internacional contra o Câncer (UICC). Este se baseia na extensão anatômica da doença e apresenta informações que, sabidamente, têm influência sobre a sua evolução. É composto por dados a cerca da extensão do tumor primário, representado pela letra T; presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais, apresentado pela letra N e a presença de metástase à distância, representada

pela letra M. A ausência de metástases em linfonodos regionais ou à distância é informada com o número zero em seguida da letra correspondente (UICC<sup>b</sup>, 2001).

Os principais parâmetros para classificação estão apresentados no quadro 1 a seguir.

Quadro 1- Classificação TNM para o câncer de mama

Parâmetros	Característica
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão.
T2	Tumor com mais de 2 cm, porém não mais de 5 cm em sua maior dimensão.
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão.
T4	Tumor de qualquer tamanho com extensão direta à parede torácica ou à pele.
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional.
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N1	Metástase em linfonodo(s) axilar (es), homolateral (ais), móvel (eis).
N2	Metástase em linfonodo(s) axilar (es) homolateral(is) fixo(s) ou metástase clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na ausência de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es).
N3	Metástase em linfonodo (s) infraclavicular (e) homolateral(ais) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es); ou clinicamente aparente em linfonodo(s) mamário(s) interno(s) homolateral(is), na presença de evidência clínica de metástase em linfonodo(s) axilar(es); ou metástase em linfonodo(s) supraclavicular(es) homolateral(is) com ou sem envolvimento de linfonodo(s) axilar(es) ou mamário(s) interno(s).
MX	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.
M0	Ausência de metástase à distância.
M1	Metástase à distância.

Por finalidades clínicas, é proposto o agrupamento de estádios em I, II, III e IV.

O estágio I é composto pelo agrupamento em T1N0M0, incluindo o as microinvasões.

O estágio II é dividido em IIa: T0,T1 ou T2N1M0; o IIb é composto por T2N1M0 e

T3N0M0. O grupo III compreende o IIIa (T0N2M0, T1N2M0, o T2N2M0 e T3N1, N2M0); o IIIb, T4N0, N1, N2M0; e o IIIc qualquer TN3M0. O estágio IV é qualquer T e NM1 (UICC<sup>b</sup>,2001).

Outra forma de diagnóstico é oferecida pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos denominado de *Summary staging system do programa surveillance, epidemiology, and end results* (SEER) o qual compreende o agrupamento em estágio inicial para os classificados em I, IIa e IIb e avançado para IIIa, IIIb, IV e V (MACCHETTI, 2007).

### **2.3. CÂNCER DE MAMA E NUTRIÇÃO**

A relação entre câncer e nutrição tem sido estudada desde a década de 20, quando Shields Warren propôs que a má nutrição era a principal causa de morte por câncer. De fato, o câncer e seu tratamento apresentam uma grande demanda nutricional para os pacientes (WARNOCK et al., 2005).

Alterações no estado nutricional em pacientes oncológicos é uma complicação frequente e multifatorial. Ocorre em função da localização do tumor, do estágio da doença, da presença de sintomas (vômitos, dor, constipação, por exemplo) e do tipo da terapêutica. A sinergia desses fatores determinará a severidade das alterações (NOURISSAT et al., 2008).

Parece ser lógico que as doenças localizadas no trato gastrointestinal, como pâncreas e cólon, ou que interferem diretamente no ato de se alimentar, como as de cabeça e pescoço ocasionem maior repercussão nutricional em comparação a outras localizações, como o câncer de mama (RAVASCO et al., 2004; GARCIA-LUNA et al., 2006; TONG et al., 2008).

Estudos em modelos animais, epidemiológicos e ecológicos indicam evidências na relação entre o consumo de gorduras, o sistema imune e o crescimento de tumores de mama (BINUKUMAR e MATHEW, 2005; FREEDMAN et al., 2006; WITT et al., 2009), além do prognóstico, da recorrência e da sobrevivência (BOUGNOUX et al., 2010) . No entanto, as evidências de que o consumo excessivo de gorduras seria responsável pelo aumento do risco de desenvolvimento ou recorrência desse tipo de tumores são fracas ou inconsistentes (GOODWIN et al.,2003; BOUGNOUX et al.,2010). Alguns dos fatos responsáveis por esses achados negativos incluem a falta de padronização das porções de gorduras pesquisadas e a quantidade insuficiente de indivíduos ou cobaias pesquisadas, a avaliação pouco efetivas dos anos anteriores ao diagnóstico do câncer de mama e falhas no ajuste do total de energia consumida (GOODWIN et al., 2003).

Dois grandes ensaios clínicos controlados conduzidos no mundo foram inconclusivos. O estudo de acompanhamento de enfermeiras (*the Nurses' Health Study*) nos Estados Unidos não encontrou relação entre o consumo de gorduras e o surgimento ou proteção contra o câncer de mama (WILLETT, 2001; STOLL, 2002). O estudo de coorte da alimentação saudável e vida das mulheres, *The Women's Healthy Eating and Living* (WHEL), foi inconclusivo (PIERCE et al., 2007).

Por outro lado, o estudo de intervenção nutricional das mulheres, *The Women's Intervention Study* (WINS) ofereceu evidências que a redução de 22% do consumo de gordura na dieta pode reduzir em 24% a taxa de recorrências da doença (CHLEBOWSKI et al., 2006).Outro estudo de coorte com oito anos de acompanhamento mostrou que o consumo de lipídeos aumenta o risco de morte por câncer de mama em mulheres antes da menopausa (CHO et al., 2003).

Além disso, emergem estudos do efeito protetor do consumo do ácido graxo  $\omega$ -3 no desenvolvimento de tumores de mama e cólon (WAKAI et al., 2005). Diversos estudos sugerem que o óleo de peixe, rico em ácidos graxos do tipo  $\omega$ -3 age como agente regulador da atividade imunológica, podendo inibir a proliferação linfocitária e alterar a produção de citocinas pró-inflamatórias. Essas ações podem levar a melhora da qualidade de vida e prognóstico clínico de pacientes portadores de tumores, inclusive o de mama (THIES, 2001; WALLACE et al. 2001; CALDER, 2001).

Embora a intervenção nutricional não faça parte do tratamento primário e específico do câncer, é necessária em todos os estágios da doença; além de ser uma estratégia terapêutica. Esta é também capaz de auxiliar no controle dos sintomas relacionados aos tumores (CARO<sup>b</sup> et al., 2007).

Em pacientes com neoplasia de mama, a má nutrição tem sido observada, porém de forma diversa da encontrada na maioria dos cânceres. Um crescente número de pacientes apresenta ganho de peso de forma não intencional, ao invés da perda de peso. Além disso, muitas pacientes já se encontram em sobrepeso ou obesidade no momento do diagnóstico (CARMICHEL, 2006; VANCE et al., 2010).

Estudo recente no hospital universitário da Universidade de Campinas mostrou uma prevalência de 62% de excesso de peso em pacientes com cânceres de mama e útero em variados estágios (ZORLINI et al., 2008). Uma metanálise de 2001 com mais de 8000 mulheres demonstrou que a obesidade no momento do diagnóstico estava associada a piores prognósticos, além de representar uma chance 1,56 maior de mortalidade (RYU et al., 2001).

Para Kopelman (2007), cerca de 10% de todas as mortes por cânceres em pessoas não fumantes são relacionadas à obesidade (30% dos localizados no

endométrio). Tendências lineares positivas de morte foram observadas nos cânceres colorretal, fígado, vesícula biliar e mama (CALLE et al., 2003).

Todas as terapêuticas utilizadas no tratamento da neoplasia de mama são afetadas pelo excesso de peso, isso é especialmente observado na quimioterapia que é calculado de acordo com a superfície corporal (KROENKE et al., 2005; KIRJNER e PINHEIRO, 2007). O estudo de Rosner e colaboradores (1996) mostrou que a obesidade e ocasionada perda da eficácia do tratamento quimioterápico. Ao mesmo tempo, o excesso de adiposidade, também chamada de gordura corporal, predispõe ao desenvolvimento doenças crônicas como a hipertensão arterial, resistência à insulina, o diabetes e complicações cirúrgicas (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2005;.ZORLINI et al., 2008;VANCE et al.,2010). Paralelamente, é observado ganho de peso, principalmente, ao longo do tratamento quimioterápico (CARMICHEL, 2006). A revisão da literatura mostrou que a media de ganho de peso variava de 2,5 a 6,2 kg em estudos enfocando o primeiro ano após o diagnóstico, porém não é raro encontrar um ganho de 10kg (VANCE et al, 2010).

Segundo estudo de coorte de Calle e colaboradores (2003), mulheres com IMC compatível com a obesidade mórbida, ou seja, de, pelo menos,  $40 \text{ kg/m}^2$ , tinham 62 vezes mais chance de morrer por qualquer tipo de câncer, quando comparada às mulheres de peso normal. Segundo estudos clínicos e epidemiológicos, a obesidade em mulheres aumenta em 30 % o risco do desenvolvimento de tumores de mama em comparação a mulheres com IMC em torno de  $20 \text{ kg/m}^2$ (VAN den BRANDT et al., 2000; INCA<sup>b</sup>, 2009).

Um dos possíveis mecanismos implicados nesse aumento do risco é a presença de hormônios promotores do câncer de mama, como o estrogênio que está aumentado cerca de 35% e o estradiol, aumentado em 130% em mulheres obesas quando

comparadas à eutrófica (McTIERNAN et al., 2003). O estrogênio é conhecido como fator que está associado ao processos da iniciação e da promoção do câncer de mama. Além disso, estimula a divisão celular de forma a aumentar o potencial de mutações no DNA e promove o crescimento de tumores dependentes de estrógeno (ROCK e DENAMARK-WAHNEFRIED, 2002).

O excesso de gordura corporal também aumenta os níveis circulantes de insulina, testosterona e leptina; que também podem promover a proliferação celular e o desenvolvimento de câncer de mama (CARMICHAEL, 2006). A insulina também regula negativamente as concentrações de globulina de ligação dos hormônios sexuais presentes no plasma, resultando em uma elevação de estradiol bioativo, o que desencadeia a angiogênese e a proliferação de células epiteliais de mama (VANCE et al., 2010).

Embora cerca de metade das mulheres com câncer de mama experimentem o ganho de peso, os fatores responsáveis por isso não estão totalmente esclarecidos, apesar de vários estudos da literatura (VANCE et al., 2010). Parte da responsabilidade pelo ganho de peso seria a terapêutica (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2001).

Estudos mostram que o ganho ponderal também pode estar diretamente relacionado com o tipo e a duração do tratamento sistêmico, como a quimioterapia, em detrimento aos tratamentos localizados, como a radioterapia e a cirurgia (MAKARI-JUDSON et al. 2007). A quimioterapia (QT), normalmente composta por drogas como a doxorrubicina, a adriamicina e corticoides, em esquemas de mais de um agente está relacionada ao maior ganho de peso quando comparadas a esquemas monodrogas e ao tratamento localizado (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2001). Uma investigação com a quimioterapia oral (tamoxifeno) por seis anos não encontrou associação desta medicação com o ganho de peso (SAQUID et al., 2007).

Alguns estudos apontam que os corticoides, como a dexametasona e a prednisona comumente utilizados para diminuir os sintomas ocasionados pela QT e para tratar inflamação e o acetato de megestrol, utilizado em doenças avançadas são os responsáveis pelo ganho de peso (KIRJNER e PINHEIRO, 2007; VANCE et al., 2010). No entanto, outros trabalhos não confirmam essa associação (ROCK et al., 2002; KROENKE et al., 2005).

Outro fator seria a menopausa, notadamente em pacientes recebendo quimioterapia. Estudos conduzidos com mulheres antes e após a menopausa mostraram que as pacientes antes da menopausa ganhavam de 3,9 a 5,6kg e as mulheres já na menopausa ganhavam de 1,1kg a 3kg (CAAN et al., 2006; HEIDEMAN et al., 2009). Esse ganho de peso mais elevado nas pacientes antes da menopausa parece estar relacionado com a menopausa induzida pela QT, uma vez que altera a função ovariana e as concentrações de hormônios sexuais. Assim, pode produzir uma aceleração das alterações fisiológicas normais da menopausa, incluindo o acúmulo de gordura, mudanças na distribuição da gordura e a diminuição da massa corporal magra (VANCE et al., 2010).

A atividade física tem sido estudada como fator protetor para o desenvolvimento do câncer, sendo também apontada como parte causadora do ganho de peso, uma vez que há um decréscimo no nível de atividade das pacientes (IRWIN et al., 2003; KIRJNER e PINHEIRO, 2007; BALLARD-BARBASH et al., 2009; TRÈDAN et al., 2009).

O menor gasto de energia também é um dos parâmetros implicados nesta alteração de peso. A hipótese seria que as medicações da quimioterapia ocasionassem uma diminuição do gasto energético, causando em última instância o armazenamento da energia não utilizada; o que resultaria no ganho de peso. Pesquisadores, no entanto, não

encontraram modificações no gasto energético durante ou após o tratamento quimioterápico (HEIDEMAN et al., 2009; VANCE et al., 2010).

A alimentação inadequada foi apontada como uma possível causa da má nutrição das pacientes com neoplasia de mama. O estudo de Heideman (2009) procurou identificar se as pacientes aumentavam a ingestão de alimentos e conseqüentemente de energia. Assim como em outros estudos sobre fatores dietéticos, não foi encontrada qualquer relação entre esses dois aspectos (HEIDEMAN et al., 2009). Muitas podem ser as causas dessa falta de resultados como falhas na metodologia dos estudos apontados por GOODWIN e colaboradores (2003). Fadiga e outros efeitos ocasionados pelo tratamento, estresse e a demanda de múltiplos dias para tratamento afetam a alimentação e a atividade física e podem ser apontados com fatores associados ao ganho de peso (CAMPBELL et al., 2007).

#### **2.4. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL**

A questão da obesidade em pacientes com tumores de mama ultrapassa a estética, pois a mesma é responsável pelo prognóstico negativo, além de estar relacionada com a progressão e com a recidiva da doença. Estudos com mulheres sobreviventes ao câncer de mama mostram que o peso corporal no momento do diagnóstico e o ganho de peso após estão relacionados com a recidiva da doença (RUBIN et al., 2010).

Os instrumentos para identificação do estado de nutrição dos pacientes oncológicos são ainda motivo de grandes discussões entre os especialistas. Avaliações de rotina são essenciais para uma intervenção nutricional e um manejo dos pacientes com câncer (AMARAL et al., 2008).

Na prática clínica utilizam-se os métodos de avaliação objetivos e subjetivos. O MST (Malnutrition Screening Tool), ASG (Avaliação Subjetiva Global), o NRS- 2002 (nutritious risk screening) e o MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) são métodos baseados em entrevista com o paciente, sendo considerados de fácil execução. Muitas são as características vantajosas destes, como é o caso do MST para pacientes oncológicos que combina questões acerca do apetite e alterações não intencionais de peso com os resultados da avaliação subjetiva global, recomendada pela sociedade americana de nutrição parenteral e enteral (ASPEN) (AMARAL et al., 2008).

Outro método para avaliar pacientes oncológicos é a “ASG Produzida Pelo Paciente” elaborada por Ottery (1996). A avaliação consta de questionário com perguntas sobre perda de peso, alteração da ingestão, sintomas (específicos de paciente oncológico), alterações na capacidade funcional e avaliação de fatores que aumentem a demanda metabólica, como febre e exame físico semelhante à ASG original (BARBOSA-SILVA e BARROS, 2002).

Dentre os métodos objetivos, a avaliação antropométrica mede, de maneira estática, os diversos compartimentos corporais. Os resultados obtidos por este tipo de biometria são indicadores objetivos e úteis na prática clínica. Como métodos antropométricos, destacam-se alguns parâmetros corriqueiramente utilizados na prática clínica como: peso, altura, IMC, perda ponderal nos últimos seis meses, pregas cutâneas e circunferências musculares (BARBOSA-SILVA, 2008).

O índice de massa corporal (IMC) é o método mais utilizado para classificação por ser um método simples, prático, rápido, de fácil aplicabilidade e mensuração, além de requerer menos treinamento e equipamentos mais baratos (KAMIMURA et al., 2005). É o método mais utilizado para classificação de sobrepeso ou obesidade nas populações adultas (NUNES et al., 2009). No entanto, o IMC apresenta grande

imprecisão em termos dos compartimentos de gordura e massa magra, quando comparado a métodos de avaliação da composição corporal, sendo, portanto, indicado a associação deste com outros métodos como a identificação de fatores de risco (KAMIMURA et al., 2005).

Estudos mostram diferentes métodos para análise da composição corporal que variam desde técnicas complexas e sofisticadas que requerem equipamentos de alto custo e não portáteis, como absorptiometria de raios X de dupla energia (DEXA); a técnicas relativamente simples e baratas, como a bioimpedância elétrica (BIA). Este último, a BIA, tem sido cada vez mais utilizada por ser um método não invasivo, de custo relativamente baixo, indolor, relativamente preciso e de fácil manuseio (COPPINI e WAITZBERG, 2006; BARBOSA-SILVA et al., 2005; NUNES et al., 2009).

Avaliar o consumo alimentar de pacientes com câncer é uma tarefa complexa em decorrência da diversidade, complexidade e heterogeneidade dos alimentos e ingestão de padrões alimentares. Não há um método que garante precisão e que possa ser considerado padrão-ouro para quantificar o consumo de uma população (RIBEIRO et al., 2006); todos os métodos apresentam erros e vieses. O método ideal de avaliação dietética seria rápido, barato e fácil de usar e que daria estimativas precisas da ingestão de alimentos, nutrientes, aditivos e contaminantes, com o mínimo de erro de medição (PENN et al., 2010).

Os métodos de estimativa do consumo alimentar mais utilizados são o recordatório 24 horas (R24h) e o questionário de frequência alimentar, QFA (FISBERG et al., 2008), ambos apresentam erros aleatórios e sistemáticos, inerentes aos métodos, por depender da memória do entrevistado, do treinamento do entrevistador e características da elaboração e aplicação do instrumento (SLATER et al., 2003). Na realidade, os métodos existentes estão sujeitos à notificação equivocada, bem

como erros no processamento de dados: estes incluem viés de desajustabilidade social, no qual os entrevistados relatam a ingestão de uma maneira consistente com as normas sociais em vez da ingestão real e o viés de acordo com o IMC, na qual a subnotificação está relacionado com o aumento do IMC, especialmente notada em pessoas obesas (PENN et al., 2010).

Novos esforços a fim de mensurar o consumo alimentar têm apontado para abordagens de curto prazo, como o R24h; por esse instrumento é possível estimar melhor a ingestão em comparação ao QFA (PENN, 2010). Estudos têm demonstrado que o uso de múltiplos R24 oferece uma avaliação mais precisa, pois não há o efeito do viés de memória que normalmente ocorre no QFA (SCHATZKIN et al., 2009; MA et al. 2009).

O R24h é de fácil administração e adequada à descrição de médias ou percentis de consumo alimentar de grupos de indivíduos (TOMITA e CARDOSO, 2002; RIBEIRO et al., 2006; FISBERG et al., 2008). No entanto, não é adequado para ser realizado em estudos com grande número de entrevistados (SCHATZKIN et al., 2009).

## **2.6. QUALIDADE DE VIDA**

A qualidade de vida (QV) tem sido uma preocupação constante do ser humano, desde o início de sua existência até os dias atuais, constitui um compromisso pessoal à busca contínua de uma vida saudável, desenvolvida à luz de um bem-estar indissociável das condições de modo de viver, como saúde, moradia, educação, lazer, liberdade, trabalho, autoestima, entre outras. Assim, conceituar QV, bem como mensurá-la, torna-se difícil devido ao caráter subjetivo envolvido nesse processo (SILVA et al., 2010).

A QV é um conceito amplo e multidimensional que reflete fatores físicos, psíquicos, sociais, relativos à doença e percepção de saúde e funcionais os quais influenciam a vida do paciente (CARO<sup>b</sup> et al., 2007; SILVA e DERCHAIN, 2006). É normalmente avaliada por questionários respondidos pelo paciente (CARO<sup>b</sup> et al., 2007) para representar a questão subjetiva da QV.

Vários modelos de questionário são sugeridos, entre eles o *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life*, EORTC QLQ-C30, que vêm demonstrando boa eficiência. Trata-se de instrumento validado para pacientes com câncer e é composto por escalas funcionais que avaliam os aspectos: físico, emocional, cognitivo, social e desempenho; associando itens acerca de sintomas como a dispneia, insônia, constipação, perda do apetite, diarreia e problemas financeiros (TRABAL<sup>a</sup> et al., 2006).

O câncer e seu tratamento são responsáveis por alterações diversas e complexas, as quais modificam a qualidade de vida do paciente e dos familiares (TRABAL<sup>a</sup> et al., 2006; CARO<sup>a</sup> et al., 2007).

O câncer de mama tem um impacto negativo para as mulheres e, para a maioria delas, o diagnóstico da doença pode evocar sentimentos como o pesar, raiva e medo. As mamas representam a feminilidade das mulheres, por isso, qualquer alteração relativa a elas exercem impacto emocional e psíquico (SILVA et al. 2010). Além disso, os possíveis tratamentos para o câncer de mama podem acarretar consequências negativas na vida das mulheres, como déficit na função emocional, cognitivo e social, e estes podem persistir por mais de três anos do diagnóstico (ALEGRANCE et al., 2010). Além desses efeitos e alterações, é comum que pacientes sofram de perturbações psicológicas, particularmente a depressão (CARO<sup>b</sup> et al., 2007).

Dor, fadiga e insônia, sintomas apontados com maior frequência em pacientes com tumores de mama e são preditores de morbidades psicológicas e sociais, visto que causam grande impacto direto no autocuidado, nas atividades domésticas, vocacionais, de lazer e sexual. Após o tratamento do câncer de mama, estudos mostraram que a dor continua diretamente associada à limitação de movimento no ombro (MCWAYNE et al., 2005).

O profissional provedor de cuidados de saúde deve buscar um equilíbrio aceitável entre as vantagens e desvantagens do tratamento, que podem ser reconhecidas através da avaliação da qualidade de vida dos pacientes. Tão importante quanto o tratamento é estar atento aos efeitos produzidos nos pacientes (SILVA et al., 2010).

O ato de alimentar-se de uma maneira tradicional influencia na percepção da normalidade e enfermidade nos pacientes (CANDELA et al., 2008). Segundo Salas (2008), durante o tratamento quimioterápico, mais comum em pacientes com câncer de mama, os sintomas mais frequentemente observados são a anorexia, alterações da percepção do gosto (ageusia, disgeusia), náusea, mucosites, xerostomia e esofagites, alterações de deglutição (disfagia e odinofagia), todas essas responsáveis por desidratação e má. Para Ravasco (2005) durante o tratamento quimioterápico é comum haver uma diminuição da sensibilidade ou percepção do sabor o que contribui para o aparecimento de aversões alimentares.

A falta de habilidade em planejar um programa terapêutico para o manejo adequado de qualquer um destes sintomas ocasiona a perda da eficácia terapêutica. Em última instância, estes sintomas ocasionam frequentemente a interrupção do tratamento, diminuição da qualidade de vida e o conseqüente aumento da mortalidade (SALCES et al., 2006; SALAS et al., 2008).

É por esse motivo que o suporte nutricional adequado, ou seja, iniciado precocemente e de forma adequada, está associado a uma melhora da QV. Isso tem ocasionado, ainda, o prolongamento da sobrevida de muitos pacientes oncológicos os quais se tornam capazes de usufruir desta vida extra proporcionada pela ciência. Além disso, os aspectos psicológicos confirmam a importância da terapia nutricional. A confiança na atenção nutricional é apontada pelos próprios pacientes que passam a ter atitudes positivas frente à doença, conseqüentemente apresentam melhor QV (CARO<sup>b</sup> et al., 2007).

## **2.7. CÂNCER, SISTEMA IMUNOLÓGICO E TECIDO ADIPOSEO**

Embora o papel da inflamação no câncer de mama ainda não tenha sido completamente desvendado (RODRIGUES-VITA e LAWERENCE, 2010), a obesidade parece estar no cerne de toda questão. Esta se caracteriza pelo acúmulo de tecido adiposo localizado em todo o corpo, sendo determinada pela associação de vários fatores: orgânicos, genéticos, ambientais, culturais, alimentares e emocionais (CARMICHEL, 2006). No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008/2009 apontam que metade dos adultos apresentam excesso de peso e 12% dos homens e 17% das mulheres são obesos (IBGE, 2010).

O sistema imunitário (SI) é ativado sempre que há a presença de uma molécula imunogênica no organismo. Esta defesa pode ser inata (natural) ou adquirida (também denominada adaptativa ou específica). Ambas envolvem intimamente o SI a partir das células brancas, como os leucócitos que podem ser encontradas circulantes na corrente sanguínea, organizados em órgãos linfoides como o timo, baço e gânglios linfáticos ou dispersos em outras localidades no organismo (CALDER, 2001).

Uma célula cancerosa é uma célula transformada, cuja função biológica foi alterada de tal forma que não responde aos mecanismos normais do corpo que controlam o crescimento e a reprodução da mesma (SWANN et al., 2007) e passa a apresentar proteínas imunogênicas.

As células do sistema inato (SIN) providenciam a primeira resposta ao câncer pela liberação de citocinas e morte das células anormais pelas citotóxicas naturais (CN). A resposta imunológica específica se dá a partir da fagocitose de células cancerígenas pelas células dendríticas, essas por sua vez maturam e migram para os órgãos linfoides, onde irão apresentar os peptídeos antigênicos para as células T (METZGER et al., 2003) ; sendo as células T CD8+ ou citotóxicas as principais responsáveis pela destruição das células tumorais (ABBAS et al., 2008). Por isso a avaliação da linfoproliferação das subpopulações de linfócitos T em pacientes acometidos pelo câncer é de suma importância para determinar a intensidade da resposta imunológica protetora.

A comunicação do SIN e a adquirido ocorre tanto pelo contato direto entre as células, quanto pela produção de mensageiros químicos, principalmente as citocinas (CALDER, 2001). Podem ter ação sobre diferentes tipos celulares; com atividade exclusiva sobre a célula que a produziu e ou sobre outras células de maneira sinérgica, aditiva ou antagonista (NICOLINI et al., 2006). As citocinas agem ligando-se a receptores específicos na superfície das células e, assim, induzem alterações no crescimento, desenvolvimento, sobrevivência ou atividade da célula-alvo (CALDER, 2001; NICOLINI et al. 2006). As citocinas apresentam efeitos diferentes de acordo com a presença da inflamação (RODRIGUES-VITA e LAWERENCE, 2010).

A regulação das células imunes pelas citocinas é crítica para a progressão do câncer. Diferentes citocinas são produzidas por diferentes células de acordo com o tipo

de resposta imune. A interleucina 12 (IL-12), IL-6 e o interferon gama (IFN- $\gamma$ ) são produzidos pelas células envolvidas na resposta inflamatória importantes no desenvolvimento do câncer. As células T CD4+, também chamadas de T helper (Th), são responsáveis por alguns tipos de respostas imunológicas, dentre elas a Th1 cujas citocinas principais são o IFN- $\gamma$  e a IL-12 e a Th2 que produz IL-4, IL-5 e a IL-13. O desequilíbrio dessas respostas em tumores parece estar relacionado com a progressão da neoplasia. A resposta inflamatória Th1, representada pela produção de citocinas que promovem a imunidade antitumoral, quase não é encontrada no infiltrado tumoral. As citocinas do subtipo Th2 contribuem para a polarização dos macrófagos associados ao tumor (RODRIGUES-VITA e LAWERENCE, 2010). A IL-4, um antagonista da resposta inflamatória, assim como a IL-10, produzida pelas células reguladoras, monócitos e macrófagos, inibe a produção de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral ou TNF, IL-12 e o IFN- $\gamma$  (CAVAGLIERIA et al., 2003). O SIN pode estar ineficiente em pessoas que desenvolvem a doença (WHITESIDE, 2006).

O tecido adiposo é conhecido por possuir várias funções, entre elas: armazenamento de energia, regulação hormonal dos sistemas homeostáticos, termogênese proteção de impacto contra as vísceras (JUGE-AURBY et al., 2005). Além disso, o tecido adiposo branco tem uma importante função endócrina, pois secreta uma variedade de proteínas sintetizadas e liberadas pelos adipócitos, denominadas adipocinas cujas concentrações estão diretamente relacionadas ao grau da obesidade (JUGE-AURBY et al., 2005; FONSECA et al., 2006).

Estas adipocinas têm diferentes funções, como regulação de apetite e balanço energético, imunidade, sensibilidade à insulina, angiogênese, inflamação e resposta de fase aguda, pressão sanguínea e metabolismo de lipídeos. Dentre as adipocinas mais

conhecidas e estudadas estão a leptina, adiponectina e resistina. (SILVEIRA et al., 2009).

A leptina possui efeitos pro-inflamatórios, atuando no SI pelo aumento da produção de citocinas, adesão e fagocitose em macrófagos; além de estimular a proliferação e a ativação de linfócitos T, especialmente os T CD4+ (ALVEZ, 2006; ABBAS et al., 2008). A leptina aumenta a produção de citocinas pro-inflamatórias em macrófagos, tais como o TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 e estimula a ativação de neutrófilos (FONSECA et al, 2006).

A adiponectina possui funções imunológicas anti-inflamatórias, ao contrario de outras adipocinas, pois atua sobre a expressão da IL-10 e IL-1(FONSECA et al, 2006). A resistina em humanos é proveniente principalmente dos macrófagos e monócitos e não dos adipócitos e tem um papel inflamatório (SILVEIRA et al., 2009).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado o papel da inflamação crônica na predisposição a diferentes tipos de câncer (MANTOVANI et al, 2007; SWAN et al., 2008; RODRIGUES-VITA e LAWERENCE, 2010). Cerca de 25% de todos os casos de câncer estaria relacionado à inflamação crônica (KUNDU e SURH, 2008). Estudos realizados em pacientes sem câncer e obesos mostrou que as mulheres que consumiam uma dieta equilibrada apresentavam maior quantidade de linfócitos CD8+ e uma diminuição de linfócitos CD4+. A concentração da proteína C reativa, um conhecido marcador inflamatório, foi mais elevada nas mulheres com a dieta mais inadequada; essa associação não foi significativa após o ajuste para o índice de massa corporal. Além disso, evidenciou-se associação limitada entre hábitos alimentares saudáveis e uma maior proliferação de linfócitos (BOYNTON et al., 2007).

O TNF- $\alpha$  tem sido usado com sucesso no tratamento de doenças inflamatórias crônicas. Ao mesmo tempo, há evidências que o seu efeito nas células tumorais permite

o controle da carcinogênese (RODRIGUES-VITA e LAWERENCE, 2010). Tem sido observado que o TNF- $\alpha$  pode promover as respostas Th1 e Th2 em momentos distintos; em linfócitos foi necessário combinar com o IFN- $\gamma$  para iniciar a secreção das citocinas Th1, mas na presença de IL-4, o TNF- $\alpha$  aumenta a produção de citocinas Th2 (LIU et al., 2007). Isto sugere que, em um microambiente de resposta Th2, o qual muitas vezes predomina em tumores, o TNF- $\alpha$  pode aumentar ainda mais a produção destas citocinas. Estas ações do TNF- $\alpha$  podem ser relevantes para o entendermos o seu papel no câncer (RODRIGUEZ-VITA e LAWERENCE, 2010).

Estudos com a IL-6 mostraram que esta era capaz de promover a diferenciação de células tumorais de adenocarcinoma de pulmão e promovia o crescimento de células de cânceres de mama e próstata, além de agir no SI. É ainda um importante marcador para o prognóstico, pois pacientes com pior prognóstico apresentavam maior dosagem da IL-6 no soro (HSIEH et al., 2010). Outros estudos mostram que essa citocina pró-inflamatória tem importantes efeitos tanto nas células malignas, quanto nas células do SI do microambiente tumoral. É capaz de interferir na diferenciação das células dendríticas, interferindo na resposta adaptativa. Além disso, pode limitar o recrutamento de neutrófilos na inflamação, atuando na resposta inata (RODRIGUEZ-VITA e LAWERENCE, 2010).

## **2.8. SISTEMA IMUNITÁRIO E ÁCIDOS GRAXOS**

Os ácidos graxos (AG) são as unidades fundamentais para a síntese de lipídeos, constituídos por cadeias de átomos de carbono, ligados por átomos de hidrogênio. São importantes fontes de energia para o metabolismo. As propriedades dos AG, como solubilidade e flexibilidade, são determinadas pelo tamanho da cadeia e grau de

insaturação, sendo o AG poli-insaturado de cadeia longa (PUFA) os mais flexíveis e solúveis que os AG saturados (BONATO, 2008).

Há duas importantes famílias de PUFAs (figura 1). A família  $\omega$ -6, derivada do AG essencial linoleico que é convertida em ácido araquidônico; e a família  $\omega$ -3, derivada do AG essencial  $\alpha$ -linolênico que é convertida em ácido eicosapentaenoico (EPA) e em ácido docosaenoico (DHA). Os ácidos graxos linoleico e linolênico são considerados essenciais (AGE) porque não podem ser sintetizados no organismo humano (BONATO, 2008; KIM et al.,2010).

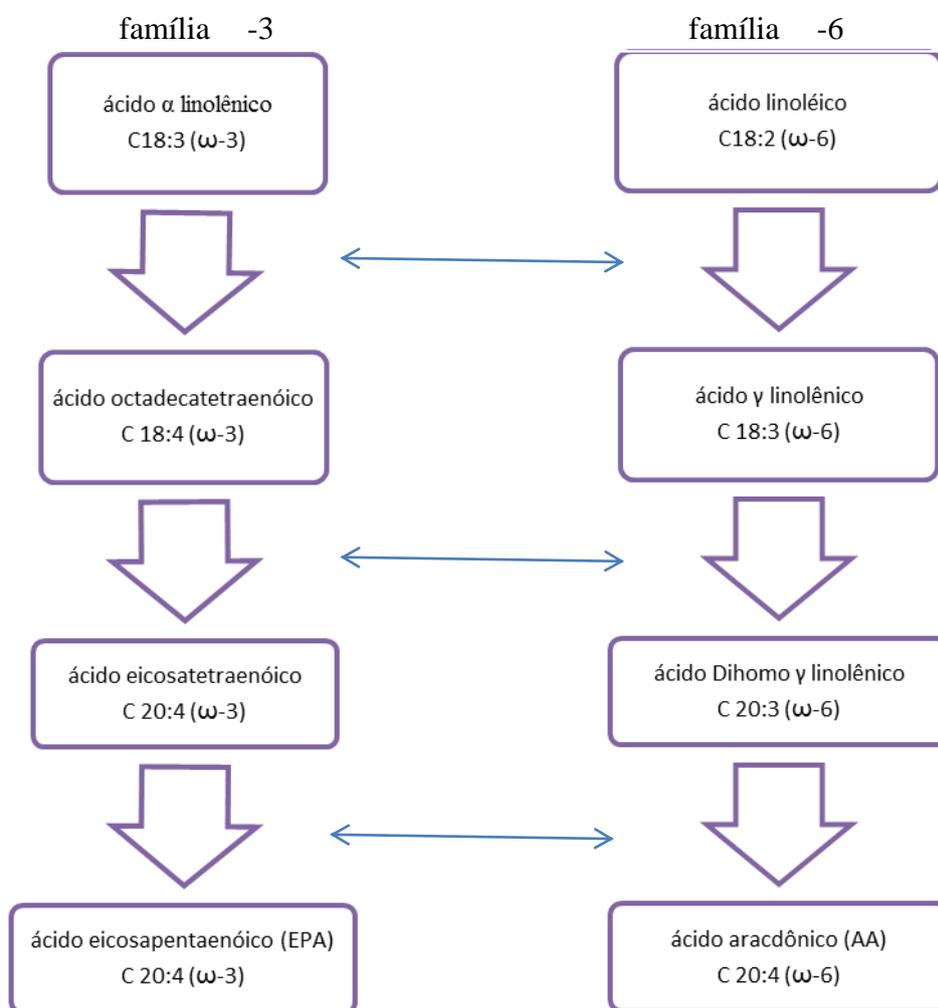


Figura 1: Famílias  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6, ambos ácidos graxos de 18 carbonos (18:3 e 18:2) que após sofrerem a ação das enzimas desaturase, elongases e novamente desaturase, originam o EPA e o AA, respectivamente. O resultado da ação das enzimas são ácidos graxos de 20 carbonos.

Baseada em: Pischon et al. Fatty Acids and Inflammatory Markers. *Circulation*, 108;155-160, 2003.

O estudo de nutrientes como os ácidos graxos  $\omega$ -3 indicam potencial ação no sistema imune. Os lipídeos da família  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 apresentam inúmeras funções vitais nos organismos vivos, como na estrutura dos fosfolipídios da membrana celular, modulação da fluidez desta membrana, sinalização e interação celular. Estes ácidos graxos são provenientes da dieta e quando metabolizados formam ácidos graxos de cadeia longa como EPA, DHA e o AA (ROYNETTE et al., 2004; COLOMER et al., 2006; CALDER, 2008).

Enquanto o resultado do metabolismo da família  $\omega$ -6, o AA, apresenta efeitos inflamatórios potentes, a família  $\omega$ -3 com o EPA e o DHA produz menos efeitos inflamatórios (Figura 2). O EPA e o AA são mobilizados da membrana celular pelas enzimas fosfolipases, especialmente a fosfolipase  $A_2$  e C; em subsequência, são metabolizados pela ciclooxygenase (COX) e pela lipooxygenase (LOX) em eicosanoides: prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) e leucotrienos (LT). O EPA dá origem às séries ímpares de eicosanoides, enquanto o AA, a série pares da PG, como a  $PG_2$  e  $TX_2$  e a 4 dos LT ou  $LT_4$  (CALDER,2001; ROYNETTE et al., 2004; COLOMER et al., 2006; CALDER, 2008).

Como as membranas celulares são compostas por maior quantidade de AA, são formados maiores quantidades destes eicosanoides:  $PG_2$ ,  $TX_2$  e  $LT_4$ , sabidamente pró-inflamatórios (CALDER, 2001; ROYNETTE et al., 2004; COLOMER et al., 2006; CALDER, 2008).

Os eicosanoides apresentam papéis importantes na regulação da inflamação, imunidade, migração celular e plaquetária, pressão arterial e função na musculatura e vasos de tecidos lisos, com ações pro-inflamatórias que incluem febre e eritema,

aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, causando dor e edema (CALDER, 2008), formação de trombos e ateroma e aumento da proliferação celular (ABBAS et al.,2008). Os LT<sub>4</sub>, resultado da ação da LOX, são responsáveis pela estimulação da quimiotaxia dos neutrófilos, o que resulta na exacerbação da inflamação (SIMAPOULOS et al, 2003).

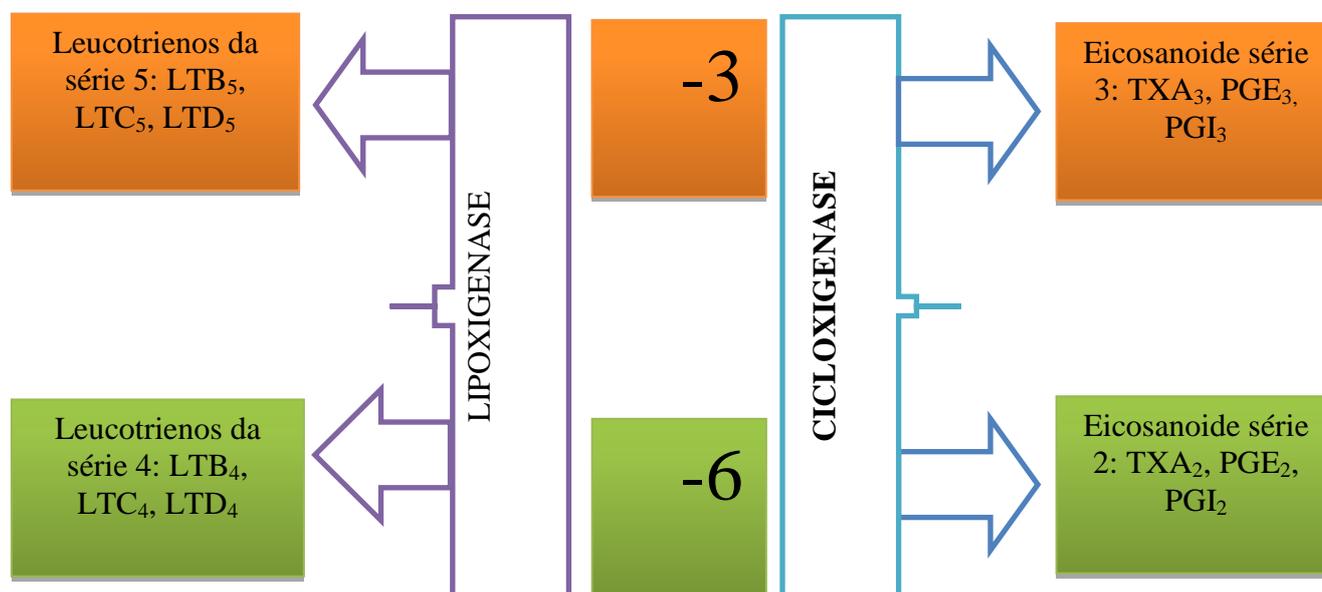


Figura 2: Formação dos eicosanoides pelos ácidos graxos da família  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6. Após sofrer a ação da enzima lipoxigenase, os ácidos graxos  $\omega$ -3 originam os leucotrienos da série 5. A ciclooxigenase por sua vez, origina os eicosanoides da série 3, como o TXA<sub>3</sub> e o PGE<sub>3</sub> a partir dos ácidos graxos  $\omega$ -3. A transformação dos ácidos graxos  $\omega$ -6 pela lipoxigenase origina os leucotrienos da série 4. Pela a ciclooxigenase, o  $\omega$ -6 é transformado nos eicosanoides da série 2.

Baseada em: KOCK E HELLER. Monografia Científica Omegaven. Fresenius Kabi,2004.

Os PUFAS  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 competem pela incorporação na membrana das células o que torna importante a relação  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 que afeta a atividade da membrana e a sinalização celular. Estudos experimentais mostram que a adição de  $\omega$ -6 estimula o crescimento de células de tumores de mama em cultura e a alimentação de ratos imunodeprimidos rica em  $\omega$ -6 (com óleo de milho) estimulam o crescimento e

metástases nos tumores de mama implantados. Em contraste, a adição de  $\omega$ -3 inibe o crescimento de células de câncer de mama em cultura ou em camundongos (STOLL, 2002).

O  $\omega$ -3 da dieta ao competir com a metabolização do AA pode, então ter ação sobre a diminuição da proliferação das células tumorais (MUND et al.,2007). Além dessa ação, o  $\omega$ -3 está relacionado com a produção de radicais peróxidos, conhecidos inibidores do crescimento celular do câncer e com o aumento da apoptose; o que pode ser outro possível mecanismo de diminuição do crescimento tumoral (MUND et al., 2007; BOUGNOUX, 2010).

Segundo Colomer (2006), a família  $\omega$ -3 é responsável pela diminuição das citocinas inflamatórias associadas a diversas doenças crônicas e a anorexia associada à imunoterapia com estas citocinas. Para Trabal e colaboradores (2010) outras ações do EPA e do DHA incluem a supressão da proteólise e da lipólise e a melhoria do apetite o que foi responsável pela diminuição da perda de peso.

A suplementação de 720 mg de EPA e 280 mg de DHA de voluntários saudáveis demonstrou a inibição da proliferação dos linfócitos T (GORJÃO et al., 2006). Diferentes estudos em modelos experimentais mostraram que a presença deste ácido graxo é capaz de reduzir a proliferação linfocitária (THIES et al.,2001) e diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-6 (De CATERINA et al, 1997) e anti-inflamatórias como IL-4 e IL-10 (CALDER e MILES, 2000).

Estudo de Jourdan e colaboradores (2007) sugere que 0,7g/dia de  $\omega$ -3 é capaz de proteger camundongos do desenvolvimento de células tumorais transplantadas de tumores de mama. Outra pesquisa mostra que a suplementação de 1g/kg do ácido docosaenoico seria responsável pela diminuição de tumores mamários em modelos

animais, acompanhado de um aumento de 60% de proteínas supressoras de tumor BRCA 1 (SUN et al., 2005).

Outros estudos demonstraram que ácidos graxos  $\omega$ -6 em camundongos são responsáveis pelo aumento e o número de tumores, enquanto o  $\omega$ -3 diminuía esses dois; sugerindo o efeito preventivo de recorrências e metástases em tumores mamários. Em contraste, baixos níveis  $\omega$ -3 em tecidos mamários estariam associados a um aumento do risco do câncer de mama em mulheres (TAPIEIRO et al., 2002).

Os resultados de Pizato e colaboradores (2005 e 2006), em animais, mostraram que os ácidos graxos  $\omega$ -3 são capazes de reduzir a caquexia e a ativação de linfócitos T, mesmo na presença de tumor de Walker 256, tumor específico para ratos capaz de induzir caquexia em 14 dias. Os autores sugerem que o óleo de peixe age como agente inibidor da proliferação linfocitária e regulador da atividade imunológica, podendo reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que melhorou o quadro geral dos animais portadores de tumores.

Em humanos, os estados clínicos sugeriram que a suplementação do  $\omega$ -3 poderia estabilizar a perda de peso ou levar ao ganho de peso em pacientes com câncer avançado com caquexia (WIGMORE et al., 2000; BRUERA et al. 2003). Alguns desses ensaios apresentaram problemas com a tolerância da suplementação do  $\omega$ -3, o que, segundo Bruera e colaboradores (2003), poderia ser responsável pela diminuição da força dos resultados.

Uma revisão recente da literatura encontrou poucas evidências que dão suporte ao uso de  $\omega$ -3, especialmente o EPA oral, no tratamento da caquexia no câncer (DEWEY et al., 2007). No entanto, quando os pacientes eram capazes de consumir altas doses do suplemento dietético, cerca de 4 g, a estabilização de peso ou ganho de peso eram alcançados. Isto sugere que o  $\omega$ -3 pode ter um papel no suporte nutricional dos

pacientes com câncer, se esse puder ser administrado em alta concentração e por tempo prolongado, controlando-se os efeitos colaterais gastrointestinais, como a náusea e a diarreia (FEARON et al., 2003).

Resultados consistentes em humanos foram encontrados quando se avaliavam voluntários saudáveis que se submeteram à suplementação de 1,5g de EPA e DHA por seis meses. Esses tiveram redução na produção de IL-1, IL-6, TNF e IL-2 por células mononucleares periféricas no sangue (CALDER, 2001; TAPIERO, 2002). Outro estudo com dietas enriquecidas com o  $\omega$ -3 demonstra o aumento da eficiência de quimioterápicos amplamente utilizados na terapêutica do câncer de mama como a doxorrubicina, inibindo o crescimento tumoral e reforçando o poder inibitório do tamoxifeno (BERQUIN et al., 2008).

A pesquisa de Bagga e colaboradores (2002) com mulheres com câncer de mama mostrou que, após o ajuste pela idade, foi evidenciado um maior conteúdo de  $\omega$ -6 e menor quantidade de  $\omega$ -3 no tecido mamário de mulheres com esta neoplasia quando comparadas a mulheres saudáveis. Os resultados sugeriram que a concentração de  $\omega$ -3 derivados do óleo de peixe pode ter um efeito protetor em mulheres norte americanas (BAGGA et al., 2002).

Suplementos nutricionais enriquecidos com  $\omega$ -3 também foram testados em ensaios clínicos em relação a sua capacidade em melhorar o resultado da terapêutica do câncer. A administração do  $\omega$ -3 no antes e após cirurgias abdominais de grande porte para tratamento de câncer resultou na redução da produção das citocinas inflamatórias, como a IL-1 e a IL-6; além da melhora das funções hepática e pancreática. Pacientes que receberam suplemento nutricional contendo  $\omega$ -3 em combinação com arginina e ácidos nucleicos (dieta com imunomoduladores) foram comparados com uma dieta enteral padrão. Os tratados com dieta imunomoduladores tiveram um risco de

complicações inferior aos demais, representado pelo risco relativo de 0,51 e intervalo de confiança 95%; além, de um tempo de permanência hospitalar reduzido em cerca de três dias (BERQUIN et al., 2008).

A base de revisões sistemáticas de Cochrane (2010) apresenta os resultados de nove estudos que mediram parâmetros nutricionais. Os resultados são: em três ensaios de avaliação da concentração de pré-albumina houve medida significativamente maior no grupo do  $\omega$ -3 em relação ao placebo; em outros três, não houve diferenças significativas entre os dois grupos em termos de pré-albumina.

Em um estudo, a ingestão de nitrogênio foi significativamente maior no grupo do  $\omega$ -3 em relação ao grupo placebo, enquanto em outro, não houve diferenças significativas entre os dois grupos em termos de dose de nitrogênio. Não houve diferença significativa em termos de ingestão calórica média, média de albumina ou transferrina média em nenhum dos estudos. Não foram encontradas diferenças significativas em termos de mortalidade também (COCHRANE, 2010).

Pesquisas do consumo de  $\omega$ -3 e câncer mostram resultados controversos. Estudo de coorte com mulheres francesas (THIEBAULT et al, 2008) não mostrou relação entre o consumo de  $\omega$ -3 total e o câncer de mama; no entanto, quando o ácido  $\omega$ -linoleico (ALA), era proveniente de frutas, vegetais e óleo vegetal havia relação inversa com o risco de tumores de mama. Controversamente, quando o ALA era proveniente de amêndoas e de alimentos processados, aumentava o risco da doença (THIEBAULT et al, 2008). O estudo de Coorte na Holanda (VOORRIPS et al.,2002),o estudo caso-controle na Itália (FRANCESCHI et al, 1996) demonstraram a diminuição do risco de neoplasia de mama quanto maior era o consumo de  $\omega$ -3.

O estudo caso-controle de avaliação do conteúdo de ácidos graxos proveniente do tecido adiposo mamário (MAILLARD et al., 2002) mostrou que o risco de tumores

de mama diminuía quando aumentava os níveis ALA. Em contraste, o estudo caso-controle não demonstrou nenhuma associação entre o risco de câncer de mama com a ingestão dietética de  $\omega$ -3 (NKONDJOCK et al., 2003), com a concentração deste no plasma (CHAJES et al., 1999; SAADATIAN-ELAHI et al., 2002) e o conteúdo de ácidos graxos na membrana dos eritrócitos (PALA et al., 2002).

Chajes e colaboradores (2011) mostraram que o maior consumo de  $\omega$ -3 diminuía o risco de câncer de mama em mulheres obesas, mas não em mulheres com peso adequado. O provável mecanismo envolvido nesse efeito protetor é a diminuição da inflamação e dos níveis de adipocinas, com diminuição consequente dos níveis de estrógeno induzida por  $\omega$ -3 no tecido adiposo em mulheres obesas (CHAJES et al., 2011).

Os estudos experimentais e clínicos realizados até o momento e supracitados sugerem que os ácidos graxos  $\omega$ -3 apresentam efeitos positivos no tratamento e na prevenção de tumores, como é o caso do câncer de mama (BERQUIN, 2008; CALDER, 2008).

De acordo com os dados acima citados, o presente trabalho tem como objetivo investigar a relação do consumo e qualidade de lipídeos na dieta de pacientes com câncer de mama recém-diagnosticadas com a resposta imunitária, o estado nutricional e a qualidade de vida dessas mulheres.

## OBJETIVOS

---

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar, num estudo caso-controle, a relação existente entre o estado nutricional, a dieta alimentar, qualidade de vida e características da resposta imunitária com a presença de neoplasia de mama em um grupo de mulheres, recém-diagnosticadas, atendidas no Hospital Universitário de Brasília.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Diagnosticar o estado nutricional de pacientes diagnosticadas com tumores de mama.
2. Quantificar a ingestão de nutrientes e ácidos graxos pelas mulheres dos grupos estudados.
3. Avaliar a qualidade de vida das mulheres participantes do estudo.
4. Avaliar a resposta proliferativa de linfócitos T do sangue circulante periférico.
5. Quantificar a presença das citocinas IL-12, TNF, IL-6, IL-10 e IL-1 no sangue periférico.
6. Comparar os parâmetros nutricionais, bioquímicos e imunológicos analisados com os dados de um grupo de mulheres com diagnóstico negativo para tumores de mama.

# **METODOLOGIA**

---

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo transversal descritivo e analítico, tipo caso-controle, de amostragem sistemática, de pacientes com diagnóstico de câncer de mama antes do início do tratamento cirúrgico ou clínico. O número de pacientes estudados foi de 18 portadores de tumores de mama (grupo com câncer de mama ou GM) e 29 voluntárias sem tumores de mama (grupo controle ou GC). As pacientes do GM foram classificadas pelos estadiamento TNM e SEER, proveniente do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América; este último compreende o agrupamento em estágio inicial para os classificados em I, IIa e IIb e avançado para IIIa, IIIb, IV e V (MACCHETTI, 2007).

### **4.2. Fatores de inclusão e exclusão**

Foram convidadas a participar do estudo mulheres portadoras de tumores de mama sem tratamento clínico ou cirúrgico, com mamografia recente confirmando a tumoração na mama, biópsia positiva para câncer de mama, tinham idade igual ou superior a 18 anos e que aceitaram participar do estudo. Todos os participantes selecionados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os fatores de exclusão foram à impossibilidade de aferição dos dados antropométricos, presença de edemas, impossibilidade de comunicação do paciente com a equipe ou falta de acompanhante que possibilite esta, gestantes, pacientes que não tinham indicação de tratamento (doença avançada) e portadores de marca-passo.

O grupo controle (GC) foi formado por mulheres não portadoras de câncer de mama, de acordo com mamografia recente, com idade igual ou superior a 18 anos e que aceitaram participar do estudo.

Todos os participantes selecionados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 1).

### **4.3. Avaliação do estado nutricional**

O estado nutricional das pacientes foi avaliado pela aferição de dados antropométricos (peso, altura, prega tricipital, circunferência da cintura, circunferência muscular do braço) e composição corporal por BIA.

Para aferição do peso foi utilizada a balança digital Tanita®, com capacidade de 200kg e precisão de 100g; para a altura, estadiômetro de metal Sunny®, aferindo altura de até 2m e precisão de 1 mm. Para a prega tricipital foi utilizado o adipômetro Lange® no ponto médio da parte posterior do antebraço não dominante, medido com o braço flexionado, entre o acrômio no ombro e o olecrano na ulna. A circunferência muscular do braço foi obtida pela relação da prega tricipital (PCT) e a circunferência do braço; esta última aferida com fita métrica de 2 m e precisão de 1 cm, no ponto médio da parte posterior do antebraço não dominante, medido com o braço flexionado, entre o acrômio no ombro e o olecrano na ulna. O IMC foi calculado com o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. A classificação de IMC foi realizada segundo critério da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1997).

Os compartimentos corporais foram mensurados pela balança Tanita® com capacidade de 200kg . Os dados considerados da composição corporal foram: percentual de água, massa magra e gordura corporal. As pacientes foram orientadas a comparecer em jejum de 12h, não praticar atividade física e esvaziar a bexiga antes da avaliação, para a qual estavam descalças, em jejum e com roupa leve.

#### **4.4. Consumo alimentar**

O consumo alimentar foi avaliado por dois recordatórios de 24 horas, realizados em dias posteriores a coleta de dados, pois para esse dia era necessário jejum. Essas informações foram obtidas por contato telefônico.

Todos os dados gerados foram inseridos em programa específico para quantificação de nutriente NUTWIN (UNIFESP, 2005), do qual utilizamos o valor energético total em quilocalorias (kcal), os macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos), colesterol, gorduras monoinsaturadas, poli-insaturadas, saturadas, gorduras ômega 3 e ômega 6. Valores de médias e desvios padrão foram calculados no pacote estatístico SPSS 17.0 para Windows®. Foi utilizado como nível de significância:  $p < 0,05$ .

#### **4.5. Qualidade de vida**

A avaliação da qualidade de vida dos pacientes foi realizada pelo questionário EORTIC QLQ - 30 desenvolvido para pacientes com câncer, validado para a nossa população, mediante entrevista por profissional treinado (TONG e INSERING, 2009), representado por um dos nutricionistas do grupo de estudo.

Este questionário é composto por 30 itens, que avaliam seis aspectos: físico, atividades laborais, emocional, cognitivos, sociais e qualidade de vida; e uma escala com nove sintomas: cansaço, náusea e vômitos, dor, dispneia, sonolência, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras. Pontuações baixas nos primeiros aspectos indicam capacidade funcional inalterada e na escala de sintomas, pequeno impacto da doença e são considerados bons indicadores; o contrário mostra alterações na vida do indivíduo.

A escala linear de transformação foi utilizada como recomendado pela EORTC QLQ - 30, para obtenção de valores de 0 a 100 (NOURISSAT et al., 2008) nos quais o escore 100 representa qualidade de vida excelente e 0 qualidade de vida comprometida.

#### **4.6. Separação de células para dosagens imunológicas**

Os participantes do projeto Onconut foram encaminhados ao laboratório do Hospital Universitário de Brasília, onde foram coletados cerca de 20 ml de sangue em tubos Vacutaner® (BD) com EDTA. Seguindo as recomendações padrões, os pacientes foram orientados a comparecer no dia agendado em jejum de 12 horas. Parte do sangue, cerca de 9ml, foi transportada para o laboratório de Malária da Universidade de Brasília para as etapas seguintes da pesquisa, como as dosagens imunitárias. O sangue restante foi utilizado para análises bioquímicas e imunológicas no laboratório do Hospital Universitário de Brasília.

A separação das células para dosagens imunológicas foi realizada após a centrifugação do sangue total em temperatura ambiente para retirada do soro. Em seguida, o seu volume foi reconstituído com solução salina tamponada (PBS, pH=7,2 e 0,15M) e delicadamente adicionado à camada de Percoll com densidade 1,077. A centrifugação ocorreu a 750g por 10 minutos a 4°C.

A camada de células mononucleadas recuperada foi lavada por duas vezes em PBS gelado, coradas com o corante Turks na diluição de 1:5, visando à identificação dos subtipos celulares e a viabilidade foi conferida com o auxílio do corante Trypan blue na proporção de 1:5. Em seguida as células foram contadas utilizando-se o hematocitômetro.

#### **4.7. Avaliação da linfoproliferação e imunofenotipagem**

A partir da separação celular descrita no item 4.6. Foi obtido um total de  $1 \times 10^7$  linfócitos/mL diluído em meio de cultura RPMI 1640 (SIGMA) contendo, L- glutamina a 1%, penicilina estreptomicina e 1% e soro fetal bovino (SFB) a 10%.

As células foram marcadas com o reagente fluorescente CFDA SE (CFSE) (Molecular Probes®) em temperatura ambiente por 10 minutos na proporção de 1:1000 (1 $\mu$ l/1ml) em PBS estéril protegido da luz.

Devido ao potencial tóxico do CFSE a células mononucleadas (CMN), a reação foi bloqueada com a adição de RPMI 1640 + 10% SBF no gelo, onde permaneceu por cinco minutos. Logo após, as células foram lavadas duas vezes em meio completo e centrifugado a 400g por 10 minutos a 4°C. Ao final das lavagens, as CMN foram ressuspensas em meio RPMI 1640 contendo 10% de SBF.

As células marcadas foram novamente contadas com o auxílio do hematocítômetro. Um total de  $3 \times 10^5$  células foi utilizado em cada poço da placa de cultura de 96 poços, em quadruplicatas. Parte das células foi estimulada com o superantígeno SEB (Staphylococcal enterotoxin B, Sigma-Aldrich®) na concentração de 1 $\mu$ g/ml. Foram realizadas culturas em duplicatas.

Apos incubação por 120 horas ou 5 dias em temperatura de 37°C, umidade controlada e 5% de CO<sub>2</sub>, o sobrenadante dessas células foi centrifugado e armazenado a -70C em tubos eppendorf, adequadamente identificados. As células foram tratadas com solução de EDTA 20mM para desagregação celular por 10 minutos a temperatura ambiente e em seguida foram lavadas por 2 vezes com PBS.

Para a imunofenotipagem, as células foram incubadas com anticorpos fluoresceinados, anti-humano, anti-CD3-ligado ao PERCP e anti-CD4 e CD8 ligados ao PE (BD Lincoln Park, NJ, USA) na concentração de 0,8 $\mu$ l/10<sup>6</sup> células por 30 minutos ao

abrigo da luz e em temperatura ambiente. Findo os tempo de incubação, as células foram lavadas por duas vezes com PBS e procedeu-se a leitura no FACScalibur BD (Lincoln Park, NJ, USA). Foram lidos um total de 20.000 eventos para cada amostra analisada.

A análise da linfoproliferação foi realizada com o auxílio do software Flowjo®, versão 7.6.5 para Mac, no qual foram analisados os linfócitos selecionados baseados no tamanho e na granulosidade. Em seguida uma nova população de células CD3+ foi demarcada pela fluorescência conferida pelo CFSE que era visualizada no canal FL-3 (ANEXO 7). Para identificação dos linfócitos CD4+ ou CD8+ diferentes poços que continham os anticorpos anti CD4+ ou anti-CD8+ foram analisados. A análise destas foi realizada no canal FL-2. Uma vez determinada a população de células positivas para esses marcadores, a população foi avaliada em termos das células proliferadas em comparação com os parâmetros utilizados para o controle. As células proliferadas, também chamadas de filhas, apresentavam menor quantidade de fluorescência em comparação às células adicionadas de fluorescência sem estímulo para proliferação (linfoproliferação basal); a cada nova geração de células filhas, havia um decréscimo do CFSE (ANEXO 7).

#### **4.8. Dosagem das citocinas**

As citocinas mensuradas foram dosadas no soro obtido do sangue total dos participantes após centrifugação à 18°C, 3000rpm por 15 minutos. Para a análise foi utilizado o kit CBA da Becton Dickinson (BD Lincoln Park, NJ, USA) para citocinas humanas pró-inflamatórias: IL-12, TNF, IL-10, IL-1 e IL-6, de acordo com o procedimento do fabricante. Foram utilizados 25µl de soro de cada participante e 15 µl da mistura de todas as *beads* contendo anticorpos anti-citocinas; incubados por 3 horas a

temperatura ambiente. Após esse período, anticorpos anti-citocinas fluoresceinados foram adicionados sendo seguido por nova incubação. Em seguida as *beads* foram lavadas por 3 vezes. A quantificação das citocinas inflamatórias presentes no soro dos indivíduos estudados foi realizada por citometria de fluxo no FACscan BD (Becton Dickinson Lincoln Park, NJ, USA).

#### **4.9. Processamento e análise dos dados**

Os dados obtidos foram inseridos na planilha do software Excel. Para sua análise foi utilizado o pacote estatístico SPSS 17.0 para Windows<sup>®</sup>. Foi utilizado teste qui-quadrado para verificar a presença ou ausência de associações entre as variáveis qualitativas (SALVO et al., 2002) e o teste *t* Student para as variáveis quantitativas. A correlação de Pearson foi utilizada para os fatores paramétricos e Spearman para os não paramétricos. Para efeito da análise foi considerado o nível de significância de  $p < 0,05$ .

#### **4.10. Aspectos éticos**

O preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 1) foi obtido antes de o paciente iniciar sua participação na pesquisa. O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário de Brasília e Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (ANEXO 2).

# **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

## **5. Resultados e discussão:**

**ARTIGO elaborado conforme normas da revista *Clinical Nutrition***

**Relação entre o consumo de ácidos graxos, resposta imune e câncer de mama em pacientes atendidas no Hospital Universitário de Brasília**

**Resumo:**

**INTRODUÇÃO:** O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres. É também o principal responsável pela morte no sexo feminino. Tanto a doença, quanto a terapêutica deste tipo de câncer acarretam alterações no estado nutricional, modificações na alimentação, sintomas gastrointestinais e o comprometimento da qualidade de vida. Evidências de que nutrientes, como as gorduras e o ácido graxo  $\omega$ -3 podem interferir no desenvolvimento, na prevenção e durante o tratamento do câncer de mama têm direcionado variadas pesquisas.

**OBJETIVO:** Investigar se o consumo de lipídeos totais e de ácido graxo  $\omega$ -3 estão relacionados com o padrão de resposta imunológica, o estado nutricional e a qualidade de vida de pacientes recém-diagnosticadas ou não com câncer de mama ainda sem tratamento clínico.

**METODOLOGIA:** Estudo transversal, prospectivo descritivo, tipo caso-controle no qual foram avaliadas 18 mulheres com câncer de mama (GM) e 29 sem a doença (GC). Foram coletados dados socioeconômicos, estadiamento da doença, peso, altura, circunferência da cintura, percentual de gordura corporal, consumo alimentar por dois recordatórios de 24h, avaliações laboratoriais (hemograma, albumina, colesterol total e frações), avaliação da qualidade de vida, da linfoproliferação, contagem de linfócitos totais e dosagem de citocinas (IL-12, TNF, IL-10, IL-1 e IL-6).

**RESULTADOS:** A média de idade foi semelhante entre os grupos sendo 47 para o GC e 45 para o GM ( $p=0,38$ ). O GC apresentou maior renda, com prevalência de mais de 10 salários mínimos ( $p<0,05$ ), e maior escolaridade, com de mais de 9 anos de estudo ( $p<0,05$ ). A prevalência de comorbidades foi semelhante nos dois grupos, bem como a da menopausa. A obesidade e o sobrepeso foram mais prevalentes no GM: 83% em comparação aos 77% do GC. Segundo a avaliação da composição de gordura o GM evidenciou 83% de excesso de gordura corporal e menor consumo de lipídeos totais ( $p=0,05$ ). Ainda no GM foi observado menor contagem de linfócitos, bem como menor percentual de linfoproliferação. Não foi observada diferença significativa entre os exames laboratoriais, dosagem de citocinas e escore geral de qualidade de vida.

**CONCLUSÃO:** Pacientes com câncer de mama apresentaram menor consumo de carboidratos, lipídeos totais, monoinsaturados e ácidos graxos  $\omega$ -6, bem como menor contagem de linfócitos no sangue periférico e baixa linfoproliferação. Entretanto, não foi evidenciada relação entre o tipo de lipídeo consumido e o padrão de resposta imunológica, o estado nutricional ou a qualidade de vida de pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama.

**Palavras chave:** câncer de mama, estado nutricional, ácido graxo  $\omega$ -3, citocinas inflamatórias, linfoproliferação, células CD4+ e CD8+.

**Abstract:**

**INTRODUCTION:** Breast cancer is the second most common cancer worldwide and the most common among women. It is also the leading cause of death in women. Both, the disease and the therapy of this type of cancer, results in alterations in nutritional status, changes in diet, gastrointestinal symptoms and impaired quality of life. Evidence that nutrients such as fats and  $\omega$ -3 fatty acids may interfere with the development, prevention and treatment for breast cancer have directed various research.

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to investigate whether the consumption of total lipid and fatty acid  $\omega$ -3 are related to the pattern of immune response, nutritional status and quality of life of patients newly or not diagnosed with breast cancer, without medical treatment.

**METHODS:** It was a cross-sectional study, prospective, descriptive, case-control in which they were evaluated 18 women with breast cancer (GM) and 29 without the disease (GC). We collected socioeconomic data, disease stage, weight, height, waist circumference, percentage body fat, food intake by two 24-hour records, laboratory assessments (complete blood count, albumin, total cholesterol and fractions), assessment of quality of life, lymphoproliferation, total lymphocyte count and cytokine (IL-12, TNF, IL-10, IL-1 and IL-6).

**RESULTS:** The average age was similar between groups, 47 for CG and 45 for GM ( $p = 0.38$ ). The GC had a higher income, with a prevalence of more than 10 minimum wages ( $p < 0.05$ ), and higher education, with over 9 years ( $p < 0.05$ ). The prevalence of comorbidities was similar in both groups, as well as menopause. Obesity and overweight were more prevalent in GM: 83% compared to 77% GC. The assessment of the fat composition of the GM showed 83% of excess body fat and lower consumption of total lipids ( $p = 0.05$ ). While GM showed lower lymphocyte count and a lower percentage of lymphoproliferation. There was no significant difference between the laboratory tests, cytokine and overall score of quality of life.

**CONCLUSIONS:** Patients with breast cancer had a lower intake of carbohydrates, lipids, monounsaturated and  $\omega$ -6 fatty acids, as well as lower lymphocyte counts in peripheral blood and lower lymphoproliferation. However, no relationship was observed between the type of lipid consumed and the pattern of immune response, nutritional status or quality of life of patients newly diagnosed with breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, nutritional status,  $\omega$ -3 fatty acid, inflammatory cytokines, lymphoproliferation, CD4 + and CD8 +.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum na população feminina. A cada ano, cerca de 22% de todos os novos casos de câncer em mulheres são de mama (IARC, 2002), sendo esta a primeira causa de morte entre mulheres desde 1980 (INCA, 2007).

Entre os fatores ambientais relacionados à carcinogênese do tecido mamário, a dieta é considerada um importante fator pró-tumoral (FREEDMAN et al., 2006). A relação entre fatores dietéticos e o câncer de mama é reconhecida (OMS, 2007). Diversos estudos sugerem que o aumento no consumo de ácidos graxos totais e ácidos graxos saturados podem estar relacionados com o aumento na incidência de tumores de mama em diferentes populações (GONZALES et al., 2004; MAHONEY et al., 2008). O maior consumo de ácidos graxos representa um aumento no valor calórico total, o que pode contribuir para o ganho de peso e presença de obesidade nestas pacientes (QUILES et al., 2006), sendo a própria obesidade um fator de risco para a carcinogênese mamária (CALLE, 2003; CARMICHEL, 2006; PROTANI et al., 2010). Em relação ao consumo de ácidos graxos poli-insaturados, principalmente das famílias -3 e -6, os estudos apresentam resultados diversos (CALDER, 2008).

Em relação à resposta imunológica das pacientes portadoras de câncer de mama, é sabido que tanto na fase inicial quanto na fase tardia da doença há a presença de uma imunossupressão (HADEN, 2003). A contagem total de linfócitos T do sangue periférico diminui, assim como a linfoproliferação, percentual total de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e também a razão CD4<sup>+</sup>/ CD8<sup>+</sup> (CARAS et al., 2004; MOTAWA et al., 2008). Esta imunossupressão é progressiva de acordo com o estágio da doença e

interfere em outros fatores como prognóstico sobrevida e qualidade de vida (KIM et al.,2011).

Sabe-se que os ácidos graxos da família  $\omega$ -3 apresentam modulação na atividade do sistema imunológico (CALDER, 2008). Diferentes estudos em modelos experimentais e em humanos mostraram que a presença deste ácido graxo é capaz de reduzir a proliferação linfocitária (THIES et al.,2001) e diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-6 (De CATERINA et al, 1997) e aumentar as anti-inflamatórias como IL-4 e IL-10 (CALDER e MILES, 2000). Estes efeitos podem diminuir a resposta inflamatória e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (CALDER, 2009).

Neste trabalho investigamos se o consumo de lipídeos, em especial dos ácidos graxos poli-insaturados  $\omega$ -3 estão relacionados com o padrão de resposta imunológica de pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama ainda sem tratamento clínico.

## **MÉTODO:**

### **1. Delineamento e População**

O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Foi um estudo transversal, tipo caso-controle, de pacientes com ou sem diagnóstico recente de câncer de mama e sem ter iniciado tratamento oncológico clínico. O grupo portador de câncer de mama (GM) foi composto por 18 pacientes e o grupo controle (GC) por 30 pacientes. O grupo GM foi classificado pelos estadiamento TNM e *Summary staging system do programa surveillance, epidemiology, and end results* (SEER) retirado do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América; este último compreende o agrupamento em estágio inicial para os classificados em I, IIa e IIb e avançado para IIIa,

IIIb, IV e V (MACCHETTI, 2007). Todas as etapas de entrevistas, análises nutricionais e imunológicas do presente estudo foram realizadas por nutricionistas treinadas.

## **2. Fatores de inclusão e exclusão**

Foram convidadas a participar do estudo mulheres portadoras de tumores de mama virgens de tratamento clínico ou cirúrgico, com mamografia recente confirmando diagnóstico, além de biópsia positiva para câncer de mama, com idade igual ou superior a 18 anos e que aceitaram participar do estudo. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os fatores de exclusão foram à impossibilidade de aferição dos dados antropométricos, presença de edemas, impossibilidade de comunicação com a equipe, gestantes, pacientes que não tinham indicação de tratamento clínico (doença avançada) e portadores de marca-passo.

O grupo controle (GC) foi formado por mulheres não portadoras de câncer de mama, de acordo com mamografia recente.

## **3. Avaliação do estado nutricional**

O estado nutricional dos participantes foi avaliado pela aferição de dados antropométricos (peso, altura, IMC), composição corporal por bia (Tanita®) e circunferência abdominal. Para aferição do peso foi utilizada a balança digital Tanita®, com capacidade de 200kg e precisão de 100g; para a altura, estadiômetro de metal Sunny®, com precisão de 1 mm. O índice de massa corporal foi calculado com o peso em quilo dividido pela altura em metros ao quadrado. Para a sua classificação foi considerada o preconizado pela Organização Mundial de Saúde desde 1997 (OMS, 1997). O percentual de gordura foi obtido pela BIA, sendo considerado adequado o percentual de 30% de gordura.

#### **4. Qualidade de vida**

A avaliação da qualidade de vida dos pacientes foi realizada pelo questionário EORTC QLQ -30 validado para população brasileira, desenvolvido para pacientes com câncer. Este questionário é composto de 30 itens que avaliam seis aspectos: físico, atividades laborais, emocionais, cognitivos, sociais e qualidade de vida; e uma escala com nove sintomas: cansaço, náusea e vômitos, dor, dispneia, sonolência, perda de apetite, constipação, diarreia e dificuldades financeiras.

Pontuações baixas nos escores destes seis aspectos supra descritos indicam capacidade funcional inalterada. E na escala de sintomas indica pequeno impacto da doença. A escala linear de transformação foi utilizada como recomendado pela EORTC, para obter valores de 0 a 100 (NOURISSAT et al., 2008).

#### **5. Consumo alimentar**

O consumo alimentar foi avaliado pela média de dois recordatórios de 24 horas, realizados em dias posteriores à coleta de dados, pois para esse dia era necessário jejum. Essas informações foram obtidas por contato telefônico. Todos os dados gerados foram inseridos em programa específico para quantificação de nutriente NUTWIN (UNIFESP, 2005), do qual utilizamos o valor energético total, os macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídeos), colesterol, gorduras monoinsaturadas, polinsaturadas, saturadas, -3 e -6. Valores de médias e desvios padrão foram calculados no pacote estatístico SPSS 17.0 para Windows®.

#### **6. Dosagem imunológicas**

##### **6.1 Linfoproliferação :**

A citometria de fluxo foi utilizada para analisar as células mononucleares (CMN) obtidas a partir do sangue periférico total com ou sem estimulação pelo

superantígeno SEB (Staphylococcal enterotoxin B, Sigma-Aldrich®). A separação das CMN foi realizada a partir do gradiente de Percoll D=1,077 (GE Healthy Care®) na proporção 2:1. Após a separação,  $1 \times 10^7$  células/mL foram suspensas em meio RPMI 1640 (GIBCO, Grand Island, NY ou SIGMA Chemical Co, St Louis, MO) contendo 1% de L-glutamina, 1% penicilina estreptomicina e 10% de soro fetal bovino (SFB). As células mononucleares foram marcadas com CFSE (Molecular Probes®) na concentração de  $1 \mu\text{l}/10^7$  células. Após marcação, um total de  $3 \times 10^5$  células/poço foram distribuídas em duplicatas em placas de cultura de 96 poços, mantidas em umidade controlada a temperatura de 37°C e 5% de CO<sub>2</sub> por 120 horas.

A análise da linfoproliferação foi realizada com o auxílio do software Flowjo®, versão 7.6.5 para Mac, no qual foram analisados os linfócitos selecionados baseados no tamanho e na granulosidade. Em seguida uma nova população de células CD3+ foi demarcada pela fluorescência conferida pelo CFSE que era visualizada no canal FL-3. Para identificação dos linfócitos CD4+ ou CD8+ diferentes poços que continham os anticorpos anti CD4+ ou anti-CD8+ foram analisados. A análise destas foi realizada no canal FL-2. Uma vez determinada a população de células positivas para esses marcadores, a população foi avaliada em termos das células proliferadas em comparação com os parâmetros utilizados para o controle. As células proliferadas, também chamadas de filhas, apresentavam menor quantidade de fluorescência em comparação às células adicionadas de fluorescência sem estímulo para proliferação (linfoproliferação basal); a cada nova geração de células filhas, havia um decréscimo do CFSE.

## 6.2 Marcação de CD4+ e CD8+

Após o cultivo de 120 horas, as células foram lavadas e marcadas com os anticorpos anti humano, anti-CD4+ ou anti-CD8+ ligado ao PE, anti CD3 ligado ao PercP (BD Lincoln Park, NJ, USA) e incubadas por meia hora a temperatura de 4°C em ambiente protegido da luz. Um total de 20.000 eventos para cada amostra foi coletado no FACscalibur (Lincoln Park, NJ, USA).

## 6.3. Dosagem de citocinas

As citocinas foram mensuradas a partir do soro obtido do sangue total dos participantes após centrifugação à 18°C, a 3000rpm por 15 minutos. Para a análise foi utilizado o kit CBA da Becton Dickinson (BD Lincoln Park, NJ, USA) de citocinas pró-inflamatórias de acordo com recomendações do fabricante. As citocinas pesquisadas foram IL-12, TNF, IL-10, IL-1b e IL-6. Foram utilizados 25µl de soro de cada participante e 15 µl da mistura de todas as *beads* de citocinas. Após a incubação por três horas, foi realizada a lavagem da solução e marcação com anticorpos fluoresceinados. A quantificação das citocinas foi realizada por citometria de fluxo no FACscan BD (Becton Dickinson Lincoln Park, NJ, USA).

## 7. Estatística

Os dados obtidos foram inseridos na planilha do software Excel. Para sua análise foi utilizado o pacote estatístico SPSS 17.0 para Windows®. Foi utilizado teste qui-quadrado ou  $X^2$  para verificar a presença ou ausência de associações entre as variáveis categóricas ou qualitativas (SALVO et al., 2002) e o teste *t* de Student para as variáveis quantitativas. A correlação de Pearson foi utilizada para os fatores paramétricos e Spearman para os não paramétricos. Para efeito da análise foi considerado o nível de significância de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS:

### 1. Perfil socioeconômico.

Os dados da população estudada estão apresentados na tabela 1. Houve concordância na média da idade entre os grupos estudados, com 45 com desvio padrão de 8,9 anos e 47 com desvio padrão de 9,7 anos, respectivamente para GC e GM ( $p=0,29$ ). Em relação à escolaridade, observou-se que no GC a média de anos de estudo é maior que 09 anos, enquanto no GM a apenas 50% das pacientes apresentaram o mesmo tempo de estudo ( $p=0,01$ ).

Aproximadamente um terço das mulheres estava na menopausa, GC com 27% e GM, 29% ( $p=0,29$ ). No GM foi encontrada correlação positiva entre a menopausa e o tipo histológico do tumor ( $r=0,5$  e  $p=0,04$ ). Não foram encontradas diferenças significativas para a presença de comorbidades tais como diabetes (17% para ambos os grupos), hipertensão arterial (27 e 28% para o GC e GM) ou hipercolesterolemia (GC: 37 e GM:11%).

Tabela 1 – Características socioeconômicas, nutricional e clínica dos GC e GM estudados

	GC n,% n=29	GM n,% n=18	p <i>t student</i>
Estado civil			0,06
Solteira	30	22	
Casada	57	39	
Outros	13	39	
Escolaridade			0,01
> 9 anos de estudo	20	50	
< 9 anos de estudo	80	38	
Renda			0,00
até 10 SM <sup>1</sup>	67	100	
> 10 SM	30	0	
Estado nutricional por IMC			0,45
Eutrofia	20	17	
Sobrepeso	34	50	
Obesidade	43	33	
Percentual de gordura corporal			0,04
até 30%	23	17	
>30%	77	83	
Estadio clínico TNM	-		0,11
I		7	
IIa		40	
IIb		33	
IIIa		13	
IIIb		7	
Estadio SEER <sup>2</sup>	-		0,79
Inicial (I,IIa e IIb)		47	
Avançado (IIIa e IIIb)		53	

<sup>1</sup>SM: salário(s) mínimo.<sup>2</sup>*Summary staging system do programa surveillance, epidemiology, and end results* (SEER) retirado do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América.

## 2. Estado nutricional

A tabela 2 mostra as diferenças antropométricas das pacientes em função do estadiamento. Todas as pacientes em estágio avançado apresentaram excesso de gordura corporal, ou seja, apresentavam mais de 30% de seu peso em gordura ( $p=0,03$ ).

Nas pacientes do GM foi encontrada correlação positiva entre o IMC e a circunferência abdominal ( $r=0,706$  e  $p>0,01$ ).

Tabela 2 – Estado nutricional por IMC, percentual de gordura e circunferência da cintura para o GM (n=17), segundo estadiamento inicial e avançado da doença.

	GM (n=17)		p
	Inicial (estádios I e II) n, % n=7	Avançado (estádios III e IV) n, % n=8	
IMC			
Sobrepeso	21	21	0,0
Obesidade	10,5	15,8	
Percentual de gordura			
< 30%	28,7	-	0,03
> 30%	71,3	100	
Circunferência de cintura > 88 cm	57,9	62,5	0,83

## 3. Qualidade de vida

Não houve diferença significativa entre os escores global de QV entre os grupos, sendo  $68,1\pm 24$  o resultado para GC e  $63,7\pm 23$  para GM ( $p= 0,53$ ). Embora tenha sido mais evidente a presença de disfagia ( $p=0,03$ ), diarreia ( $p=0,05$ ) e dificuldade financeira ( $p<0,01$ ) no GM. O grupo controle demonstrou piores resultados em relação à insônia ( $p= 0,03$ ) e constipação ( $p=0,03$ ). O escore global de QV apresentou correlação negativa com a contagem de linfócitos nas pacientes com doença avançada ( $r=-0,77$  e  $p=0,02$ ).

## 4. Consumo alimentar

A tabela 3 mostra os resultados do consumo alimentar entre os grupos. Apesar do valor energético total, proteínas, ácido graxo saturado, monoinsaturado, -3 e

colesterol não apresentarem diferença estatística, o GM apresentou menor consumo de carboidrato, lipídeos, ácidos graxos poli-insaturados totais e da família -6.

Tabela 3 – Dados do consumo alimentar para GC e GM em médias e desvio padrão

Itens avaliados	GC	GM	p <sup>1</sup>
	x± dp <sup>3</sup>	x± dp <sup>3</sup>	
	n=29	n=18	
Valor energético total (VET)	1567,0 ±435,1	1312±507,0	0,07
CHO (%)	51,2±7,4	56±8,5	0,04
PTN (%)	16,0±3,9	15,8±3,3	0,87
LIP (%)	33,2±8,0	28,4±7,7	0,05
- AG <sup>2</sup> saturados (g)	7,0±5,5	4,2±4,6	0,08
-AG <sup>2</sup> monoinsaturado (g)	6,2±3,6	4,5±5,3	0,21
-AG <sup>2</sup> poli-insaturado (g)	3,9±2,3	2,5±2,0	0,03
- -6 total (g)	9,4±4,8	6,9±3,3	0,03
- -3 total (g)	1,5±0,5	0,8±0,5	0,07
Colesterol (mg)	190,0± 105,1	147,9±122,7	0,21
Razão AG insaturados/saturados	1,8±0,7	1,9±0,6	0,62
Razão -6/ -3	6,2±3,1	8,8±2,3	0,86

<sup>1</sup> Teste *t* Student.

<sup>2</sup>AG: ácido graxo.

<sup>3</sup>dp: desvio padrão

### 3. Perfil imunológico

Na tabela 4 estão descritos os dados obtidos pela contagem basal dos linfócitos obtidos do sangue periférico dos grupos estudados e o percentual de linfoproliferação.

Os linfócitos do GM apresentaram menor taxa de proliferação quando comparado ao GC. Não houve diferença nos outros parâmetros analisados após a linfoproliferação; a contagem de linfócitos após a marcação com a fluorescência era aparentemente menor no GM. Foi encontrada correlação positiva entre a contagem de linfócitos basal e o IMC ( $r=0,484$  e  $p=0,001$ ) e entre a contagem de linfócitos basal e a linfoproliferação ( $r=0,336$  e  $p=0,03$ ).

Tabela 4- Contagem de leucócitos, linfócitos, linfoproliferação total e linfoproliferação de CD4 e CD8+

	GC (n=29) $x \pm dp^2$	GM (n=18) $x \pm dp^2 \pm dp^2$	$p^1$
Leucócitos totais (cél/s/ $mm^3$ )	7140 $\pm$ 2012	7086 $\pm$ 2006	0,92
Contagem basal de linfócitos (cél/s/ $mm^3$ )	2457 $\pm$ 719	2149,7 $\pm$ 684	0,15
Percentual de linfoproliferação(%)	32,4 $\pm$ 10,7	25,2 $\pm$ 11,3	0,04
Linfoproliferação CD4+ (%)	57,5 $\pm$ 38,2	50,3 $\pm$ 31,6	0,51
Linfoproliferação CD8+ (%)	57,7 $\pm$ 37,4	45,5 $\pm$ 32,0	0,27

<sup>1</sup> Teste *t* Student.

<sup>2</sup>dp: desvio padrão.

A figura 1 mostra a dosagem de diferentes citocinas realizada no soro. Não houve diferença significativa entre os grupos. Entretanto verificamos correlação positiva entre a concentração de IL-10 e o estadiamento clínico ( $r=0,66$  e  $p>0,01$ ).

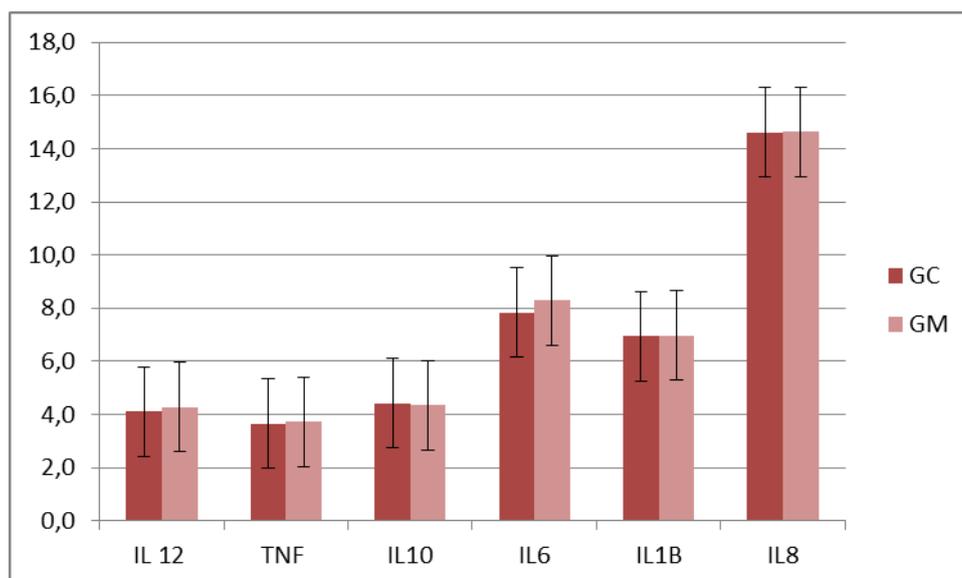


Figura 1- Concentração média de citocinas (pg/L) dosadas do soro. Para a análise das citocinas: IL-12, TNF, IL-10, IL-1b e IL-6, mensuras no soro do GC (n=17) e GM (n=17) foi utilizado o kit CBA da Becton Dickinson (BD Lincoln Park, NJ, USA) de citocinas pró-inflamatórias de acordo com recomendações do fabricante. Para cada 25 $\mu$ l de soro de cada participante foi adicionado 15  $\mu$ l da mistura de todas as *beads* de citocinas. Após a incubação por três horas, foi realizada a lavagem da solução e marcação com anticorpos fluoresceinados. A quantificação das citocinas foi realizada por citometria de fluxo no FACscan BD (Becton Dickinson Lincoln Park, NJ, USA).

A IL-12 mostrou correlações positivas com outras citocinas: TNF ( $r=0,51$  e  $p>0,01$ ), IL-8 ( $r=0,54$  e  $p>0,01$ ) e IL-1 ( $r=0,72$  e  $p>0,01$ ). Além disso, o TNF também apresentou correlação positiva com a IL-1 ( $r=0,68$  e  $p>0,01$ ).

## **DISCUSSÃO**

Diversos estudos mostram a relação entre o desenvolvimento tumoral e imunossupressão no câncer de mama (DUNN ET AL, 2002; HADEN, 2003; CARAS et al.,2004). Apesar disso, não foi encontrada diferença significativa entre os valores basais na contagem total de linfócitos do sangue periférico (LSP) entre os grupos GC e GM pelo leucograma e pela análise por citometria de fluxo; ao mesmo tempo em que evidenciamos menor percentual de proliferação (tabela 4) entre os grupos, prevalência de excesso de peso (83%) (tabela 1) e menor consumo de gordura (tabela 3) no GM.

O estudo de Vicente Conesa e colaboradores (2011) analisaram os valores basais de LSP e após quatro ciclos de quimioterapia em 103 pacientes portadoras de tumores mamários, encontraram valores basais dentro da faixa de normalidade. Caras e colaboradores (2004) evidenciaram diminuição nos valores de leucócitos e linfócitos em pacientes com câncer de mama sem tratamento e após quimioterapia; para pacientes sem qualquer tratamento, foi evidenciada diminuição expressiva de linfócitos T CD8+.

A capacidade de proliferação de linfócitos T também foi analisada, mediante estímulo antigênico (tabela 4), verificou-se que no GM a proliferação é 22% menor quando comparada ao GC ( $p=0,04$ ). O mecanismo pelo qual os tumores suprimem a atividade do sistema imune ainda não é totalmente elucidado. Diversos estudos sugerem que o infiltrado linfocitário presente nos tumores pode sofrer um rearranjo na resposta imune, o que levaria a supressão das atividades antitumorais, bem como alteração nas funções de angiogênese e modelamento de matriz extracelular, o que daria suporte ao desenvolvimento tumoral (de VISSER et al., 2006; TALMADGE et al., 2007). O

estudo de Li e colaboradores (2011) sugere que a citotoxicidade dos linfócitos CD8+ em pacientes portadoras de câncer de mama é reduzida nos linfócitos infiltrados no tecido tumoral quando comparada a dos LPS. O mecanismo de ação sugerido é a menor expressão da perforina e da enzima granzima B (LI et al., 2011), responsável pela morte por apoptose das células-alvo (HUSSEIN e HASSAN, 2006).

Muitos são os estudos *in vivo* e *in vitro* em humanos e modelos experimentais que indicam a relação dos ácidos graxos  $\omega$ -3 com a modulação da resposta imunológica (JEFFERY et al.1997; WALLACE et al., 2001; THIES et al., 2001; PIZATO et al., 2006; ALEIX SALA-VILA et al., 2010; WEISE et al., 2011). O presente estudo não encontrou relação entre o consumo de gorduras totais ou de  $\omega$ -3 com os dados imunológicos. Foi observada correlação negativa entre o consumo total de  $\omega$ -3 e a doença avançada ( $r=-0,29$  e  $p=0,04$ ), ou seja, quanto mais avançada é a doença, menor é o consumo de  $\omega$ -3. Wirfält e colaboradores (2002) também não encontrou relação entre o consumo de gorduras,  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 ou da relação  $\omega$ -6:  $\omega$ -3 e o risco de câncer de mama em mulheres após menopausa.

Estudo de Gorjão e colaboradores (2006) realizado com mulheres saudáveis e suplementação de 1,2g de EPA mostrou a diminuição da proliferação das células T. Bougnoux e colaboradores (1999) demonstraram que a suplementação com o  $\omega$ -3 DHA (docosaexaenoico) aumentou a sobrevida em pacientes portadoras de câncer de mama em estágio avançado da doença. Além disso, maiores concentrações plasmáticas dos  $\omega$ -3 EPA e DHA estão relacionadas com aumento na taxa de sobrevida de diferentes tipos de tumores (MURPHY et al., 2010). Zangh e colaboradores (2006) suplementaram camundongos com óleo de peixe, rico em  $\omega$ -3 e encontraram redução na proliferação *in vivo* das células CD4+.

Vários estudos sugerem diferentes vias de mecanismos de ação para explicar como os  $\beta$ -3 modulam a resposta linfocitária. Entre elas, os  $\beta$ -3 atuaria na redução da secreção de citocinas, expressão de seus receptores e RNA mensageiros (JOLLY et al., 1998; GORJÃO et al. 2007); na redução da fosforilação de proteínas kinases nos receptores dos linfócitos T (FAN et al. 2004) entre outros. A redução da proliferação de linfócitos T através da sinalização downstream de segundos mensageiros como a ativação de proteínas kinases ativadoras de mitoses (MAP kinases) (ZEYDA, 2003) e a redução da síntese de mediadores pró-inflamatórios como prostaglandinas E2 e leucotrienos T4, reduzindo a ativação linfocitária (MEYDANI et al, 1991; TREBBLE,2003; REES et al, 2006, S.N.) também são outros mecanismos descritos.

As citocinas produzidas, principalmente pelos fagócitos e linfócitos T ativados, agem em diferentes vias de crescimento, diferenciação e sobrevivência de diferentes tipos celulares. Portanto não é surpresa que estes mediadores possam agir sobre o crescimento tumoral *in vivo*. No câncer de mama algumas citocinas, como a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) (INUI, 2002, NICOLINI et al.,2006), interleucina 11 (IL-11) e o fator de crescimento transformador (TGF- $\beta$ ) são responsáveis pelo estímulo para o crescimento tumoral, enquanto outras, IL-12, IL-18 e os interferons (IFNs), parecem inibir a proliferação de células tumorais (NICOLINI et al., 2006).

Apesar da média do GM para IL-6 ter sido maior que no GC, as concentrações desta e das demais citocinas presentes no soro dos grupos analisados não mostraram diferença significativa, e tampouco tiveram correlação com o estadiamento tumoral. O estudo de Caras e colaboradores (2004) evidenciou que a produção de citocinas IL-1 e TNF de pacientes com câncer de mama era semelhante ao de pessoas sem câncer, resultado semelhante ao encontrado no presente estudo. O estudo de Sotiriou e colaboradores (2001) também não encontrou relação entre a expressão de IL-6 e a

presença de metástases ósseas nem com a piora do prognóstico em pacientes com tumor de mama primários, sugerindo que a IL-6 não é capaz de modular o estadiamento da doença.

Em relação ao padrão de consumo da população estudada, a distribuição dos macronutrientes mostrou-se adequada de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde no Guia de Alimentação Saudável para População Brasileira (MS, 2008) e compatível com a encontrada na Pesquisa de Orçamentos familiares (POF 2008/2009, IBGE, 2010). A POF encontrou a média do consumo de energia da população brasileira urbana 1536 kcal, com a distribuição de macronutrientes: 59% de carboidratos, 12% de proteínas e 29% de lipídios (IBGE, 2010).

Muitos estudos mostram o papel dos lipídeos no desenvolvimento do câncer de mama (GONZALES et al., 2004; McELIGOT et al., 2006; MAHONEY et al., 2008; WCRF, 2007). O presente estudo evidenciou um menor consumo de lipídeos totais no GM; ao contrário do encontrado em diversos estudos como os citados anteriormente. Além disso, não foi encontrada qualquer relação entre o câncer, o seu estadiamento ou tipo histológico e os tipos de lipídios e ácidos graxos, como os lipídeos saturados e o -3. A revisão de Terry e colaboradores (2003) também falhou em mostrar a relação entre o consumo de -3 e o câncer de mama, assim como o trabalho com mulheres francesas (THIEBAULT et al, 2008) e o estudo caso-controle (NKONDJOCK et al., 2003). A falta de relação também foi evidenciada no estudo de avaliação com a concentração deste no plasma (CHAJES et al., 1999; SAADATIAN-ELAHI et al.), 2002 e do conteúdo de ácidos graxos na membrana dos eritrócitos (PALA et al., 2002).

Chajes e colaboradores (2011) mostraram que o maior consumo de -3 diminuía o risco de câncer de mama em mulheres obesas, mas não em mulheres com peso saudável. O provável mecanismo envolvido nesse efeito protetor é a diminuição da

inflamação e dos níveis de adipocinas, com diminuição consequente dos níveis de estrogênio induzida por  $\omega$ -3 no tecido adiposo em mulheres obesas (CHAJES et al., 2011).

Observou-se diferença significativa nos consumos dos ácidos graxos saturado, monoinsaturado e total  $\omega$ -6, com as maiores quantidades encontradas no GC. O estudo de Bagga e colaboradores (2002) mostrou uma maior quantidade de  $\omega$ -6 no tecido mamário de mulheres com câncer de mama e menor concentração de  $\omega$ -3, o que foi considerado como uma evidência de que o  $\omega$ -3 poderia ter efeito protetor em mulheres norte americanas (BAGGA et al., 2002).

Essa falta de relação entre os tipos de lipídeos e ácidos graxos e a neoplasia de mama não corroboram os resultados de outro grande estudo. É o caso do estudo de coorte *The Women's Healthy Eating and Living* (WHEL). Esse acompanhamento por 6 anos do estudo demonstrou a correlação positiva entre o consumo de  $\omega$ -3 e a redução no risco de câncer de mama e, também, na redução da mortalidade por causas gerais (PATTERSON et al., 2011). Porém, dois grandes ensaios clínicos controlados conduzidos no mundo não observaram a relação entre a gordura dietética e o câncer de mama: o estudo de acompanhamento de enfermeiras, *the Nurses' Health Study*, nos Estados Unidos (WILLETT, 2001; STOLL, 2002) e o estudo da alimentação saudável e vida das mulheres, *The Women's Healthy Eating and Living* WHEL na Europa (PIERCE et al., 2007).

Para o GM, a média do consumo de gorduras foi de 28,4%, semelhante à outra pesquisa com pacientes com tumores de mama: 28,5% (GOLD et al., 2009). As mulheres do GM com doença mais avançada consumiam menor percentual de lipídeos (27%) em comparação as pacientes com doença inicial (30%), porém sem significância estatística. Apesar disso, é um dado que chama a atenção em relação ao prognóstico e

recorrência da doença. O estudo de intervenção nutricional das mulheres, *The Women's Intervention Study* (WINS) ofereceu evidências que a redução de 22% do consumo de gordura na dieta pode reduzir em 24% a taxa de recorrências da doença (CHLEBOWSKI et al., 2006).

Não foi observada diferença significativa entre os exames bioquímicos e imunológicos, como a albumina e as dosagens de colesterol total e frações, realizados no laboratório do Hospital Universitário de Brasília. Além disso, não foi evidenciada relação entre os exames, doenças associadas (diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia) e os demais parâmetros analisados: avaliação nutricional, estadiamento da doença, consumo alimentar, linfoproliferação.

O diagnóstico de câncer é reconhecido como um momento apropriado para o aprendizado e modificação de hábitos de vida, pois os pacientes estão motivados a procurar informações adequadas para a mudança do estilo de vida mais saudáveis (McBRIDE et al., 2000; DOYLE et al., 2006). Como os sobreviventes do câncer têm mais chance de desenvolver novos tumores primários ou secundários e outras doenças crônicas como o diabetes e a osteoporose (McBRIDE et al., 2000), é o momento para que os profissionais de saúde orientem sobre a adoção de hábitos mais saudáveis (PATTERSON et al., 2003).

Alguns estudos com pacientes de câncer de mama indicaram que de 30 a 48 % relataram ter alterado seus hábitos alimentares no ano seguinte ao diagnóstico. As alterações nos hábitos incluíam o aumento no consumo das frutas e dos vegetais, diminuição na ingestão de gordura, carne vermelha e ingestão de açúcar (MAUNSELL et al., 2002; PATTERSON et al., 2003; SALMINEN et al., 2004), além do aumento no consumo de alimentos integrais, diminuição de carnes processadas, café, bebidas alcoólicas e alimentos feitos com farinhas refinadas (VELENTZIS et al., 2011). Alguns

trabalhos também observaram a diminuição do consumo de energia em pacientes após o diagnóstico de câncer de mama (GOLD et al., PIERCE et al., 2007 ; VELENTZIS et al., 2011).

No presente estudo 83% das pacientes apresentaram excesso de peso (tabela 1). Segundo estudos clínicos e epidemiológicos, a obesidade em mulheres aumenta em 30% o risco do desenvolvimento de tumores de mama em comparação a mulheres com IMC em torno de 20 kg/m<sup>2</sup> (VAN den BRANDT et al., 2000; LAHMANN, 2004; INCAb, 2009). Um dos possíveis mecanismos implicados nesse aumento do risco é a presença de hormônios promotores do câncer de mama, como o estrogênio que está aumentado cerca de 35% em mulheres obesas quando comparadas à eutróficas (McTIERNAN et al., 2003). Os níveis de insulina e testosterona também estão elevados na obesidade, o que pode promover a carcinogênese mamária (CARMICHAEL, 2006). Ao mesmo tempo, existem várias evidências científicas que demonstram a relação da obesidade com a produção das adipocinas, como a leptina e a resistina, e o estado inflamatório; sabidamente implicado na carcinogênese (FONSECA et al., 2006; SILVEIRA et al., 2009).

O diagnóstico de câncer de mama tem um impacto negativo nas mulheres, pois as mamas são representativas da feminilidade; assim, qualquer alteração relativa a essas resultam em alterações emocionais (SILVA et al., 2010). Embora o presente estudo não tenha evidenciado diferença significativa ( $p=0,53$ ) entre a QV global entre os grupos, 68,1±24 e 63,7±23 no GC e no GM respectivamente, obtivemos escores inferiores a pesquisas semelhantes (SILVA et al., 2010; ALEGRANCE et al., 2010).

Pacientes com câncer de mama avaliadas apresentaram menor contagem de linfócitos, linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e linfoproliferação. Além disso, apresentaram menor consumo de energia, gorduras totais, gorduras saturadas, poli-insaturadas,

monoinsaturadas e -3. Porém não foi evidenciada relação entre o tipo de gordura consumida e o padrão de resposta imunológica, o estado nutricional ou a qualidade de vida de pacientes sem tratamento e recém-diagnosticadas com câncer de mama.

Limitações importantes do presente estudo se referem ao pequeno número de pacientes, o que interfere no poder de inferência dos resultados obtidos; e o instrumento de coleta de dados de consumo que apresentam erros intrínsecos ao próprio método. Outra limitação seria a dosagem de citocinas no soro que nos fornece informações das citocinas produzidas por todo o organismo; a análise das produzidas somente pelos linfócitos poderia revelar dados interessantes do tipo de RI de mulheres com câncer de mama em comparação a mulheres sem a neoplasia. Conhecendo o impacto da obesidade na inflamação e no sistema imunitário, seria necessário controlar esses fatores, bem como seria útil incluir a avaliação de indicadores inflamatórios, como o PCR. Outros estudos devem ser conduzidos, observando-se as limitações do presente estudo para elucidar as informações que não foram encontradas.

## REFERÊNCIAS

AMARAL P. et al. Body fat and poor diet in breast cancer women. **Nutr Hosp.**; 25(3):456-461, 2010.

BALLARD-BARBASH R et al., Physical Activity, Weight Control, and Breast Cancer Risk and Survival: Clinical Trial Rationale and Design Considerations. **J Natl Cancer Inst**; 101 (9): 630-643, 2009.

BAGGA, D. et al. Long-Chain n-3-to-n-6 Polyunsaturated Fatty Acid Ratios in Breast Adipose Tissue From Women With and Without Breast Cancer. **Nutrition and Cancer**; Volume 42, Issue 2, 2002.

BOUGNOUX,P et al. Fatty acids and breast cancer: sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth. **Progress in lipid research** 49, 76-86, 2010.

BOYNTON,A. et al. Associations between healthy eating patterns and immune function or inflammation in overweight or obese postmenopausal women. **Am J Clin Nutr**; 86:1445–55, 2007.

BRASIL, MINISTÉRIO da SAÚDE [homepage na internet]. Brasília: [citado em maio de 2009].Disponível em <http://saude.gov.br>

INCA<sup>a</sup>. MINISTÉRIO da SAÚDE. INSTITUO NACIONAL DO CÂNCER [homepage na internet]. Brasília: INCA; [citado em maio de 2009].Prevalência de câncer por tipo. Disponível em <http://www.inca.gov.br>

INCA<sup>b</sup>. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER[homepage na internet].Brasília: INCA[citado em maio de 2011]. Câncer no Brasil. Registros de base populacional. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil2010/doc/Comentarios/Parte464registrodebasepopulacionalcompleto.pdf>

INCA<sup>c</sup> MINISTÉRIO DA SAÚDE. GUIA BRASILEIRA ALIMENTAR PARA POPULAÇÃO BRASILEIRA: promovendo a alimentação saudável[homepage na internet].Brasília: Secretaria de Atenção à Saúde, 2008 [citado em dezembro de 2011]Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_Brasileira.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_Brasileira.pdf)

BARBER, M.D. ET AL. A fish oil-enriched nutritional supplement versus weight-loss in patients with advanced pancreatic cancer. **Clinical Nutrition**, 17(1), p13, 1998.

BRITO, N.M.B. et al. Características clínicas de mulheres com carcinoma mamário ductal invasivo submetidas à quimioterapia neoadjuvante. **Rev. Para. Med.**; v.21 n.4 , 2007.

BINUKUMAR,B.; MATHEW, A. **Dietary fat and risk of breast cancer. World journal of Surgical Oncology**; 3:45, 2005.

BUTT, P. et al. Parity and age at first childbirth in relation to the risk of different breast cancer subgroups. **International Journal of Cancer.**; 125, 1926–1934, 2009.

CARA,I. et al. Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. **Cancer Immunol Immunother**; 53: 1146–1152, 2004.

CALDER P.C., MILES E.A. Fatty acids and atopic disease. **Pediatr Allergy Immunol**; 11(Suppl.13):29–36, 2000.

CARAS,I. et al. Evidence for immune defects in breast and lung cancer patients. **Cancer Immunol Immunother**; 53: 1146–1152, 2004.

CARO et al. Relación entre la intervención nutricional y calidad de vida en el paciente con cáncer. **Nutricion Hospitalaria**; 22(3): 337-50, 2007.

CARMICHAEL, A.R. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. **B J Obstetrics and Gynaecology**; 113:1160–1166, 2006.

CHLEBOWSKI, R.T. et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. **J Natl Cancer Inst**; 98:1767–76, 2006.

COELHO, 2000 In: VERDE, S.M.M.L. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e comportamento alimentar em pacientes de neoplasia mamária e

suas consequências na qualidade de vida. Dissertação de mestrado, programa de pós-graduação em saúde pública da USP, 2007.

CONCEIÇÃO, L.L., LOPES, R.L. O Cotidiano de mulheres mastectomizadas: do diagnóstico à quimioterapia. **Revista enfermagem UERJ**; 16(1): 26-31, 2008.

COPPINI LZ. Impedância bioelétrica. In: Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª edição. Editora Atheneu, São Paulo, vol 2, p. 295-304, 2006.

CUMMINGC,S et al. Prevention of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Approaches to Estimating and Reducing Risk. **Journal of National Cancer Institut**; 101: 384 – 398, 2009.

de VISSER, K.E.; EICHTEN, A., COUSSENS, L.M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. **Nat Rev Cancer**; 6(1):24–37, 2006.

de STEFANI, E. et al. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. **Int J Cancer**; 76:491–4, 1998.

DOYLE, C. et al. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment:An American Cancer Society Guide for Informed Choices.**CA Cancer Journal of Clinical**;56:323–353, 2006.

DUNN G.P. et al.Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. **Nat Immunol**; 3(11):991, 2002.

FAN, Y.Y. et al. Dietary docosahexaenoic acid suppresses T cell protein kinase C theta lipid raft recruitment and IL-2 production. **J. Immunol.**; 173, 6151–6160, 2004.

FRANCESCHI, S. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. **Lancet**; 347:1351–6, 1996.

FREEDMAN, L. et al. A comparison of two dietary instruments for evaluating the fat breast cancer relationship. **International Journal of Epidemiology**; 35:1011–1021, 2006.

GIRONÉS,R. et al. Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**; 73; 236–245, 2010.

GISTEREK, I. et al. Tumour-infiltrating CD4 and CD8 T lymphocytes in breast cancer. **Rep Pract Oncol Radiother**; 13/4/: 205–208, 2008.

GOLD, E.R. et al. Dietary Pattern Influences Breast Cancer Prognosis in Women Without Hot Flashes: The Women's Healthy Eating and Living Trial. **J Clin Oncol**; 27(3), 2009.

GRANADOS, S.; QUILES, J. L.; GIL, A.; RAMÍREZ-TORTOSA, M. C. Lípidos de la dieta y cáncer. **Nutr. Hosp.**; 21 (Supl. 2) 44-54, 2006.

GONZALEZ, C.A., et al. The European prospective investigation about cancer and nutrition (EPIC). **Rev Esp Salud Publica**;78(2):167-176, 2004.

GOODWIN, P. et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. **N Engl J Med**;Vol. 345, No. 24, 2001.

GUPTA D. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. **BMC Cancer**, 8:249, 2008.

HAKKAK,R. et al. Obesity promotes 7,12- dimethylbenz(a) anthracene-induced mammary tumor development in female zucker rats. **Breast Cancer Research**; 7:627-633, 2005.

HEIDEMAN W.H. et al. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. **European journal of cancer**; 45; 119 – 126, 2009.

HADEN, J.W. Immunodeficiency and cancer: prospects for correction. **Int Immunopharmacol**, 3:1061, 2003.

IARC. C Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies: Handbooks of Cancer Prevention : Breast Cancer Screening. Volume 7. 2002.

IBGE. PESQUISA ORÇAMENTÁRIO FAMILIAR 2008-2009. Acessada em: dezembro de 2011. Disponível em: <http://www.ibge.com.br/home/presidencia/noticias>

INCA. Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física. Rio de Janeiro, 2009.

INUI, A. Cancer anorexia-cachexia:syndrome. **CA cancer J**; 52:72-91, 2002

IRWIN ML et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the health, eating, activity, and lifestyle (HEAL) study. **Cancer**; 97:1746–57, 2003.

JEFFERY, N.M., NEWSHOLME, E.A., CALDER, P.C. The level of polyunsaturated fatty acids and the n-6 to -3 polyunsaturated fatty acid ratio in the rat diet both affect serum lipid levels and lymphocyte functions. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**; 57:149–60,1997.

JOLLY, C.A.; McMURRAY, D.N.; CHAPKIN, R.S. Effect of dietary n-3 fatty acids on interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in activated murine lymphocytes. **Prostagland. Leukot. Essent.Fatty Acids**, 58,1998.

JOURDAN, M.L. et al Increased BRCA1 protein in mammary tumours of rats fed marine omega-3 fatty acids. **Oncol. Rep.**; 17; 713–719, 2007.

KIM, S.W et al. Relationship between a hopeful attitude and cellular immunity in patients with breast cancer General Hospital. **Psychiatry** 33, 371–376, 2011.

KOPELMAN, P. Health risks associated with overweight and obesity. **Obesity reviews** 8 (Suppl. 1), 13–17, 2007.

LAHMANN, P.H. et al.. Body size and breast cancer risk: findings from the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). **Int J Cancer**, 20;111(5):762-71, 2004.

LIMA, F.E.L. et al. Desenvolvimento de um questionário quantitativo de frequência alimentar. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. Vol. 6, Nº 4, 2003.

LY ,L. et al. Generation of Th1 and Th2 chemokines by human eosinophils: evidence for a critical role of TNFalpha. **J Immunol**;179:4840–8, 2007.

MACCHETTI, A.H. estadiamento do câncer de mama diagnosticado no sistema público de saúde de são Carlos. *Medicina, Ribeirão Preto*, 40 (3): 394-402, 2007.

MAHONEY, M. et al. Opportunities and Strategies for Breast Cancer Prevention Through Risk Reduction. **CA Cancer Journal of Clinical**; 58:347–371, 2008.

MAILLARD, V. et al..Nn-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. **Int J Cancer**;98:78–83, 2002.

MAUNSELL, E. et al. Dietary change after breast cancer: extent, predictors, and relation with psychological distress. **J Clin Oncol**, 20:1017–1025, 2002.

MEYDANI, S.N., et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. **J. Nutr**, 121,547–555, 1991.

McBRIDE, C.M. et al. Psychological impact of diagnosis and risk reduction among cancer survivors. **Psychooncology**, 9:418–427, 2000.

McELIGOT, A.J. et al. Dietary Fat, Fiber, Vegetable, and Micronutrients Are Associated With Overall Survival in Postmenopausal Women Diagnosed With Breast Cancer. **Nutrition and cancer**, 55(2), 132–140, 2006.

McTIERNAN, A. et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. **J Clin Oncol**,;21:1961–6, 2003.

- MURPHY, R.A. et al. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. **Clin Nutr**.29:482-487, 2010.
- NICOLINI, A.; CARPI,A.; ROSSI,G. Cytokines in breast cancer. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, 17; 325–337, 2006.
- NKONDJOCK, A.et al. A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. **Breast**;12:128–35, 2003.
- NOURISSAT,I. et al. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. **European journal of cancer**, 44; 1238 –1242, 2008.
- PALA, V. et al. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. **J Natl Cancer Inst**;93:1088–95, 2001.
- PATTERSON, R.E. et al. Changes in diet, physical activity, and supplement use among adults diagnosed with cancer. **J Am Diet Assoc**, 103:323–328, 2003.
- PATTERSON, R.E. et al. Marine Fatty Acid Intake Is Associated with Breast Cancer Prognosis. **J. Nutr**. 141: 201–206, 2011.
- PENN, L. et al. Assessment of dietary intake: NuGO symposium report. **Genes Nutr**; 5:205–213, 2010.
- PIERCE, J.P. et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women’s Healthy Eating and Living (WHEL)randomized trial. **JAMA** 298:289–298, 2007.
- PROTANI, M. et al. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat**,2010.
- QUILES,J.L. et al. Olive oil and Health. **CABI Publishing**. pp. 317-374, Oxford, UK, 2006.

REES, D., et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men, **Am. J. Clin. Nutr**, 83 331–342, 2006.

ROCK, C.L.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. **Journal of Clinical Oncology** ; 20:3302–16, 2002.

RODRIGUEZ-VITA, J. ; LAWRENCE, T. The resolution of inflammation and cancer **Cytokine & Growth Factor Reviews** 21;61–65, 2010.

RUBIN et al. Antropometria e Conhecimento Nutricional. **Revista Brasileira de Cancerologia** 56(3), 303-309, 2010.

SAADATIAN-ELAHI, M. et al.. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**;11:1353–60, 2002.

SALA-VILA A.; FOLKES, J.; CALDER, P.C.. The effect of three lipid emulsions differing in fatty acid composition on growth, apoptosis and cell cycle arrest in the HT-29 colorectal cancer cell line. **Clinical Nutrition**, 29; 519–524, 2010.

SALMINEN, E. et al. Dietary attitudes and changes as well as use of supplements and complementary therapies by Australian and Finnish women following the diagnosis of breast cancer. **Eur J Clin Nutr**, 58:137–144, 2004.

SILVA, C.H.D.; DERCHAIN, S.F.M. Qualidade de vida em mulheres com câncer ginecológico: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 52(1): 33-47, 2006.

SILVA, C.B., ALBUQUERQUE V., LEITE, J. Qualidade de Vida em Pacientes Portadoras de Neoplasia Mamária Submetidas a Tratamentos Quimioterápicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 56(2): 227-236, 2010.

SOTIRIOU, C. et al. Body. Interleukins-6 and -11 expression in primary breast cancer and subsequent development of bone metastases. **Cancer Letters**, 169; 87- 95, 2001.

TALMADGE, J.E., DONKOR, M., SCHOLAR, E. Inflammatory cell infiltration of tumors: Jekyll or Hyde. **Cancer Metastasis Rev**, 26(3-4):373–400, 2007.

TERRY, P. et al. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. **Am J Clin Nutr**; 77:532–43, 2003.

THIES, F. et al. Dietary supplementation with linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans. **J Nutr** ; 131:1918 –27, 2001.

TREBBLE, T.M. et al.. Prostaglandin E2 production and T-cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant co-supplementation. **Am. J. Clin. Nutr.** 78, 376–382, 2003.

VAN den BRANDT, P. et al. Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies on Height, Weight, and Breast Cancer Risk. **Am J Epidemiol**, Vol. 152, No. 6, 2000.

VANCE, V. et al. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. **Obesity reviews**. Doi:10.1111/j.1467-789X.2010.2010.

VERDE, S.M.M.L. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e comportamento alimentar em pacientes de neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida. Dissertação de mestrado, programa de pós graduação em saúde pública da USP, 2007.

VELENTZIS, L.S. et al., Significant changes in dietary intake and supplement use after breast cancer diagnosis in a UK multicenter study. **Breast Cancer Res Treat**, DOI **10.1007/s10549-010-1238-8**, 2011.

VICENTE CONESA, M.A. et al., Predictive value of peripheral blood lymphocyte count in breast cancer patients treated with primary chemotherapy. **The Breast**, doi:10.1016, 2011.

VOORRIPS, L.E. et al. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. **Am J Clin Nutr**;76:873–82, 2002.

ZEYDA, M. et al. Suppression of T cell signaling by polyunsaturated fatty acids: selectivity in inhibition of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor activation, **J.Immunol.**170, 6033–6039, 2003.

ZHANG, P. et al.. Dietary fish oil inhibits antigen-specific Th1 cell development by suppression of clonal expansion. **J Nutr**,136:2391–8, 2006.

ZORLINI, R et al. Nutritional status of patients with gynecologic and breast cancer. **Nutr Hosp.** 23(6):577-583, 2008.

WALLACE, F.A.; et al. Dietary fatty acids influence the production of Th1- but not Th2-type cytokines. **J Leukoc Biol**;69:449 –57, 2001.

WARNOCK et al. A pilot study examining nutritional and cancer patients: factors influencing oncology patients receiving nutrition in an acute center unit. **Clinical effectiveness in nursing**, 9, 197-201, 2005.

WEISEA, C. et al. Inhibition of IgE production by docosahexaenoic acid is mediated by direct interference with STAT6 and NF B pathway in human B cells. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 22; 269–275, 2011.

WIRFÄLT, E. et al. Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of omega 6 fatty acids (Sweden). **Cancer Causes Control**;13 (10):883-93, 2002.

WORLD CANCER RESEARCH FUND, WCRF. WORLD CANCER RESEARCH FUND /American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and

the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC, American Institute for Cancer Research, 2007.

# CONCLUSÃO

---

## 6. CONCLUSÃO

Ao final do trabalho foi possível avaliar o estado nutricional, qualidade de vida e a resposta imunitária das pacientes com neoplasia de mama em tratamento quimioterápico no Hospital Universitário de Brasília e obter as seguintes conclusões.

Em relação ao estado nutricional observou-se prevalência de sobrepeso e obesidade de 83%, bem como o excesso de adiposidade de 83%, segundo a BIA. Os exames laboratoriais evidenciaram hipercolesterolemia em 37% das voluntárias sem a doença e 11% nas pacientes com câncer de mama.

O consumo de energia, gorduras totais, colesterol, gorduras saturadas, monoinsaturadas, poli-insaturadas e ácidos graxos  $\omega$ -3 foi menor nas pacientes e em ambos os grupos não se mostrou coerente com a prevalência de excesso de peso.

A avaliação da qualidade de vida revelou que as mulheres com câncer de mama no momento do diagnóstico apresentam dificuldades financeiras e a dispneia. No entanto, as mulheres sem a doença também apresentaram escores baixos de QV o que pode denotar o do estilo de vida moderno.

Pacientes com câncer de mama após o diagnóstico e sem tratamento avaliadas apresentaram menor linfoproliferação. Porém não foi evidenciada relação entre o tipo de gordura consumida, o padrão de resposta imunológica, o estado nutricional ou a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama.

## **REFERÊNCIAS**

---

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K., LICHTMAN, A., PILAI, S. *Imunologia celular e molecular*. 6ª edição. Elsevier, Rio de Janeiro. 2008.
- AMARAL, T.F. et al. Evaluation of three nutritional screening tools. **J Hum Nutr Diet**, 21, pp.575–583, 2008.
- ARGILÉS, J.M. Cancer-associated malnutrition. **European Journal of Oncology Nursing**,9(2):S39-S50,2005.
- BARBOSA-SILVA,M.C. e BARROS, A.J.D. Avaliação nutricional subjetiva. Parte 1 - Revisão de sua validade após duas décadas de uso. **Arquivos de Gastroenterologia**; v.39 n.3, 2002.
- BARBOSA-SILVA, M.C. e BARROS, A.JD. Avaliação nutricional subjetiva. Parte 2 - Revisão de suas adaptações e utilizações nas diversas especialidades clínicas. **Arquivos de Gastroenterologia**, v.39 n.3, 2002.
- BARBOSA-SILVA M.C.G.,et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. **American Journal of Clinic Nutrition**, 82:49–52, 2005.
- BARBOSA-SILVA, M.C. Subjective and objective nutritional assessment. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, 11:248–254, 2008.
- BERQUIN, I.M. et al. Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids. **Cancer Letters** 269; 363–377, 2008.
- BORGHAEI, H. et al. Immunotherapy of cancer. **European Journal of Pharmacology** 625; 41–54, 2009.
- BOUGNOUX, P. et al. Fatty acids and breast cancer: sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth. **Progress in lipid research** 49, 76-86, 2010.

BRASIL, MINISTÉRIO da SAÚDE [homepage na internet]. Brasília: [citado em maio de 2009].Disponível em <http://saude.gov.br>

INCA<sup>a</sup>. MINISTÉRIO da SAÚDE. INSTITUO NACIONAL DO CÂNCER [homepage na internet]. Brasília: INCA; [citado em maio de 2009].Prevalência de câncer por tipo. Disponível em <http://www.inca.gov.br>

INCA<sup>b</sup>. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER[homepage na internet].Brasília: INCA[citado em maio de 2011]. Câncer no Brasil. Registros de base populacional. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/cancernobrasil/2010/docs/Comentarios/Parte464registrodebasepopulacionalcompleto.pdf>

INCA<sup>c</sup>.MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Brasília: INCA[citado em dezembro de 2011]. Incidência de câncer no Brasil. Estimativa 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa20122111.pdf>

INCA<sup>d</sup>.MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTAL DA SAÚDE. [homepage na internet].Brasília: mortalidade por câncer[citado em dezembro de 2011]. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=25441](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=25441)

INCA<sup>E</sup>. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. [homepage na internet]. Brasília: INCA[citado em dezembro de 2011]. Mortalidade por tipo de câncer. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo05.action>

BARBER, M.D., et al. A fish oil-enriched nutritional supplement versus weight-loss in patients with advanced pancreatic cancer. **Clinical Nutrition**; 17(1), p13, 1998.

BAUER, J.; CAPRA, S.; FERGUSON, M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. **European Journal of Clinical Nutrition** 56, 779–785, 2002.

BLOCK et al, 1986 IN: SUBARA. et al. Comparative Validation of the Block, Willett, and National Cancer Institute Food Frequency Questionnaires. **American Journal of Epidemiology** Vol. 154, No. 12, 2001.

BRUERA, E. et al. Effect of fish oil on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and anorexia/ cachexia: a double-blind, placebo-controlled study, **Journal of Clinical Oncology** 21 129–134, 2003.

BONATO, S.J. Efeito da suplementação com óleo de peixe, durante oito semanas, sobre o sistema imunitário inato de pacientes, pós-remoção tumoral e efeito *in vitro* do óleo de peixe sobre as células tumorais. Tese de doutorado, Universidade Federal do Paraná, 2008

BUTT et a. Parity and age at first childbirth in relation to the risk of different breast cancer subgroups. **International Journal of Cancer**. 125, 1926–1934, 2009.

CALDER, P.C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids** 79, 101–108, 2008.

CAMPBELL, K.L. et al. Resting energy expenditure in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Cancer Nurs**; **30**: 95–100, 2007.

CARO<sup>a</sup> et al. Relación entre la intervención nutricional y calidad de vida en el paciente con cáncer. **Nutricion Hospitalaria**, 22(3): 337-50, 2007.

CARO<sup>b</sup> et al. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. **Clinical Nutrition**, 26, 289–301, 2007.

CIMINO, J.E. The Role of Nutrition in Hospice and Palliative Care of the Cancer Patient. **Topics of Clinical Nutrition**; 333-339, 2003.

COELHO, F.R.G . Câncer: manual de orientações para pacientes interessados. 2<sup>a</sup> edição. Robe editorial, São Paulo.

COLOMER,R. et al., 2007. n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. **British Journal of Nutrition**; 97, 823–831, 2007.

COPPINI LZ. Impedância bioelétrica. In: Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª edição. Editora Atheneu, São Paulo, vol 2, p. 295-304, 2006.

CHAJES, V. et al. -3 and -6 polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: impact of obesity status. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**; 2011.

COCHRANE data base. Effects of omega-3 fatty acids on cancer (Structured abstract)  
Acessado no endereço <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=breast%20and%20cancer&lang=pt>. Acessado em fevereiro 2010.

CUMMINGS,S et al. Prevention of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Approaches to Estimating and Reducing Risk. **Journal of National Cancer Institut**;101: 384 – 398, 2009.

DELANO et al., 2006 In CARO et al. Relación entre la intervención nutricional y calidad de vida en el paciente con cáncer. **Nutricion Hospitalaria**, 22(3): 337-50, 2007.

DEMARK-WAHNEFRIED, W.;AZIZ, N.M.; ROWLAND J.H.; PINTO, B.M. Riding the crest of the teachable moment: promoting long term health after the diagnosis of cancer. **J Clin Oncol** ;23:5814–30, 2005.

DEWEY et al., Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia, Cochrane Database Syst. Rev.2007.

DIETEL, M. Hormone replacement therapy, breast cancer and tumor pathology. **Maturitas**; 65(3):183-9, 2010 .

DOYLE,C. et al. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment:An American Cancer Society Guide for Informed Choices.**CA Cancer Journal of Clinical**;56:323–353, 2006.

FREEDMAN, L. et al. A comparison of two dietary instruments for evaluating the fat–breast cancer relationship. **International Journal of Epidemiology**;35:1011–1021, 2006.

FISBERG, R.M et al. Questionário de frequência alimentar para adultos com base em estudo populacional. **Revista de Saúde Pública** vol.42 no. 3 São Paulo June 2008.

FONSECA-ALANIZ MH, TAKADA J, ALONSO-VALE MIC, LIMA FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):216-229.

GARCÍA-LUNA et al. Causas e impacto clínico de la desnutrición y caquexia en el paciente oncológico. **Nutr. Hosp.**; 21 (Supl. 3); 10-6, 2006.

GORJÃO,R. et al. Effect of fish oil on human leukocyte function. **Clinical Nutrition** 25, 923–938, 2006.

GIRONÉS,R. et al. Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. **Critical Reviews in Oncology/Hematology** 73; 236–245, 2010.

GEBRIM, L.H. et al In: FORNES, N. M. Guia de medicina ambulatorial e hospitalar: oncologia. Manole, São Paulo, 13: 69-88, 2005.

GRANADOS, S.; QUILES, J. L.; GIL, A.; RAMÍREZ-TORTOSA, M. C. Lípidos de la dieta y câncer. **Nutr. Hosp.** 21 (Supl. 2) 44-54, 2006.

GOMEZ-CANDELA C, et al. Subjective global assessment in neoplastic patients. **Nutricion Hospitalaria**, 18:353-357, 2003.

GOGOS et al., 1998. In COLOMER,R. et al., 2007. n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. **British Journal of Nutrition**, 97, 823–831, 2007.

GUPTA D. et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. **BMC Cancer**, 8:249, 2008.

HEIDEMAN, W.H. et al. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. **European journal of cancer** 45; 119 – 126, 2009.

HSIEH, C.L. et al. IL-6-transfected tumor cells modulate the status of CD8+ and CD4+ T cells to control tumor growth. **Immunobiology**, 215, 2010.

INCA. Políticas e ações para prevenção do câncer no Brasil: alimentação, nutrição e atividade física. Rio de Janeiro, 2009.

IRWIN, M.L. et al. Physical activity levels before and after a diagnosis of breast carcinoma: the health, eating, activity, and lifestyle (HEAL) study. **Cancer**; 97:1746–57, 2003.

ISENRING, E. et al. Validity of the malnutrition screening tool as an effective predictor of nutritional risk in oncology outpatients receiving chemotherapy. **Support Care Cancer**; 14:1152–1156, 2006.

JATOI, A. e LOPRINZI, C.I. Current management of cancer – associated anorexia and weight loss. **Oncology**; v. 15, n. 4, 497-510, 2001.

JEMAL, A. et al. Global Cancer Statistics. **Ca Cancer J Clin**; 61:69–90, 2011.

JOURDAN, M.L. et al. Increased BRCA1 protein in mammary tumours of rats fed marine omega-3 fatty acids. **Oncol. Rep.**; 17; 713–719, 2007.

KAMIMURA, M.A. et al, 2005 In: Nutrição: Nutrição: clínica no adulto. 2ª edição. Manole, São Paulo, 2005.

KOPELMAN, P. Health risks associated with overweight and obesity. **Obesity reviews**; 8 (Suppl. 1), 13–17, 2007.

KOCK E HELLER. Monografia Científica Omegaven. Fresenius Kabi. 2004.

KIM, W. et al. Regulatory activity of polyunsaturated fatty acids in T-cell signaling. **Progress in Lipid Research**; in press, 2010.

LI, W. et al. Thymic selection pathway regulates the effector function of CD4 T cells. **JEM**; Vol. 204, No. 9, 2145-2157, 2007.

LIMA, F.E.L. et al. Desenvolvimento de um questionário quantitativo de frequência alimentar. **Revista Brasileira de Epidemiologia**.; Vol. 6, Nº 4, 2003.

MA, Y. Number of 24-Hour Diet Recalls Needed to Estimate Energy Intake. **Ann Epidemiol**; 9:553–559, 2009.

MAHONEY, M. et al. Opportunities and Strategies for Breast Cancer Prevention Through Risk Reduction. **CA Cancer Journal of Clinical**; 58:347–371, 2008.

MARTIN, R.M. et al.. Breast-Feeding and Cancer: The Boyd Orr Cohort and a Systematic Review With Meta-Analysis. **Journal of the National Cancer Institute**; Vol. 97, No. 19, October 5, 2005.

MCWAYNE, J.; HEINEY, S.P. Psychologic and social sequele of secondary lymphedema. **Cancer**; 104 (3): 457-66, 2005.

MELONI, F. et al. Foxp3 Expressing CD4 CD25 and CD8 CD28 T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma. **Human Immunology**; 67, 1–12 (2006)

MOTAWA, E. et al. Isolation & immuno-phenotypic characterization of tumor infiltrating. **Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.**; Vol. 20, No. 4, December: 379-386, 2008.

NICOLINI, A., CARPI, A., ROSSI, G. Cytokines in breast cancer. **Cytokine & growth factors reviews**; 17, 325-337, 2006.

MUND, R.C. et al. Decreased tumor growth in Walker 256 tumor-bearing rats chronically supplemented with fish oil involves COX-2 and PGE<sub>2</sub> reduction associated

with apoptosis and increased peroxidation. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**; 76, 113–120, 2007.

NOURISSAT et al. Relationship between nutritional status and quality of life in patients with cancer. **European journal of cancer**, 44; 1238 –1242, 2008.

NUNES R.R. et al. Confiabilidade da classificação do estado nutricional obtida através do IMC e três diferentes métodos de percentual de gordura corporal em pacientes com diabetes melito tipo 1. **Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**; 53 (3), 2009.

OTTERY F.D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. **Nutrition**; 12:S15-9, 1996.

PETRAKIS,I E PARASKAKIS,S. Breast cancer in the elderly. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 50; 179–184, 2010.

PINHO, V.F.S; COUTINHO, E.S.F. Fatores de risco para câncer de mama: uma revisão sistemática de estudos com amostras de mulheres da população geral no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**; 21(2):351-360,2005.

PISCHON,T. et al. Fatty Acids and Inflammatory Markers. **Circulation**; 108;155-160 2003.

PIZATO,N et al. Fish oil alters T-lymphocyte proliferation and macrophage responses in Walker 256 tumor-bearing rats. **Nutrition**; 22 ; 425–432, 2006.

RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, CAMILO ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**; 67(2):213–220, 2003.

RAVASCO,P. et al. Nutritional deterioration in cancer: the role of disease and diet. **Clinical oncology.**; 15; 443-450, 2003.

RAVASCO, P. Aspects of taste and compliance in patients with cancer. **European Journal of oncology nurse**; 9; 84-91, 2005.

RIBEIRO, A. et al. Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta. **Revista de Nutrição**; 19(5): 553-562, 2006.

ROCK C.L. et al. Factors associated with weight gain in women after diagnosis of breast cancer. **Journal of American dietetic association**,; V. 99, n 10, 1999.

ROCK CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. **Journal of Clinical Oncology**; 20:3302–16, 2002.

ROSNER, G.L. et al. Relationship between toxicity and obesity in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: Results from cancer and leukemia group B study 8541. **J Clin Oncol**; 14:3000-3008,1996.

ROYNETTE, C. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. **Clinical Nutrition**; 23, 139–151, 2004.

RUBIN et al. Antropometria e Conhecimento Nutricional. **Revista brasileira de Cancerologia**; 56(3), 303-309, 2010.

SALCES M.M et al. Nutrición en el paciente oncohematológico. **Nutricion Hospitalaria**; 21(3):379-38, 2006.

SALAS S. et al. Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unrespectable squamous head and neck carcinoma. **Radiotherapy and Oncology**; 87, 195–200, 2008.

SALVO, V.L; GIMENO, S.G.A. Reprodutibilidade e validade do questionário de frequência de consumo de alimentos. **Revista de Saúde Pública**,; vol.36 no. 4, 2002.

SAQUIB, N. et al. Weight gain and recovery of pre-cancer weight after breast cancer treatments: evidence from the women's healthy eating and living (WHEL) study. **Breast Cancer Res Treat**; 105: 77–186, 2007.

SIMOPOULOS, A.P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **J American College of Nutrition**; 21(6), 495–505, 2003.

SHILLS, M.E. et al. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9<sup>a</sup> ed. São Paulo. Editora Manole. V1. P.957-964, 2003.

SLATER et al., 2003. Validação de questionários de frequência alimentar – QFA: considerações metodológicas. **Revista brasileira de Epidemiologia**; 6(3):200-208, 2003.

SILVA C.H.D.; DERCHAIN S.F.M. Qualidade de vida em mulheres com câncer ginecológico: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**; 52(1): 33-47, 2006.

SILVA, C.B., ALBUQUERQUE V., LEITE, J. Qualidade de Vida em Pacientes Portadoras de Neoplasia Mamária Submetidas a Tratamentos Quimioterápicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**; 56(2): 227-236, 2010.

SCHATZKIN, A. et al. Observational Epidemiologic Studies of Nutrition and Cancer: The Next Generation (with Better Observation). **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**;18(4) 2009.

STOLL, B.A. n-3 Fatty acids and lipid peroxidation in breast cancer inhibition. **British Journal of Nutrition**; 87, 193–198,2002

SUBAR,A. et al. Comparative Validation of the Block, Willett, and National Cancer Institute Food Frequency Questionnaires. **American Journal of Epidemiology**; 154(12), 2001.

SUN, H., BERQUIN, I., EDWARDS, I. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Regulate Syndecan-1 Expression in Human Breast Cancer Cells. **Cancer Res**; 65: (10), 2005.

TAPIEIRO,H. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. **Biomed Pharmacother**; 56; 215–222, 2002.

TOMITA, L.; CARDOSO, M. Avaliação da lista de alimentos e porções alimentares de Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar em população adulta. **Cadernos de Saúde Pública**; vol.18 no. 6 Rio de Janeiro Nov./Dec. 2002.

TONG H.; ISENRING, E.; YATES, P. The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. **Support Care Cancer**; 17:83-90, 2009.

TRABAL<sup>a</sup> et al. Quality of life, dietary intake and nutritional status assessment in hospital admitted cancer patients. **Nutricion hospitalaria**; 21 (4): 505-10, 2006.

TRABAL<sup>b</sup> et al. Potential usefulness of an EPA-enriched nutritional supplement on chemotherapy tolerability in cancer patients without overt malnutrition. **Nutr Hosp** ;25(5):736-740, 2010.

UICC<sup>a</sup>. Manual de oncologia clínica. 6<sup>a</sup> edição. Springer-Verger, São Paulo, 1999.

UICC<sup>b</sup>. TNM: classificação de tumores malignos. Tradução Inca. 6<sup>a</sup> edição, Rio de Janeiro, 2001.

VERDE, S.M.M.L. Impacto do tratamento quimioterápico no estado nutricional e comportamento alimentar em pacientes de neoplasia mamária e suas consequências na qualidade de vida. Dissertação de mestrado, programa de pós graduação em saúde pública da USP, 2007.

ZHANG, B. et al. Equilibrium between Host and Cancer Caused by Effector T Cells Killing Tumor Stroma. **Cancer Response**; 68: (5), 2008.

ZORLINI, R et al. Nutritional status of patients with gynecologic and breast cancer. **Nutr Hosp.**; 23(6):577-583,2008

WAITEZEBERG, D. et al. Inquérito brasileiro de desnutrição hospitalar (IBRANUTRI). **Revista Brasileira de nutrição clínica**; 14(2): 124-34 1999.

WALLACE, F.A.; et al. Dietary fatty acids influence the production of Th1- but not Th2-type cytokines. **J Leukoc Biol**; 69:449 –57, 2001.

WAKAI, K. et al. Intake frequency of fish and serum levels of long-chain n-3 fatty acids: a cross-sectional study within the Japan collaborative cohort study. **Journal of Epidemiology**; vol 15, n6, 2005.

WARNOCK et al. A pilot study examining nutritional and cancer patients: factors influencing oncology patients receiving nutrition in an acute center unit. **Clinical effectiveness in nursing**; 9, 197-201, 2005.

WIGMORE, S.J. et al. Effect of oral eicosapentaenoic acid on weight loss in patients with pancreatic cancer, **Nutrition of Cancer**; 36; 177–184, 2000.

WILLETT, 1998 In: TOMITA, L.; CARDOSO, M. Avaliação da lista de alimentos e porções alimentares de Questionário Quantitativo de Frequência Alimentar em população adulta. **Cadernos de Saúde Pública**; vol.18 n° 6, 2002 .

WITT, P.M. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in adipose tissue and breast cancer risk: a case-cohort study from Denmark. **Cancer Causes Control.**; 20:1715–1721, 2009.

WILLET, C. Diet and breast cancer. **Journal of Internal Medicine.**; 249: 395-411; 2001.

WILLETT, C.W. Diet and cancer: an evolving picture. **JAMA**; V.293,n2, Jan, 2005.

WHITESIDE, T.L. Immune suppression in cancer: Effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic intervention. **Seminars in Cancer Biology**; 16,3–15, 2006.

YAMAGISHI, A. et al. Symptom prevalence and longitudinal follow-up in cancer outpatients receiving chemotherapy. **Journal of Pain and Symptom Management**; Vol. 37 No. 5, 2009.

## ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro(a) paciente:

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar de uma pesquisa intitulada: “**Efeito da suplementação com ácido graxo n-3 no estado nutricional, qualidade de vida, resposta imunitária e atividade da enzima ‘ácido graxo sintase’ de pacientes portadoras de tumores de mama em tratamento quimioterápico**”.

A sua participação é voluntária, estando igualmente livre para desistir a qualquer momento, sem que por isso seja alterado o seu plano de tratamento, além disso, garantimos que nenhuma intervenção, diferente daquela que já é parte do seu tratamento, será realizada. Agradeceríamos que preenchesse os questionários em anexo, após leitura atenta desta informação e quando não tiver dúvidas quanto aos seus direitos enquanto participante.

Esta avaliação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e tem por objetivo avaliar o estado nutricional e a resposta imune de mulheres portadoras de câncer de mama antes e depois de uma suplementação, por três meses, com ácido graxo n-3. O ácido graxo n-3 é um componente de alguns alimentos que vem sendo indicado como um estimulador da atividade das células de defesa do corpo. Os resultados obtidos serão divulgados para a comunidade científica (médicos, nutricionistas, enfermeiros) com o objetivo de beneficiar o acompanhamento e a orientação nutricional do paciente com câncer, podendo, eventualmente, tornar a terapia nutricional prestada aos seus pacientes, mais direcionada e eficiente.

A coleta de dados será realizada em três momentos diferentes, em intervalos de aproximadamente um mês e a cada encontro serão colhidas as seguintes informações:

- ✓ Informações sobre sua alimentação;
- ✓ Informações referentes à Avaliação Subjetiva Global (nutricional) e sobre a sua qualidade de vida, através do preenchimento de questionários;
- ✓ Medidas de peso e altura e dados da bioimpedância elétrica, um exame não invasivo e indolor, para determinação da composição corpórea;
- ✓ Coleta de cerca de 50 ml de sangue venoso para avaliação exames bioquímicos (feito com kit esterilizado e individual);
- ✓ Nos encontros subsequentes, serão questionados sobre a adesão e possíveis intolerâncias e aversões à suplementação.

Todos os dados e amostras serão feitos e colhidos pela própria pesquisadora ou pela equipe treinada e participante da pesquisa.

Toda a informação será coletada sem nenhum dado que possa levar à sua identificação, tal como o seu nome ou data do seu nascimento. É extremamente importante que seu anonimato seja assegurado em todos os níveis desta auditoria, e que apenas os

profissionais da saúde envolvidos com a pesquisa tenham acesso à informação onde conste o seu nome.

Posteriormente, a transferência dos seus dados será realizada apenas para a análise estatística. Nenhuma referência ao seu nome estará disponível nesta análise. Todas as informações fornecidas pelo(a) senhor(a) ficarão sob a guarda da equipe e sob a responsabilidade da coordenadora da pesquisa. O seu nome não aparecerá na publicação que se planeja realizar.

As pessoas abaixo indicadas terão todo o prazer em responder as questões adicionais que possa ter a respeito deste projeto. Caso não estejam presentes, poderão ser chamadas por um funcionário.

Contatos:

Marina Kiyomi Ito, Nathalia Pizato, Meg Schwarcz Hoffmann ou Clarissa Irala.

Tels. (61)3307-2510, (61) 8131-6140, (61)3448-5362, (61) 3307-2548 e (61) 9277-7179.

Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – tel. 3307-3799

Se não quiser participar nesta pesquisa, gostaríamos que traçasse um risco sobre o questionário, assiná-lo e devolvê-lo a um dos funcionários do serviço onde se encontra internado. É importante referir que o fato de não participar não terá influencia no seu plano de tratamento.

Li esta informação e quero ( ) participar deste projeto.

Não quero ( ) participar deste projeto.

Nome do paciente (ou do representante legal):

---

Assinatura:

---

Pesquisador responsável: Marina Kiyomi Ito

Assinatura:

---

Observação: esse termo de consentimento será assinado em duas vias, ficando uma via com o paciente e a outra com o pesquisador responsável.

Brasília, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## ANEXO 2- Carta de aprovação do Comitê de ética da Saúde em pesquisa CEP/FS



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

**PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

Registro do Projeto no CEP: 72/09

Título do Projeto: Efeito da Suplementação com ácido graxo n-3 no estrado nutricional, qualidade de vida, resposta imunitária e atividade da enzima ácido graxo sintase de pacientes portadores de tumores de mama em tratamento quimioterápico.

Pesquisadora Responsável: Meg Schwarcz Hoffmann

Data de Entrada: 04/08/2009

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 72/09 com o título: “Efeito da Suplementação com ácido graxo n-3 no estrado nutricional, qualidade de vida, resposta imunitária e atividade da enzima ácido graxo sintase de pacientes portadores de tumores de mama em tratamento quimioterápico”, analisado na 8ª Reunião Ordinária, realizada no dia 8 de Setembro de 2009.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 10 de Setembro de 2009.

Prof. Volnei Garrafa  
Coordenador do CEP-FS/UnB

## ANEXO 3- Formulário socioeconômico e cultural



Universidade de Brasília  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Departamento de Nutrição  
Pesquisa sobre doenças crônicas não-transmissíveis

Código identificador						
-------------------------	--	--	--	--	--	--

*PROJETO ONCONUT ( FICHA1)*

### AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA E CULTURAL

Endereço completo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Entrevistadores: a) \_\_\_\_\_

b) \_\_\_\_\_

*ENTREVISTADOR: LEIA para o entrevistado o formulário de esclarecimento sobre a pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Caso ele realmente concorde em participar voluntariamente do projeto e assine o TCLE, prossiga com o questionário. Caso contrário, atenda aos procedimentos previstos para "Recusa".*

1) Nome completo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Registro HUB: \_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_\_

Telefone comercial (ou de recados): \_\_\_\_\_

Celular: \_\_\_\_\_

Endereço eletrônico: _____	
<b>2) Quantas pessoas residem, de forma permanente, no seu domicílio?</b> <i>ENTREVISTADOR: Inclui parentes da família principal, agregados (pessoas que moram junto e de modo permanente) e empregada doméstica que durma no emprego e não tenha residência no DF.</i> _____	
<b>3) Qual a sua data de nascimento?</b> _____ / _____ / _____	
<b>4) Qual o seu estado civil?</b> <i>ENTREVISTADOR: Leia as opções 1 a 4.</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> Casada (inclui união consensual)</li> <li>2. <input type="checkbox"/> Desquitada, divorciada ou separada</li> <li>3. <input type="checkbox"/> Viúva</li> <li>4. <input type="checkbox"/> Solteira</li> <li>5. <input type="checkbox"/> não sabe/não respondeu</li> </ol>	
<b>5) Até que ano a senhora estudou?</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>0. <input type="checkbox"/> menos de um ano</li> <li>1. _____ anos e _____ meses</li> </ol>	
<b>6) Atualmente a Sra tem um trabalho ou atividade remunerada?</b> <ol style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Sim</li> <li><input type="checkbox"/> Não.</li> </ol>	
<b>7) Para nossa pesquisa, é importante classificar os entrevistados segundo níveis de renda da família. Como já dissemos anteriormente, as informações colhidas são de uso exclusivo da pesquisa e são confidenciais. Por favor, responda-me: Contando com salário, pensão, aposentadoria, aluguel, “bicos”, qual a renda familiar mensal?</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. R\$ _____</li> <li>2. <input type="checkbox"/> A família não tem renda</li> <li>3. <input type="checkbox"/> Não sabe/ Não respondeu</li> </ol>	
<b>DOENÇAS E TRATAMENTOS REFERIDOS</b>	
Sra tem ou algum profissional de saúde disse que a Sra tem:	
<b>8) Pressão alta?</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> sim</li> <li>2. <input type="checkbox"/> não</li> <li>3. <input type="checkbox"/> não lembra/não sabe</li> </ol>	
<b>9) Colesterol alto?</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> sim</li> <li>2. <input type="checkbox"/> não</li> <li>3. <input type="checkbox"/> não lembra/não sabe</li> </ol>	
<b>10) Alto nível de açúcar no sangue?</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> sim</li> <li>2. <input type="checkbox"/> não</li> <li>3. <input type="checkbox"/> não lembra/não sabe</li> </ol>	
<b>11) A Sra tem alguma doença que precise de medicação constante?</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <input type="checkbox"/> não</li> <li>2. <input type="checkbox"/> Sim</li> <li>3. Se sim, qual(is): _____</li> </ol>	

<b>ENTREVISTADOR: Em caso de dúvida da paciente relembre as doenças crônicas como: diabetes, pressão alta, insuficiência cardíaca, etc.</b>	
<b>12) A Sra faz ou já fez dieta para ganho de peso?</b> <b>ENTREVISTADOR: Leia as opções para o entrevistado.</b> 1. <input type="checkbox"/> Nunca fiz <i>Se não pular para 16</i> 2. <input type="checkbox"/> Fiz, mas parei há _____ (meses /anos) 3. <input type="checkbox"/> Sim, faço até hoje.	
<b>13) A Sra faz ou já fez dieta para perda de peso?</b> <b>ENTREVISTADOR: Leia as opções para o entrevistado.</b> 1. <input type="checkbox"/> Nunca fiz <i>Se não pular para 16</i> 2. <input type="checkbox"/> Fiz, mas parei há _____ (meses /anos) 3. <input type="checkbox"/> Sim, faço até hoje.	
<b>14) A Sra faz ou já fez dieta com acompanhamento médico ou nutricional?</b> 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não	
<b>BEBIDA ALCOÓLICA</b>	
<b>18) Com que frequência a Sra toma bebidas que contêm álcool?</b> <b>ENTREVISTADOR: Leia as opções.</b> 1. <input type="checkbox"/> Nunca 2. <input type="checkbox"/> Uma vez por mês ou menos 3. <input type="checkbox"/> Duas a quatro vezes por mês, isto é, até uma vez por semana 4. <input type="checkbox"/> Duas a três vezes por semana 5. <input type="checkbox"/> Quatro ou mais vezes por semana <i>Não leia</i> 6. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu	
<b>ATIVIDADE FÍSICA</b>	
<b>19) A senhora realiza alguma atividade física? Se sim, qual?</b> 2. <input type="checkbox"/> não 1. <input type="checkbox"/> sim. Qual? _____ <b>ENTREVISTADOR: Procure obter detalhamento na resposta com o tipo, frequência semanal, duração e intensidade da atividade física.</b>	
<b>USO DE TABACO</b>	
<b>ENTREVISTADOR: Lembre-se que, por definição, fumante é aquele que fuma, ou fumou, até 100 cigarros por ano ou 2 cigarros por semana. Leia as opções 1 a 3.</b> <b>20) A Sra é:</b> 1. <input type="checkbox"/> Não fumante, nunca fumou 2. <input type="checkbox"/> Ex – fumante (parou de fumar há mais de seis meses) 3. <input type="checkbox"/> Fumante (atualmente ou parou há menos de seis meses)	
<b>21) Quantos cigarros a Sra fuma(va) (até menos de seis meses) por dia?</b> <b>ENTREVISTADOR: No caso de menos de um cigarro por dia, assinale 0(zero).</b>  1. _____ cigarros por dia	
<b>DADOS DA DOENÇA E TRATAMENTO</b> <b>ENTREVISTADOR: Colher informação em prontuário, não perguntar.</b>	
<b>22) Foi diagnosticada há quanto tempo?</b> 1. _____ (meses/anos)	
<b>23) Subtipo?</b> 1. <input type="checkbox"/> Lodular      2. <input type="checkbox"/> Ductal	

<b>24) Hormonal?</b> 1. <input type="checkbox"/> sim                      2. <input type="checkbox"/> não	
<b>25) Programação terapêutica?</b> 1. <input type="checkbox"/> quimioterapia    2. <input type="checkbox"/> RxT                      3. <input type="checkbox"/> cirurgia	
<b>26) Usa outros medicamentos associados?</b> 1. <input type="checkbox"/> sim                      2. <input type="checkbox"/> não	
<b>27) Quais?</b> 1. <input type="checkbox"/> Antiemético 2. <input type="checkbox"/> Protetor gástrico 3. <input type="checkbox"/> Corticoide 4. <input type="checkbox"/> Anticoncepcional oral 5. <input type="checkbox"/> Reposição hormonal 6. <input type="checkbox"/> Antifúngico	
<b>28) Há quanto tempo?</b> 1. _____ (meses/anos)	
<b>ANTROPOMETRIA</b>	
<p><b>Agora vou verificar suas medidas. Para isso é necessário que o(a) Sr(a) retire seus sapatos (chinelos, sandálias, etc) e suba na balança.</b></p> <p><b>PESO</b></p> <p><b>29)</b> _____, _____ quilogramas</p> <p><i>ENTREVISTADOR: Se houver alguma intercorrência que tenha impossibilitado a aferição do peso, descreva-a aqui:</i></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><b>ALTURA</b></p> <p><b>30)</b> _____, _____ metros</p> <p><i>ENTREVISTADOR: Se houver alguma intercorrência que tenha impossibilitado a aferição do peso, descreva-a aqui:</i></p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p><b>PESO USUAL</b></p> <p><b>31) O seu peso se manteve constante no último ano?</b></p> 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> não lembro/não sei <p><b>32) Se constante, qual foi o peso?</b> _____, _____ quilogramas</p> <p><b>33) Se modificou, qual foi à mudança?</b></p> 1. <input type="checkbox"/> acréscimo 2. <input type="checkbox"/> perda    4. _____, _____ quilogramas 3. <input type="checkbox"/> oscilação	
<b>34) PREGA TRICIPTAL:</b> _____ milímetros	



## ANEXO 4- Formulário do recordatório de 24 horas



Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

Departamento de Nutrição

Pesquisa sobre doenças crônicas não-transmissíveis

Código identificador						
----------------------	--	--	--	--	--	--

*PROJETO ONCO-NUT ( FICHA2)*

**RECORDATÓRIO DE 24 HORAS**

Nome completo: \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Entrevistadores: a) \_\_\_\_\_

b) \_\_\_\_\_

42) Dia da Semana: \_\_\_\_\_

43) Dia habitual ?

1.  Sim2.  Não

44) Horário /Local	Alimentos ou preparações	Medida Caseira	Gramatura	

45. Óleo utilizado para cocção: _____				
46. Quantidade por mês: _____ latas				
47. Quantas pessoas se alimentam diariamente na residência: _____				
48. Quantas refeições são preparadas por dia: _____				
49. Quantas refeições são realizadas fora da residência: _____				

**50. OBS.:**

## ANEXO 5 – Questionário de qualidade de vida :EORTC QLQ - 30

Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais: |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Sua data de Nascimento ( dia, mês, ano): |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Registro nº |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Paciente nº |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_| Prontuário |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>grande</u> caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma <u>curta</u> caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4
<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Pouco</b>	<b>Modera- damente</b>	<b>Muito</b>
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
.				
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
.				
12. Você tem tido se sentido fraco/a?	1	2	3	4
.				
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
.				
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4

.  
15 Você tem vomitado? 1 2 3 4  
.

**Durante a última semana:** Não Pouco Modera- Muito  
damente

16 Você tem tido prisão de ventre? 1 2 3 4  
.

17 Você tem tido diarreia? 1 2 3 4  
.

18 Você esteve cansado/a? 1 2 3 4  
.

19 A dor interferiu em suas atividades diárias? 1 2 3 4  
.

20 Você tem tido dificuldade para se concentrar em  
coisas, como ler jornal ou ver televisão? 1 2 3 4  
.

21 Você se sentiu nervoso/a? 1 2 3 4  
.

22 Você esteve preocupado/a? 1 2 3 4  
.

23 Você se sentiu irritado/a facilmente? 1 2 3 4  
.

24 Você se sentiu deprimido/a? 1 2 3 4  
.

25 Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas? 1 2 3 4  
.

26 A sua condição física ou o tratamento médico tem  
interferido em sua vida familiar? 1 2 3 4  
.

27 A sua condição física ou o tratamento médico tem  
interferido em suas atividades sociais? 1 2 3 4  
.

28 A sua condição física ou o tratamento médico tem  
lhe trazido dificuldades financeiras? 1 2 3 4  
.

**Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.**



## ANEXO 6- Outros resultados

Tabela 5- Exames laboratoriais

	GS	GM	p*
Albumina(mg/dL)	4,4±0,33	4,3±0,2	0,16
Glicose(mg/dL)	101,7±36,9	94,7±11,1	0,34
Colesterol total(mg/dL)	199,6 ±35,1	203,7±35,5	0,70
Triglicerídeo (mg/dL)	111,8 ±64	138,2±56,7	0,14
HDL(mg/dL)	45,5±12	44,5±8,9	0,74
LDL(mg/dL)	130,4±27,7	131,4±30,4	0,90
VLDL(mg/dL)	23,6±14,7	27,6±11,3	0,29

\*t Student, significância  $p<0,05$ .

Tabela 6- Dosagem das citocinas no soro

	GS	GM	p*
IL12	4,1±1,2	4,3±2,5	0,78
TNF	3,65±0,2	3,7±0,4	0,52
IL10	4,4±0,51	4,3±0,2	0,67
IL6	7,8±2,1	8,3±2,7	0,57
IL1	6,95±0,23	6,9±0,35	0,97
IL8	14,6±1,6	14,6±1,99	0,96

\*t Student, significância  $p<0,05$ .

Tabela 7- Doenças associadas e menopausa

	GC N= 29, %	GM N=17, %	p*
Hipertensão arterial	27	28	0,10
Diabetes	17	17	0,10
Hipercolesterolemia	37	11	0,70
Menopausa	27	29	0,24

\*t Student, significância  $p<0,05$ .

Tabela 8- Resultados dos escores de Qualidade de vida

	paciente e controle	Média	Desvio Padrão	P
Escore Físico	paciente	18,000	19,2369	0,85
	controle	19,140	21,5504	
Escore desempenho laboral	paciente	17,78	22,242	0,79
	controle	19,89	25,611	
Escore função emocional	paciente	48,750	32,3625	0,05
	controle	31,989	27,8967	
Escore função cognitiva	paciente	35,833	37,5706	0,14
	controle	23,118	23,8349	
Escore função social	paciente	23,333	34,3698	0,14
	controle	10,215	27,4460	
Escore Fadiga	paciente	30,000	26,7591	0,06
	controle	17,204	20,6557	
Escore náusea e vômito	paciente	12,500	17,8321	0,13
	controle	5,914	12,5819	
Escore dor	paciente	30,0000	26,81974	0,41
	controle	23,1183	30,02389	
Escore disfagia	paciente	40,000	42,7149	0,01
	controle	12,903	26,7740	
Escore insônia	paciente	6,67	20,520	0,05
	controle	22,58	31,490	
Escore perda do apetite	paciente	16,67	27,572	0,15
	controle	6,45	21,806	
Escore constipação	paciente	6,6667	17,43828	0,05
	controle	24,7312	38,45897	
Escore diarreia	paciente	28,3333	36,31409	0,05
	controle	10,0000	27,88867	
Escore dificuldade financeira	paciente	51,667	56,6873	0,00
	controle	7,527	23,8974	
Escore QV	paciente	60,9167	23,58557	0,26
	controle	68,5484	23,24484	

## ANEXO 7- Imagens da citometria das pacientes

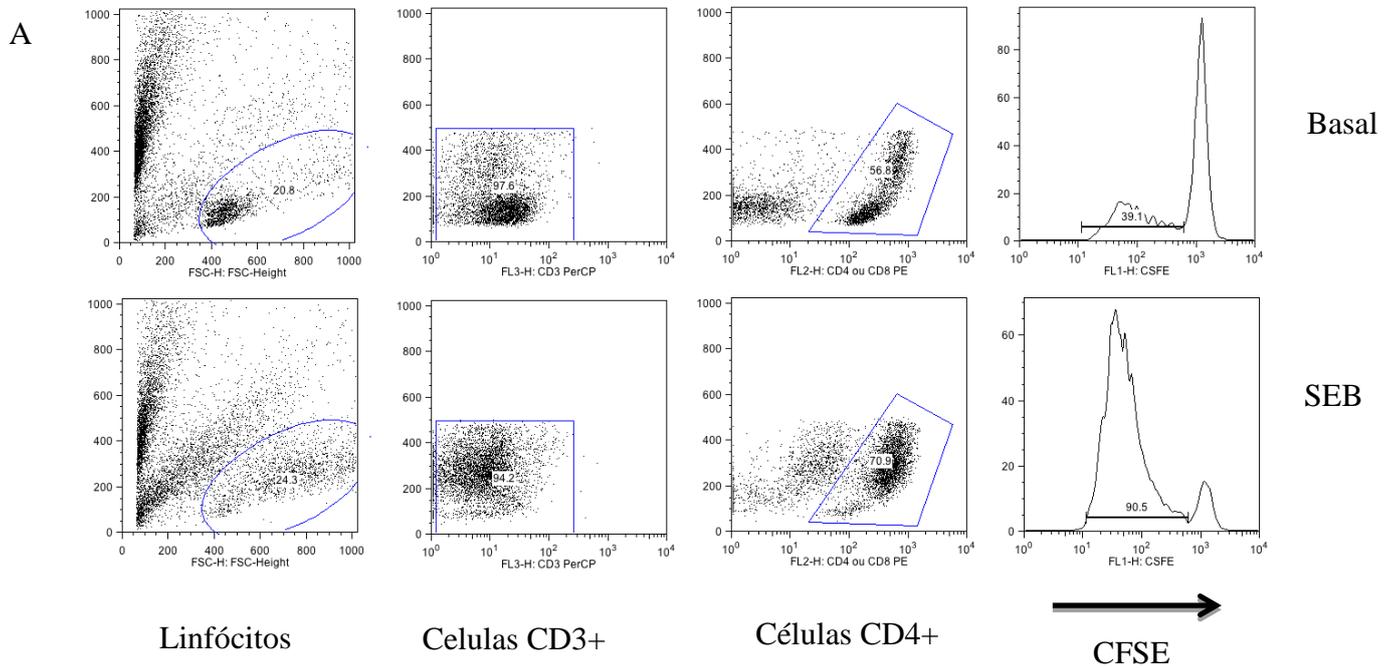


Figura 3 – Proliferação de linfócitos marcados com CFSE obtidos do sangue periférico de paciente do GM, incubados ou não com 1 $\mu$ g/ml de enterotoxina B do estafilococcus (SEB) por 120h, a 37°C, contendo 5% de CO<sub>2</sub>. Os quadrantes indicam os *gates* utilizado para a identificação das populações de linfócitos T CD4+. Os valores do histograma indicam a percentual de perda da fluorescência das células marcadas com o CFSE. Resultado representativo de 4 experimentos utilizando amostra de sangue de diferentes voluntários .

B

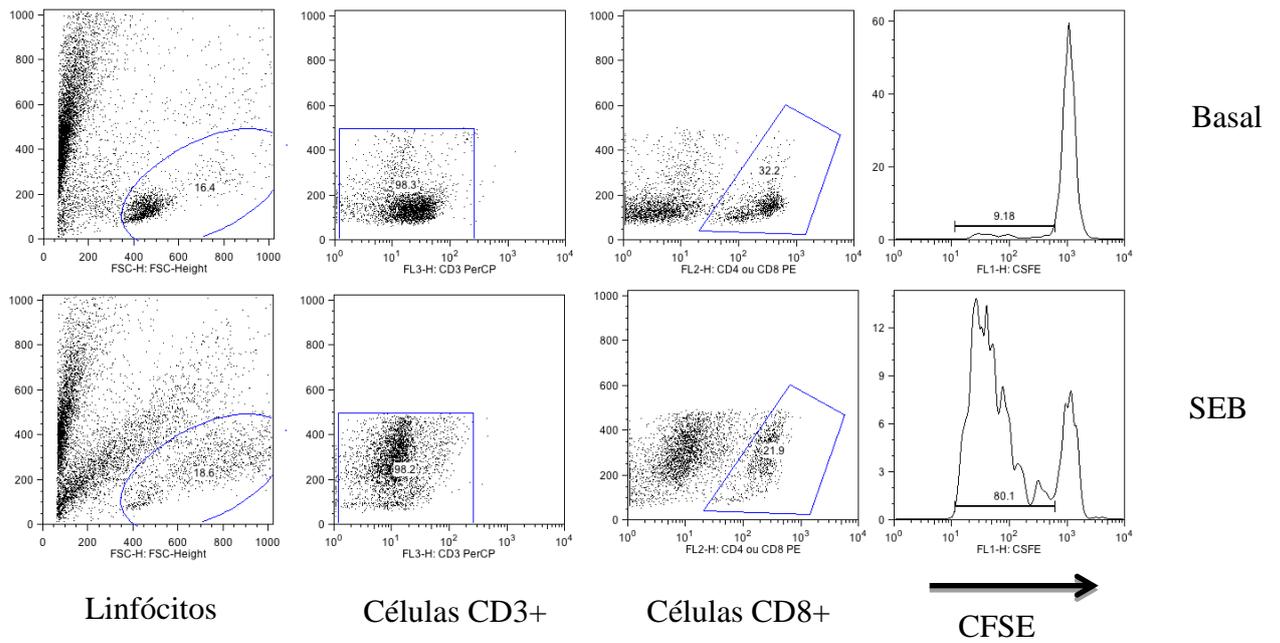


Figura 4 – Exemplo da proliferação de linfócitos marcados com CFSE obtidos do sangue periférico de paciente do GM, incubados ou não com 1 $\mu$ g/ml de enterotoxina B do estafilococcus (SEB) por 120h, a 37°C, contendo 5% de CO<sub>2</sub>. Os quadrantes indicam os *gates* utilizado para a identificação das populações de linfócitos T CD8+. Os valores do histograma indicam a percentual de perda da fluorescência das células marcadas com o CFSE. Resultado representativo de 4 experimentos utilizando amostra de sangue de diferentes voluntários .