

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

**ADRIANA QUEIROZ LISBOA**

**ESTADO NUTRICIONAL E ÁCIDOS GRAXOS PLASMÁTICOS DE**  
**PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**BRASÍLIA**

**2006**

**ADRIANA QUEIROZ LISBOA**

**ESTADO NUTRICIONAL E ÁCIDOS GRAXOS  
PLASMÁTICOS DE PACIENTES COM CÂNCER DE COLO  
UTERINO**

**Dissertação apresentada como requisito  
parcial à obtenção do grau de Mestre em  
Nutrição Humana, Curso de Pós-graduação  
em Nutrição Humana, Departamento de  
Nutrição, Faculdade de Ciências da Saúde,  
Universidade de Brasília.**

**Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Marina Kiyomi Ito**

**Brasília**

**2006**

## **BANCA EXAMINADORA**

**Presidente da Banca:** Prof<sup>ª</sup>. Dra. Marina Kiyomi Ito

Departamento de Nutrição – Faculdade de Ciências da Saúde – UnB

**2º Membro:** Prof<sup>ª</sup>. Dra. Maria Imaculada Muniz Junqueira

Faculdade de Medicina – UnB

**3º Membro:** Dr. Marcelo Buzzi

Laboratório Frischmann Aisengart

**4º Membro:** Prof<sup>ª</sup>. Dra. Kênia Mara Baiocchi de Carvalho

Departamento de Nutrição – Faculdade de Ciências da Saúde – UnB

**A Deus,  
pela oportunidade  
de aprender com o câncer,  
como profissional e como  
paciente.**

**Aos meus pais,  
por todo o esforço dedicado  
para a minha formação e  
de meus irmãos.**

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, professora Marina, por acreditar em mim. Pelos 7 anos de convívio e por ser a grande responsável pelo meu gosto à pesquisa.

À Thaís, ex-bolsista do Pibic, pela imensa contribuição na tabulação dos inquéritos alimentares, por sua amizade e agradáveis momentos que compartilhamos no laboratório.

À Rosana, pelo trabalho realizado na fase inicial do projeto.

À médica Marília, companheira de projeto, por todo o trabalho realizado juntas.

À professora Maria Imaculada, por seu apoio e entusiasmo na análise dos resultados.

Ao Werte, técnico do laboratório de Bioquímica da Nutrição, por todo apoio no laboratório.

Ao Leonel, pelas grandes dicas para as análises dos ácidos graxos e por seu entusiasmo contagiante.

À professora Kênia, por, apesar de pouco me conhecer, tanto me ajudou num momento de dificuldade. Obrigada!

Ao Dr. Marcelo Buzzi, por ter aceitado prontamente nosso convite para participar da banca.

Aos colegas do laboratório, pelas ricas discussões e agradável convivência.

Às colegas do HRC, pela torcida e suporte.

Às amigas da faculdade, pelo apoio. Um beijo especial para “meu anjo da guarda na terra”, Niaranjan.

A todos que me incentivaram, torceram e rezaram por mim.

Aos meus irmãos, Aline, Tina e Tiano. Enfim, acabei!!! Pelo carinho e por entender a minha ausência.

Ao Lucas, pelos momentos de descontração. Um beijo da titia.

À minha grande e querida amiga Polyana, por compartilhar comigo todos os momentos, por ser uma grande incentivadora e incansável conselheira.

Ao Alexandre, meu amor, pelo incentivo, pelas palavras de conforto e encorajamento. Por ter lidado tão bem com os meus momentos de cansaço e estresses.

Às pacientes que participaram deste trabalho, pela lição de vida na luta contra o câncer.

## SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE FIGURAS.....	xv
APRESENTAÇÃO.....	1
RESUMO GERAL.....	3
ABSTRACT.....	4
<b>1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>5</b>
1.1. CÂNCER E NUTRIÇÃO.....	6
1.1.1 Conceito e epidemiologia.....	6
1.1.2. Câncer e o estado nutricional.....	6
1.1.3. Tratamento contra o câncer e o estado nutricional.....	10
1.1.4. Câncer cervical uterino – epidemiologia, etiologia, classificação, prognóstico e tratamento.....	11
1.2. ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS E O CÂNCER.....	13
1.2.1. Os ácidos graxos essenciais.....	13
1.2.2. Ácidos graxos n-3 e prevenção do câncer.....	16
1.2.2.1. Consumo de ácidos graxos n-3 e o câncer.....	17
1.2.2.2. Ácidos graxos sanguíneos e o câncer.....	19
1.2.2.3. Possíveis mecanismos de ação dos ácidos graxos n-3 na prevenção do câncer.....	23
1.2.2.3.1. Inibição da biossíntese de eicosanóides derivados do ácido araquidônico.....	23
1.2.2.3.2. “Citotoxicidade seletiva”.....	24
1.2.3. Estudos clínicos com suplementação de PUFA n-3 em pacientes com câncer.....	25
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
2.1. Objetivo geral.....	28



2.2. Objetivos específicos.....	28
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
3.1. Delineamento do estudo.....	29
3.2. Avaliação clínica.....	30
3.3. Antropometria.....	30
3.4. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar.....	31
3.5. Padrão alimentar.....	31
3.6. Análise de ácidos graxos.....	32
3.6.1. Extração lipídica.....	32
3.6.2. Separação de fosfolipídios plasmáticos por cromatografia de camada delgada (TLC).....	32
3.6.3. Esterificação de ácidos graxos dos fosfolipídios plasmáticos.....	33
3.6.4. Análise por cromatografia gasosa de ácidos graxos esterificados.....	34
3.7. Análise estatística.....	34
<b>4. ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DE FOSFOLIPÍDIOS PLASMÁTICOS DE PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO.....</b>	<b>36</b>
RESUMO.....	37
ABSTRACT.....	38
4.1. INTRODUÇÃO.....	39
4.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
4.2.1. Delineamento do estudo.....	41
4.2.2. Antropometria.....	41
4.2.3. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar.....	42
4.2.4. Padrão alimentar.....	42
4.2.5. Análise de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos.....	43
4.2.6. Análise estatística.....	44
4.3. RESULTADOS.....	45
4.3.1. Características da amostra.....	45

4.3.2. Estado Nutricional.....	45
4.3.3. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar.....	46
4.3.4. Padrão alimentar.....	46
4.3.5. Composição de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos.....	48
4.4. DISCUSSÃO.....	51
4.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
<b>5. EVOLUÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DE FOSFOLIPÍDIOS PLASMÁTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO EM TRATAMENTO RADIOTERÁPICO.....</b>	<b>59</b>
RESUMO.....	60
ABSTRACT.....	61
5.1. INTODUÇÃO.....	62
5.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	64
5.2.1. Delineamento do estudo.....	64
5.2.2. Antropometria.....	64
5.2.3. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar.....	65
5.2.4. Padrão alimentar.....	65
5.2.5. Análise de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos.....	65
5.2.6. Análise estatística.....	67
5.3. RESULTADOS.....	68
5.3.1. Características da amostra.....	68
5.3.2. Antropometria.....	68
5.3.3. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar.....	70
5.3.4. Padrão alimentar.....	71
5.3.5. Composição de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos.....	72
5.4. DISCUSSÃO.....	75
5.5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	78

<b>6. CONCLUSÕES GERAIS.....</b>	<b>82</b>
<b>7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>83</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>93</b>

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AA – *arachidonic acid* - ácido araquidônico
- ALA – *α-linolenic acid* - ácido α-linolênico
- AP- alteração ponderal
- BF<sub>3</sub> – trifluoreto de boro
- COX – ciclooxigenase
- DHA – *docosahexaenoic acid* - ácido docosahexaenóico
- DPA – *docosapentaenoic acid* - ácido docosapentaenóico
- EFA – *essential fatty acid* - ácidos graxos essenciais
- EPA – *eicosapentaenoic acid* - ácido eicosapentaenóico
- FA – *fatty acid* - ácido graxo
- FID – *flame ionization detector*
- FIGO – *International Federation of Gynecology and Obstetrics*
- g ptn/KgP – gramas de proteína por quilograma de peso
- GEB – gasto energético basal
- HEPE – *hydroxyeicosapentaenoic acid* - ácido hidroxieicosapentaenóico
- HETE – *hydroxyeicosatetraenoic acid* - ácido hidroxieicosatetraenóico
- HPV – *human papillomavirus* - vírus do papiloma humano
- HUFA – *highly unsaturated fatty acids* - ácidos graxos altamente insaturados
- IFN-γ – interferon-γ
- IL-1 – interleucina 1
- IL-6 – interleucina 6
- IL-8 – interleucina 8
- IMC – índice de massa corporal
- INCA – Instituto Nacional do Câncer
- Kcal/KgP – quilocalorias por quilograma de peso
- KOH - hidróxido de potássio
- LA – *linoleic acid* - ácido linoléico
- LDL – lipoproteína de baixa densidade
- LOX – lipoxigenase
- LPL – lipase lipoprotéica

M – molaridade

MUFA – *monounsaturated fatty acids* - ácidos graxos monoinsaturados

NaCl – cloreto de sódio

PGE<sub>2</sub> – prostaglandina E<sub>2</sub>

PP – perda ponderal

PU- peso usual

PUFA – *polyunsaturated fatty acids* - ácidos graxos poliinsaturados

SES/DF – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal

TLC- *thin layer chromatography* – cromatografia de camada delgada

TNF – fator de necrose tumoral

TBX<sub>2</sub> – tromboxano 2

UnB – Universidade de Brasília

WHO – *World Health Organization*

## LISTA DE TABELAS

### Capítulo 1

Tabela 1 – Estudos que examinam a concentração de ácidos graxos sanguíneo e o risco de câncer.....	21
--	----

### Capítulo 4

Tabela 1 – Características das pacientes com câncer de colo uterino, antes do tratamento, e grupo controle.....	45
---	----

Tabela 2 – Medidas antropométricas (média $\pm$ DP) do grupo controle e das pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento.....	45
---	----

Tabela 3 – Características da composição dietética (média $\pm$ DP) obtidas através de inquérito de frequência alimentar (consumo habitual) e recordatório 24 horas, das pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento, e grupo controle.....	47
--	----

Tabela 4 – Composição de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos das pacientes com câncer cervical uterino antes do tratamento e do grupo controle, em porcentagem de área total.....	49
--	----

### Capítulo 5

Tabela 1 – Medidas antropométricas (média ajustada $\pm$ DP) das pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois .....	68
---	----

Tabela 2 – Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar apresentados por pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois, em porcentagem.....	70
--	----

Tabela 3 – Características da composição dietética (média ajustada $\pm$ DP) obtidas através de inquérito alimentar de pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois.....	71
--	----

Tabela 4 – Composição de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos de pacientes com câncer cervical uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois, em porcentagem de área total.....	73
---	----

## LISTA DE FIGURAS

### Capítulo 1

Figura 1 – Vias metabólicas de dessaturação e alongação dos PUFAs.....14

### Capítulo 5

Figura 1 – Estado nutricional de pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois, segundo IMC.....69

## APRESENTAÇÃO

Este trabalho fez parte de um projeto de pesquisa colaborativo entre o Laboratório de Imunologia da Faculdade de Medicina e o Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde, ambos da Universidade de Brasília.

O projeto tinha como objetivo avaliar a função fagocitária, o estado psicológico e nutricional e o perfil de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos de pacientes com câncer de colo uterino em tratamento radioterápico.

Esta dissertação, que abrange a avaliação do estado nutricional e a composição de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos, está estruturada em tópicos da seguinte maneira:

- No capítulo 1, é apresentada a revisão bibliográfica, contemplando os temas abordados na pesquisa.
- Nos capítulos 2 e 3, encontram-se os objetivos e materiais e métodos, respectivamente, de forma detalhada, de abrangência de todo o trabalho.
- No capítulo 4, encontra-se o primeiro artigo, “Estado nutricional e composição de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos de pacientes com câncer de colo uterino”. Neste artigo, os resultados foram analisados de forma transversal, comparando os dados das pacientes, antes do tratamento, com o grupo controle.
- No capítulo 5, o segundo artigo é intitulado: “Evolução do estado nutricional e composição de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos de pacientes com câncer de colo uterino em tratamento radioterápico”. Neste, analisamos a evolução dos



dados, de forma longitudinal, das pacientes com câncer de colo uterino em três momentos: antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois.

- No capítulo 6, encontram-se as conclusões gerais, a partir dos resultados expostos nos dois artigos apresentados anteriormente;
- As referências bibliográficas citadas em cada artigo são apresentadas juntas aos mesmos, e no capítulo 7 são apresentadas às referências bibliográficas gerais de abrangência de toda dissertação. Elas foram estruturadas conforme exigências da revista a qual serão submetidos os artigos.
- E finalizando, no capítulo 8, encontram-se os anexos.

RESUMO – **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional e perfil de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos de mulheres com câncer de colo uterino de forma transversal, comparando com grupo controle e prospectivamente em relação ao tratamento radioterápico. **Método:** Estudo foi conduzido com 29 pacientes voluntárias, com diagnóstico de carcinoma cervical uterino e grupo controle de 25 mulheres saudáveis. A avaliação do estado nutricional foi feita por medidas antropométricas. Foram realizadas análises do consumo alimentar utilizando questionários de frequência alimentar e recordatório 24 horas. Amostras de sangue foram colhidas para determinar o perfil de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos. Os lipídios foram extraídos pelo método de Folch, os fosfolipídios foram separados por TLC e os ácidos graxos identificados por cromatografia a gás. **Resultados:** O índice de massa corporal das pacientes e grupo controle foi semelhante, porém as pacientes apresentaram perda ponderal (PP) em relação ao seu peso há 6 meses. A PP continuou com a radioterapia, aumentando a prevalência da desnutrição e dois meses após o tratamento, as pacientes apresentaram ganho de peso, porém, insuficiente para retornar ao peso anterior ao tratamento. As pacientes apresentaram maiores concentrações plasmáticas de 18:0 ( $p<0,001$ ), 24:0 ( $p<0,001$ ) e menores de 16:0 ( $p=0,001$ ) e LA ( $p=0,02$ ) e apenas uma tendência de diminuição do EPA ( $p=0,06$ ), comparado com grupo controle. A radioterapia levou à diminuição nas concentrações de fosfolipídios plasmáticos de 24:0 ( $p<0,001$ ), 22:2 ( $p<0,05$ ) e EPA ( $p<0,001$ ). **Conclusão:** As mudanças no peso corporal e na composição de ácidos graxos nos fosfolipídios plasmáticos das pacientes antes do tratamento podem estar relacionadas à sua ingestão ou ainda à presença do tumor. A radioterapia parece levar à depleção da concentração de EPA plasmático, porém o seu mecanismo é desconhecido.

**Palavras-chaves:** PUFA n-3, nutrição, fosfolipídios, câncer cervical, radioterapia.

**ABSTRACT – Objective:** The aim of this study was to evaluate the nutritional status and plasma phospholipid's fatty acid composition in cervix cancer patients compared to healthy control women and the changes in these parameters during radiotherapy. **Methods:** The study was conducted with 29 cervix cancer patients and 25 healthy women (control group). The nutritional status was determined by anthropometry. The food intake was evaluated with a food frequency and 24 hours food intake questionnaires. The plasma lipids were extracted by Folch's method, the phospholipids were separated by thin layer chromatography and the fatty acids were identified by gas chromatography. **Results:** The body mass index of patients and control group were similar, however, patients lost weight in relation to their past six months weight. The patients continued losing weight during the radiotherapy. In consequence, malnutrition increased and two months after the treatment, although weight gain occurred, it was insufficient to recover their previous weight. Compared to control group, patients showed increased plasma concentrations of 18:0 ( $p<0.001$ ) and 24:0 ( $p<0.001$ ) and decreased 16:0 ( $p=0.001$ ) and LA ( $p=0.02$ ) and a trend towards lowered 20:5n-3 ( $p=0.06$ ). The radiotherapy decreased plasma phospholipid concentration of 24:0 ( $p<0.001$ ), 22:2 (n-6) ( $p<0.05$ ) and 20:5n-3 ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** The differences observed in body weight and plasma phospholipids fatty acids composition before treatment may be related to intake or to the effects of the disease. Radiotherapy seems to decrease plasma 20:5n-3 by a yet unknown mechanism.

**Key Words:** PUFA n-3, plasma phospholipids, radiotherapy, cervix cancer, nutritional status.

## **1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

## **1.1. CÂNCER E NUTRIÇÃO**

### **1.1.1. Conceito e epidemiologia**

O câncer pode ser definido como um grupo de patologia que tem em comum o crescimento rápido e desordenado de células que perderam a regulação usual do crescimento e, em consequência, multiplicam-se e disseminam-se, invadindo os tecidos e órgãos formando um tumor, podendo ocorrer metástase (INCA, 2005; Shills, 2003).

Mais de 11 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer a cada ano no mundo. É estimado que sejam 16 milhões de casos novos por ano até 2020. O câncer é ainda responsável por 7 milhões de óbitos a cada ano, correspondendo a 12,5% dos óbitos no mundo (WHO, 2005). No Brasil e no Distrito Federal, é a terceira causa de morte, sendo precedido apenas pelas causas externas e doenças cardiovasculares (INCA, 2005; SES/DF, 2001).

### **1.1.2. Câncer e o estado nutricional**

Um fator prognóstico importante para os portadores de câncer é a perda ponderal que pode ser progressiva e intensa, levando o indivíduo à desnutrição. Esta, por si só, leva a uma menor qualidade de vida, aumenta a susceptibilidade a infecções por diminuir a resposta imune, prejudica a resposta ao tratamento, aumenta o tempo e custo de hospitalização e reduz a sobrevida (Nitenberg e Raynard, 2000; Wilson, 2000).

A etiologia da desnutrição no câncer é multifatorial. Vários fatores podem estar agindo, juntos ou isoladamente, com menor ou maior intensidade, dependendo do tipo do tumor, sua localização, estágio, extensão, tratamento empregado e susceptibilidade individual. A frequência da desnutrição no câncer é maior do que a encontrada em outras patologias, apresentando uma prevalência que pode variar de 9 a 90% (Nitenberg e

Raynard, 2000, De Cicco et al., 2002, Capra et al., 2001). Quarenta e cinco por cento dos pacientes podem perder 10% do seu peso anterior à doença e 2/3 podem evoluir com caquexia, o grau mais avançado da desnutrição, antes de chegar ao óbito (Wilson, 2000).

A diminuição da ingestão alimentar em pacientes com câncer pode ocorrer devido a fatores psicológicos, manifestado pela ansiedade e depressão, podendo levar a anorexia. O medo da doença, do tratamento recomendado e das conseqüências da doença freqüentemente diminui a capacidade do paciente de manter a ingestão de alimentos (Wilson, 2000).

A hipofagia também pode acontecer pela presença da dor, ou ainda de outros complicadores como disfagia e/ou odinofagia, saciedade precoce, digestão lenta, alterações sensoriais, vômitos, entre outros. Sintomas estes que podem estar relacionados ao próprio tumor ou ao tratamento utilizado (Wilson, 2000).

Fatores metabólicos também têm sido apontados como desencadeadores da anorexia como: diminuição da resposta à insulina, aumento do lactato circulante secundário ao metabolismo anaeróbico das células tumorais, modificações dos níveis sanguíneos de ácidos graxos livres e alteração dos aminoácidos plasmáticos (Nitenberg e Raynard., 2000). Além disso, citocinas produzidas pelo sistema imunitário do hospedeiro como resposta ao tumor contribuem para o desencadeamento da anorexia (De Cicco et al., 2002, Argilés et al., 2005).

O aumento do gasto energético basal (GEB) em pacientes com câncer ainda é controverso e parece estar relacionado com o tipo de tumor e sua extensão. O aumento do GEB é geralmente atribuído ao aumento da atividade do ciclo de Cori e do turnover protéico (Nitenberg e Raynard, 2000).

Argilés et al. (2005) referem que o indivíduo hospedeiro do tumor seja energeticamente menos eficiente do que o indivíduo sem tumor, e isso leva a um aumento

do gasto energético, que junto com a diminuição da ingestão alimentar, tem um importante papel no desencadeamento da caquexia do câncer. Na presença desta, a diminuição da ingestão calórica não é acompanhada por uma redução do gasto energético, como acontece na inanição, onde este mecanismo poupa energia.

Fatores tumorais e humorais estão associados com a depleção de estoques energéticos e tecido muscular. De fato, células do sistema imunitário liberam citocinas que agem em múltiplas células alvos, como células da medula óssea, hepatócitos, adipócitos, células endoteliais e neurônios, onde produzem uma complexa cascata de respostas biológicas que levam a intensa perda de peso (Argilés et al., 2005). Entre as citocinas que têm sido envolvidas na resposta à desnutrição no câncer estão o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (Guirao, 2002; De Cicco et al., 2002; Nitenberg e Raynard, 2000).

Os tumores têm sido considerados como “consumidores de glicose” produzindo lactato pela glicólise anaeróbica. Este lactato pode ser oxidado ou utilizado na neoglicogênese no ciclo de Cori. A perda de energia provocada por esta via metabólica, entretanto, parece ter apenas uma pequena parcela no aumento do gasto energético do paciente com câncer. A neoglicogênese também pode ser desencadeada pelo glicerol e pela alanina, mas a contribuição desses substratos parece ser menor. O metabolismo do carboidrato nos pacientes com câncer também é caracterizado pela intolerância a glicose, com a redução na sensibilidade periférica à insulina (Nitenberg e Raynard, 2000; De Cicco et al., 2002).

A depleção da gordura corporal é uma característica típica da desnutrição no câncer. Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado um aumento da lipólise, resultando na liberação de glicerol e ácidos graxos que podem ser oxidados, fornecendo assim energia para a via gliconeogênica. Essas alterações são ocasionadas pela diminuição

da atividade lipase lipoprotéica (LPL) e aumento da atividade da lipase hormônio sensível. Além disso, há uma inibição no transporte de glicose e da lipogênese *de novo* nos tecidos e um aumento na produção de triglicerídios hepático. Todos esses processos levam a elevação de ácidos graxos livres circulantes e a uma hiperlipidemia (Guirao, 2002; Argilés et al., 2005; Nitenberg e Raynard, 2000).

Durante o jejum, as proteínas musculares são degradadas para fornecer aminoácidos que serão usados na gliconeogênese; entretanto, durante um longo período de inanição, a degradação de proteína é diminuída com o objetivo de preservar a massa magra. Essa habilidade, que é essencial para a manutenção do nitrogênio quando a ingestão é reduzida, parece ser ausente no indivíduo com câncer, levando a uma depleção vital da proteína corpórea (Argilés et al., 2005; Nitenberg e Raynard, 2000).

Estudos envolvendo a 3-metil histidina (um marcador da degradação de proteína miofibrilar) de músculo periférico em pacientes com câncer sugerem que a degradação protéica é aumentada (Costelli et al., 1993). Além disso, a síntese protéica é fortemente alterada no músculo esquelético durante o crescimento tumoral. O resultado da proteólise muscular é a grande liberação de aminoácidos do músculo esquelético, principalmente a alanina e a glutamina. Enquanto a glutamina é basicamente utilizada pelo tumor como fonte energética ou de nitrogênio, a alanina é direcionada para o fígado para a gliconeogênese e para a síntese protéica de fase aguda (Argilés et al., 2005).

O aumento da produção hepática de proteínas da fase aguda tem sido sugerido como sendo parcialmente responsável pelo catabolismo da proteína do músculo esquelético. A resposta de fase aguda é uma reação sistêmica a injúria tecidual tipicamente observada durante a infecção, inflamação ou trauma, caracterizada pelo aumento da produção de uma série de proteínas plasmáticas derivadas dos hepatócitos conhecidas como reagentes da fase aguda (incluindo a proteína C reativa, fibrinogênio, entre outras).



Também é observada a diminuição da concentração de albumina e transferrina circulantes. A produção de proteínas da fase aguda é vista em uma significativa proporção de pacientes com câncer frequentemente associado com a perda de peso (Argilés et al., 2005).

### **1.1.3. Tratamento contra o câncer e o estado nutricional**

Os tratamentos atualmente disponíveis para os pacientes com câncer incluem a ressecção cirúrgica do tumor, a quimioterapia e a radioterapia (Perez, 1998). Os tratamentos contra o câncer podem provocar um impacto negativo no estado nutricional, causados pelos seus efeitos colaterais que podem prejudicar a ingestão e/ou a absorção de nutrientes pelo organismo, podendo levar à desnutrição (De Cicco et al., 2002; Wilson, 2000).

Dificuldade na ingestão de alimentos, digestão e/ou absorção pode ser aumentada pela cirurgia oncológica. Este fato geralmente depende do local ressecionado (tumor de cabeça e pescoço, trato gastrointestinal, pâncreas, fígado), e é diretamente correlacionado com a extensão do tratamento. Além disso, o tratamento cirúrgico ocasiona um aumento da taxa metabólica e demanda energética, como resposta ao estresse pós-operatório (De Cicco et al., 2002).

As drogas quimioterápicas são tóxicas ao tecido maligno e também às células normais com alta taxa de renovação, como as células da medula óssea, folículo capilar, mucosas (oral, esôfago e gastrointestinal) e sistema reprodutor (Capra, 2001). O dano provocado pelas drogas quimioterápicas à mucosa do trato gastrointestinal pode adversamente afetar a digestão e absorção de nutrientes. Além disso, desencadeiam sintomas como náusea, vômito, diarreia, constipação, dor abdominal, mucosites e alterações sensoriais, que contribuem para a desnutrição nos pacientes com câncer. O estado nutricional pode ter um papel na modificação da farmacocinética das drogas

quimioterápicas, aumentando sua toxicidade na presença da desnutrição (De Cicco et al., 2002).

A radioterapia provoca efeitos colaterais de severidade e extensão dependentes do tumor, local, dose da radiação e duração do tratamento (Capra et al., 2001). A frequência da perda de peso relacionada à radioterapia varia de acordo com o local irradiado, sendo observado em aproximadamente 90% dos pacientes irradiados na cabeça e pescoço e abdômen, ou 50% nos pacientes tratados com radioterapia da laringe e pelve (De Cicco et al., 2002).

A radioterapia em qualquer parte do trato gastrintestinal ou órgãos adjacentes pode levar a um aumento nas seqüelas nutricionais secundárias, pelo desenvolvimento de enterites, úlcera de mucosa, dificuldade na deglutição e diminuição na secreção de saliva e má-absorção de nutrientes (De Cicco et al., 2002). Além dos efeitos específicos da radioterapia, os pacientes apresentam fadiga, anorexia e estresse emocional, que prejudicam a ingestão alimentar e a qualidade de vida (Ravasco et al., 2003).

A resposta ao tratamento é reduzida em pacientes desnutridos, com aumento da morbidade e mortalidade quando comparado com pacientes eutróficos. Assim, a manutenção do estado nutricional é essencial para promover um resultado positivo das agressivas terapias do câncer (Wilson, 2000).

#### **1.1.4. Câncer cervical uterino – epidemiologia, etiologia, classificação, prognóstico e tratamento**

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia mais comum entre as mulheres no mundo (WHO, 2005), sendo responsável, anualmente, por cerca de 471 mil novos casos e pelo óbito de, aproximadamente, 230 mil mulheres. No Brasil, sua incidência só é menor do que a do câncer de pele não-melanoma e do câncer de mama, e é ainda a quarta causa

de morte por câncer em mulheres. Para o ano de 2006, as estimativas apontam à ocorrência de 19.260 novos casos de câncer do colo do útero no país, com um risco estimado de 20 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2006).

Vários estudos vêm demonstrando que o vírus do papiloma humano (HPV) é o principal fator etiológico no desenvolvimento da displasia das células cervicais uterinas e na sua transformação em células cancerosas, estando presente em até 99% dos casos de câncer de colo do útero (INCA, 2005, Giuliano, 2000).

Entretanto, somente a infecção por HPV não é suficiente para causar o câncer cervical uterino, podendo estar relacionada com outros co-fatores de risco, como os sociais e ambientais, tais como baixas condições sócio-econômicas, atividade sexual antes dos 18 anos de idade, pluralidade de parceiros sexuais, tabagismo, precários hábitos de higiene e o uso prolongado de contraceptivos orais (INCA, 2005).

As pacientes com câncer cervical uterino são classificadas pelo estadiamento do tumor conforme a classificação de FIGO (“International Federation of Gynecology and Obstetrics”), que leva em consideração o exame físico, radiografia simples do tórax, urografia excretora, retossigmoidoscopia e cistoscopia (Percorelli, 1999).

Os fatores prognósticos importantes para pacientes com carcinoma epidermóide de colo uterino são a idade, a morfologia do colo uterino, o envolvimento vaginal clínico, o grau histológico e o envolvimento parametrial (Perez, 1994).

A radioterapia é uma das maneiras mais efetivas para o tratamento do câncer, podendo ser utilizada no tratamento de vários tumores, inclusive em pacientes com câncer cervical uterino em qualquer estadiamento clínico (Perez, 1998). Segundo Perez (1994), a radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia radiosensibilizante é o tratamento de escolha para pacientes com câncer de colo uterino em estado clínico avançado.

## 1.2. ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS E O CÂNCER

### 1.2.1. Os ácidos graxos essenciais

Existem quatro famílias de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) (n-9, n-7, n-6 e n-3), classificados segundo o posicionamento da primeira dupla ligação a partir do grupamento metil terminal da molécula. Entre as famílias de PUFAs, o ácido linoléico (LA) (18:2; n-6) e o ácido  $\alpha$ -linolênico (ALA) (18:3; n-3) são, do ponto de vista dietético, ácidos graxos essenciais (EFA), ou seja, não são sintetizados pelo organismo humano, sendo necessário a sua obtenção pela dieta (Cook, 1991).

O LA e o ALA podem servir de substrato para a síntese de outros ácidos graxos da mesma família, sintetizados por enzimas que alongam e dessaturam a molécula, formando, respectivamente, o ácido araquidônico (AA) (20:4; n-6) e o ácido eicosapentaenóico (EPA) (20:5; n-3). O EPA, por sua vez, pode ser metabolizado a ácido docosahexaenóico (DHA) (22:6; n-3) (figura 1). O AA, EPA e DHA são também classificados como ácidos graxos altamente insaturados (HUFAs), os quais desempenham várias funções essenciais no organismo. Além dos HUFAs serem sintetizados pelo homem, eles também podem ser fornecidos diretamente pela dieta (Baracos et al., 2004).

As fontes alimentares de LA são as sementes e óleos como de soja, girassol e milho. O ALA é encontrado em folhas verdes escuras leguminosas e nozes. Os peixes de água fria são ricas fontes de EPA e DHA, além dos plânctons e algas marinhas (Bartsch et al., 1999).

Os PUFAs são elementos chave no organismo humano exercendo importantes papéis fisiológicos. Eles são partes constitucionais da membrana celular, tendo um papel central na manutenção da integridade e fluidez destas (Jiang et al., 1998).

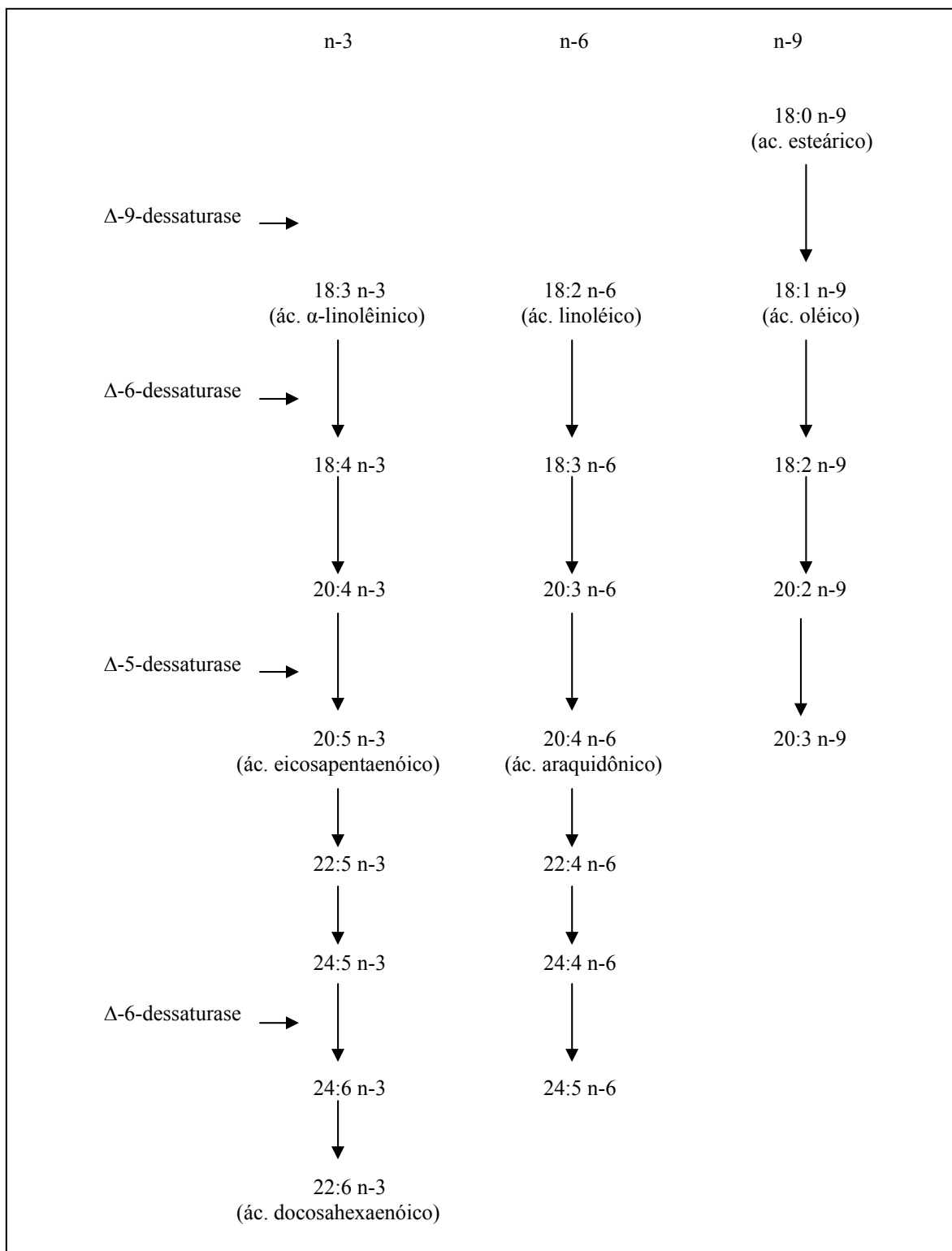


Figura 1) Vias metabólicas de dessaturação e alongação dos PUFAs.  
 Fonte: adaptado de Cook and McMaster, 2002.

A membrana plasmática é uma bicamada lipídica composta por fosfolipídios. A membrana serve como uma barreira entre os fluidos extra e intracelular, como uma estrutura de transporte de íons e envolve larga transdução de sinais. O grau de mobilidade das cadeias de hidrocarbonetos dentro da bicamada lipídica é conhecido como fluidez de membrana e é a presença de ácidos graxos insaturados que fornece esta característica (Stryer, 1996). Sabe-se que a ingestão de PUFAs leva a sua incorporação a fração de fosfolipídios de membrana e dessa forma, aumenta as insaturações e sua fluidez. (Jiang et al., 1998).

Os PUFAs são ainda, precursores de outros lipídios e de compostos chamados eicosanóides que exercem um papel regulador tanto na fisiologia como nas condições patológicas (Jiang et al., 1998). Os eicosanóides são potentes compostos biológicos, apresentando uma vasta série de atividades, como modulação da resposta imune e inflamatória, exerce papel importante na agregação plaquetária, no crescimento e diferenciação celular (Larsson et al., 2004).

A produção de eicosanóides se inicia com a liberação de PUFAs dos fosfolipídios de membrana pela ação de várias fosfolipases. Estes PUFAs liberados servem como substratos para as ciclooxigenases (COX-1, COX-2), lipoxigenases (5-, 12-, e 15-lipoxigenase), ou citocromo P450 monooxigenase, que irão formar substratos como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos. A proporção de PUFAs na membrana celular, assim como o tipo, são os fatores primários na regulação de quais eicosanóides serão produzidos em resposta a um estímulo celular (Larsson et al., 2004).

Os eicosanóides formados a partir de um PUFA n-3 possuem menor poder inflamatório e vasomotor do que os derivados dos n-6 e podem apresentar funções antagônicas, apesar de utilizarem as mesmas enzimas conversoras (Needleman et al.,

1979). Ou seja, os ácidos graxos n-3 e n-6 competem em vias metabólicas, têm distintos metabolismos e podem apresentar funções fisiológicas opostas (Baracos et al., 2004).

Os PUFAs de 20 carbonos podem, ainda, serem metabolizados, via lipoxigenases (LOX), a seus homólogos superiores como o ácido hidroxi-eicosatetraenóico (HETE), derivado do AA, e ácido hidroxi-eicosapentaenóico (HEPE), derivado do EPA (Vang e Ziboh, 2005).

### **1.2.2. Ácidos graxos n-3 e prevenção do câncer**

As pesquisas relacionando gordura com o câncer mostraram que populações com alto consumo de gordura apresentavam maiores incidências de tumores, principalmente o de mama (Holmes et al, 1999). Entretanto, na Groenlândia, população que também consomem grande quantidade de gordura, apresentou baixa incidência de câncer. Foi visto que nesta população, a origem da gordura dietética consumida era diferente e composta basicamente de peixes e mamíferos marinhos, fontes de PUFA n-3 (Bang et al., 1976).

O possível efeito protetor desencadeado pelo alto consumo de peixe tem sido atribuído aos PUFAs n-3 (Bang et al., 1976). Estas evidências ecológicas têm levado à realização de pesquisas experimentais e populacionais com o intuito de confirmar a possível associação entre a ingestão de PUFA n-3 e o risco reduzido de câncer (Larsson et al., 2004).

Estudos *in vitro* vêm demonstrando consistentemente a inibição da proliferação e diminuição do crescimento de tumores como os de mama (Cohen et al., 1993; Robinson et al., 2001), próstata (Motaung et al., 1999) e cólon pelos ácidos graxos n-3 (Boudreau et al., 2001; Reddy et al., 1991).

Estudos *in vivo* também apresentam fortes evidências do efeito protetor dos PUFAs n-3 contra alguns tipos de cânceres. Roedores enxertados com carcinoma de cólon humano

que receberam ração enriquecida com PUFA n-3 apresentaram supressão do crescimento tumoral (Boudreau et al., 2001). Essa diminuição de crescimento neoplásico variou, em outro estudo, de 66% (mistura de n-3) a 90% (DHA) (Kato et al., 2002).

Fischer e Black (1991) demonstraram aumento na concentração de PUFAs n-3 no plasma, eritrócitos e epiderme em ratos suplementados com óleo de algas. Estes animais apresentaram menores respostas a estímulos inflamatórios de ultravioleta, pela supressão de mediadores pró-inflamatórios, retardando a expressão carcinogênica do raio ultravioleta.

Em uma revisão, Ip (1997), baseado em estudos experimentais *in vivo*, ressalta que o balanço entre os PUFAs n-3 e n-6 seja mais expressivo do que sua concentração por si só, ou seja, a menor razão n-6/n-3 apresenta resultados importantes na supressão de tumores, devido aos distintos efeitos desses ácidos graxos.

#### **1.2.2.1. Consumo de ácidos graxos n-3 e o câncer**

Um estudo de coorte que analisou a ingestão dietética de n-3 e a razão n-3/n-6 com a incidência do câncer coloretal por 18 anos, não mostrou associação para adenoma de coloretal distal total, adenoma de cólon distal ou reto, separadamente. Encontrou uma não significativa, mas sugestiva associação inversa entre a ingestão de PUFA n-3 com grande adenoma (RR=0,74; p=0,16) e associação direta com pequenos adenomas (RR=1,36; p=0,09) (Oh et al., 2005).

Uma coorte prospectiva acompanhou um grupo de 47.882 homens americanos, profissionais de saúde, por 12 anos. Teve como objetivo investigar se a alta ingestão de peixe ou ácidos graxos EPA e DHA, por um longo período, apresentaria um efeito protetor em diferentes estádios de câncer de próstata. Durante os anos de acompanhamento, 2482 novos casos foram diagnosticados, dos quais 617 apresentavam a doença em estágio mais



avançado e, 278 com câncer de próstata metastático. Foi visto que o consumo de peixe, por mais de três vezes por semana, foi associado à diminuição no risco de câncer de próstata (RR=0,93), especialmente para o câncer metastático (RR=0,56). Entretanto, o uso de suplementos de óleo de peixe, quando comparado com o não uso, não mostrou associação (Augustsson et al., 2003).

Leitzmann et al. (2004) analisaram prospectivamente a ingestão de PUFA's nos mesmos indivíduos do estudo anterior. Encontraram associação direta entre o câncer de próstata com a ingestão de ALA (RR=1,56), uma associação negativa com o EPA (RR=0,89) e DHA (RR=0,74) e não encontraram associação com o LA e AA.

Terry et al. (2002) em um estudo de caso-controle conduzido na Suécia, analisaram a associação entre câncer de endométrio com o consumo de peixe gordo (fonte de ácidos graxos n-3), peixe magro e total de peixe consumido, em 698 mulheres com câncer de endométrio e 2720 controles. Eles encontraram uma associação inversa do consumo de peixe gordo com o risco de câncer de endométrio (OR=0,6), não encontraram associação com peixe magro (OR = 1,0) e mostraram uma associação inversa menor com o total de peixe consumido (OR = 0,8).

Um estudo de caso-controle, realizado no Canadá, não encontrou associação entre a ingestão individual de ácidos graxos e o risco de câncer de mama. Entretanto, detectou uma associação inversa do risco de neoplasia mamária com a ingestão de AA em mulheres na pós-menopausa com consumo baixo de vitamina E (Nkondjock et al., 2003).

Em um outro caso-controle realizado no norte da Itália entre 1983 e 1996 foi analisada a relação entre a frequência de consumo de peixe e o risco a várias neoplasias. Os autores concluíram que mesmo uma ingestão baixa de peixe ( $\leq 1$  porção por semana) foi um indicador favorável de proteção para vários cânceres, entre eles, os de cavidade oral e faringe, esôfago, estômago, cólon, laringe (OR=0,8) e reto (OR=0,7). Foi visto um fraco

efeito protetor para os cânceres de pâncreas, endométrio, ovário e mielomas múltiplos (OR=0,9). E não encontraram relação entre os cânceres de fígado, vesícula, mama, próstata e tireóide (Fernandez et al., 1999). Em outro estudo realizado no Canadá, foi mostrado um efeito protetor da ingestão de mais de 4 porções de peixe por semana para a leucemia (OR=0,72), mielomas múltiplos (OR=0,64) e linfoma (OR=0,70) (Fritschi, et al., 2004).

Os estudos epidemiológicos não vêm apresentando resultados que claramente indiquem o efeito protetor do PUFA n-3 no câncer, como observado em modelos animais e em estudos experimentais *in vitro* (Rose e Connolly, 1999). Varias razões para a esta discrepância tem sido sugerida, incluindo alto nível de exposição usados nos estudos em animais e *in vitro* e a ocorrência de problemas metodológicos comuns em estudos epidemiológicos (tamanho da amostra, variáveis de confundimento, alterações imensuráveis de hábito alimentar ao longo do tempo, o estágio do câncer ao diagnóstico, entre outros) (Terry et al, 2004).

#### **1.2.2.2. Ácidos graxos sanguíneos e o câncer**

Estudos envolvendo a mensuração biológica de ácidos graxos (oriundos da dieta e da síntese endógena) e o câncer são escassos. Este método tem a vantagem de não ser dependente do relato dos sujeitos (questionários de inquérito alimentar) que pode ser afetado por erros sistemáticos e de casualidades (Saadatian-Elahi et al., 2002). Como a composição de ácidos graxos do fosfolípídeo do soro ou do plasma reflete a ingestão em médio prazo (semanas ou meses) da gordura dietética, essa fração do sangue pode ser usada como um marcador biológico da disponibilidade habitual e metabólica dos ácidos graxos (Riboli et al., 1987).

A tabela 1 mostra algumas pesquisas que tentam correlacionar a concentração de ácidos graxos sanguíneos com o risco para alguns tipos de cânceres. Níveis

significativamente reduzidos no total de PUFA n-3 pôde ser observado em pacientes com câncer de pulmão (Prisco et al., 1995), pâncreas (Leeuwen et al., 2002), mama (Pala et al., 2001) e coloretal (Kojima et al., 2002) e efeito protetor sugestivo para o câncer de pulmão (Leeuwen et al., 2002) e mama (Saadatian-Elahi, 2002). Outros estudos não encontraram associação entre PUFA n-3 sanguíneo e câncer de esôfago (Leeuwen et al., 2002), mama (Chajès et al., 1999) e em trabalho com os cânceres de mama, tireóide, próstata, pulmão e intestino (Engan et al., 1995).

Foram encontradas menores concentrações de ALA e EPA no câncer de pâncreas (Leeuwen et al., 2002); ALA, docosapentaenóico (DPA) e DHA no câncer coloretal (Kojima et al., 2005). Níveis reduzidos de LA foram encontrados nos cânceres de pâncreas (Leeuwen et al., 2002), pulmão (Prisco et al., 1995) e nos cânceres de mama, tireóide, próstata, pulmão e intestino (Engan et al., 1995) (tabela 1).

Aumento do ácido oléico plasmático foi mostrado no estudo de cânceres de mama, tireóide, próstata, pulmão e intestino (Engan et al., 1995) e no de mama (Pala et al., 2001). Menor razão 18:0/18:1 também foi encontrado em dois estudos de câncer de mama (Chajès et al., 1999; Pala et al., 2001) (tabela 1).

O total de ácidos graxos saturados estava aumentado em mulheres com câncer de mama após a menopausa (Saadatian-Elahi., 2002) e o ácido palmítico estava elevado no câncer de mama no estudo de Chajès et al. (1999) (tabela 1).

Shen et al. (2001) analisaram a composição de ácidos graxos do ácido lisofosfatídico e do lisofosfatidil-inositol plasmático e encontraram maior detecção do ácido oléico, LA e AA nos estádios mais avançados de câncer de mama e nos cânceres de ovário e cervical uterino (tabela 1).

Tabela 01) Estudos que examinam a concentração de ácidos graxos sanguíneo e o risco de câncer.

<b>Localização do tumor</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>Nº casos</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>	<b>Referência</b>
Pulmão	Transversal	16 casos/ 16 controles	Composição lipídica de fosfolípidios de plaquetas	Menor concentração de n-3, LA, EPA, DPA e DHA nos pacientes com câncer.	Prisco et al., 1995 (Itália)
Pâncreas, pulmão e esôfago	Transversal	Casos: esôfago (35), pâncreas (15), pulmão (22)/ 45 controles	Composição de ácidos graxos de fosfolípidios e ésteres de colesterol plasmático.	Níveis significativamente reduzidos de total n-3, EPA, ALA e LA no câncer de pâncreas. Tendência a ser reduzido no câncer de pulmão. Não associação no câncer de esôfago.	Leeuwen et al., 2002 (Holanda)
Mama, tireóide, próstata, pulmão e intestino	Transversal	16 casos/ 15 controles	Composição de ácidos graxos de fosfolípido, triglicerídios e ésteres de colesterol plasmático.	Sem diferença estatística dos FAs dos triglicerídios e fosfolípidios plasmático. Menor concentração de LA (p<0,01) e total de n-6 (p<0,05) e aumento de oléico ( p<0,05) nos pacientes com câncer no ésteres de colesterol.	Engan et al., 1995 (Noruega)
Mama	Coorte prospectiva	196 casos/ 388 controles	Composição de ácidos graxos nos fosfolípidios plasmáticos.	Não encontrou associação significativa com n-3. Aumento do risco para o ácido palmítico (OR=2,09). Sugere diminuição do risco para maior quartil de 18:0/18:1 (OR=0,50).	Chajès et al., 1999 (Suécia)
Mama	Prospectivo	71 casos/ 141 controles	Composição de ácidos graxos de membrana eritrocitária.	Aumento do risco para os maiores quartis de ácido palmitoléico (16:1) (OR=2,32) e oléico (OR=2,79) e total de monoinsaturados (OR=5,21). Diminuição do risco para os maiores quartis de total de PUFA (OR=0,34) e razão 18:0/18:1 (OR=0,29)	Pala et al., 2001 (Itália)

...continuação tabela 01.

<b>Localização do tumor</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>N° casos</b>	<b>Análise</b>	<b>Resultados</b>	<b>Referência</b>
Mama	Transversal	91 casos / 91 controles na pré-menopausa e 106 casos / 106 controles na pós-menopausa	Composição de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos.	Associação positiva do total de ácidos graxos saturado com o risco de câncer após a menopausa (OR= 1,96). Total de PUFA (n-3 e n-6) foi sugestivo de um efeito protetor (OR=0,59). E discreto aumento de MUFAs.	Saadatian-Elahi et al., 2002 (França)
Ovário, endométrio e cervical uterino	Transversal	84 casos / 48 controles	Composição de ácidos graxos do ácido lisofosfatídico e do lisofosfatidil-inositol no plasma	Maior detecção dos ácidos graxos oléico, LA e AA nas pacientes com estágio mais avançado de câncer de mama e no câncer de ovário e cervical uterino.	Shen et al., 2001 (EUA)
Colorectal	Transversal	169 casos/ 481 controles	Ácidos graxos do soro	Associação inversa entre o total de n-3 e o risco de câncer colorectal (OR=0,24), ALA (OR=0,39), DPA (OR=0,30) e DHA (OR=0,23).	Kojima et al., 2005 (Japão)
Cânceres fatais	Transversal	108 pacientes que morreram de câncer/ 215 controles sem câncer.	Composição de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos.	Não foi encontrada significativa associação com o risco para a morte por câncer. Associação inversa de 20:3 (n-6) com o risco de morte por câncer de pulmão.	Simon et al., 1998 (EUA)

Como pode ser visto na tabela 01, os resultados quanto a concentração plasmática de PUFA n-3 e outros ácidos graxos específicos no câncer permanecem vagos e não se pode estabelecer ainda relação de proteção ou risco aumentado para as diferentes neoplasias estudadas, sendo necessários mais estudos (Terry et al., 2004).

### **1.2.2.3. Possíveis mecanismos de ação dos ácidos graxos n-3 na prevenção do câncer.**

Evidências experimentais mostram que PUFA n-3 inibe a promoção e progressão da carcinogênese. Vários mecanismos moleculares têm sido propostos. Esses mecanismos incluem supressão do ácido araquidônico e a biossíntese de seus derivados eicosanóides; a produção de radicais de oxigênio, com ação chamada de “citotoxicidade seletiva”; além de outros mecanismos (Larsson et al., 2004).

#### **1.2.2.3.1. Inibição da biossíntese de eicosanóides derivados do ácido araquidônico.**

Prostanóides da série 2 e leucotrienos da série 4 são eicosanóides formados a partir do AA (n-6), que por sua vez são derivados do LA (n-6). Eicosanóides são autacóides (hormônios locais), e são transmissores químicos para uma variedade de sinais inter e intracelular (Rose e Connolly, 1999).

Em geral, os eicosanóides derivados dos PUFA n-6 têm efeitos pró-inflamatório e têm sido positivamente relacionado com a carcinogênese (Larsson et al., 2004). Por exemplo, a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) promove a sobrevivência da célula tumoral e é encontrada em alta concentração em células neoplásicas quando comparadas às células normais (Chulada et al., 2000). Os mecanismos pelos quais a PGE<sub>2</sub> promove a sobrevivência tumoral incluem a inibição da apoptose e estimulação da proliferação celular (Leahy et al., 2002). Além disso, também tem sido mostrado aumento da progressão

tumoral pela promoção da angiogênese (Rose e Connolly, 2000) e a adesão da célula tumoral às células endoteliais na presença da PGE<sub>2</sub> (Damtew e Spagnuolo, 1997).

O principal mecanismo pelo qual os PUFAs n-3 podem diminuir o risco para o câncer é através do seu efeito supressor na biossíntese dos eicosanóides derivados do AA. Este efeito é desencadeado através de vários níveis. A alta ingestão de PUFA n-3 resulta na sua incorporação nos fosfolipídios de membrana, onde eles parcialmente substituem o AA. Isso é enfatizado porque os PUFAs n-3 competem com os n-6 pelas dessaturases e alongases e os PUFAs n-3 têm maior afinidade por estas enzimas do que os PUFAs n-6, assim, uma alta ingestão de PUFA n-3 pode reduzir a dessaturação e alongação de LA a AA, diminuindo sua disponibilidade e conseqüentemente a produção de seus derivados eicosanóides. Esta substituição favorece a síntese de prostanóides da série 3 e leucotrienos da série 5 derivados do EPA, que podem apresentar efeitos antagônicos aos anteriores, com mecanismos anti-carcinogênicos (Larsson et al., 2004).

Outros estudos vêm mostrando aumento de outros metabólicos derivados do AA, via LOX, como 5, 12 e 15-HETEs no câncer, estando relacionado ao crescimento tumoral, assim como a angiogênese e a metástase (Tang e Honn, 1994). Em contra partida, vem sendo observado, em estudos experimentais, que o uso de EPA ou seu homólogo superior produzido pela LOX, o 15- HEPE, diminui as concentrações de HETEs oriundos do AA, conseqüentemente, apresentando uma efeito anti-carcinogênico (Vang e Ziboh, 2005).

#### **2.2.3.2. “Citotoxicidade seletiva”**

Estudos *in vitro* demonstram que tanto os PUFAs n-3 quanto os n-6 são altamente susceptíveis a peroxidação lipídica, pela presença das duplas ligações, formando radicais livres que são atribuídos como desencadeadores da carcinogênese (Fang et al., 1996).

Entretanto, estudos em animais e em humanos vêm mostrando que a suplementação de EPA e DHA não eleva a produção de peróxidos e superóxidos. Porém, apresentam efeitos contrários aos radicais livres, como a quimioprevenção ao câncer (Calder e Grimble, 2002) e a diminuição a susceptibilidade oxidativa do LDL colesterol (Bonanome et al., 1996), o que sugere que a peroxidação lipídica *in vivo* pode não corresponder com a *in vitro* (Okuyama et al., 1996).

Jiang et al. (1998) afirmam que os PUFAs n-3 apresentam uma “citotoxicidade seletiva” à células tumorais enquanto têm baixa ou ausência de toxicidade para as células normais. Essa citotoxicidade seletiva dos PUFAs n-3 é, em parte, atribuída à formação de produtos de oxidação que levam à apoptose e à inibição do crescimento tumoral.

Neste contexto, algumas pesquisas encontraram que o efeito inibidor do óleo de peixe no crescimento tumoral *in vitro* é ausente na adição de vitamina E ou vitamina C. A inibição da ação dos PUFAs n-3 na presença de vitaminas antioxidantes sugerem que a produção de peróxidos por esses ácidos graxos é o que suprime o crescimento tumoral (Lhuillery et al., 1997; Chajes et al., 1995).

### **1.2.3. Estudos clínicos com suplementação de PUFA n-3 em pacientes com câncer.**

Estudos que analisam o uso da suplementação de PUFA n-3 em pacientes com câncer vêm demonstrando alguns benefícios. Wigmore et al. (1996) suplementaram com óleo de peixe pacientes caquéticos com neoplasia hepática e observaram uma interrupção no processo de perda ponderal em relação ao grupo controle.

Em outro trabalho do mesmo grupo, pacientes com câncer de pâncreas em estágio avançado e com perda ponderal receberam suplementação alimentar enriquecido com óleo de peixe (2g de EPA e 1g de DHA/dia) por 3 semanas. Foi observada uma atenuação na



progressão da resposta à fase aguda em comparação com o grupo que recebeu os mesmos cuidados com exceção da suplementação. Houve, ainda, uma diferença significativa na alteração de peso, com ganho ponderal do grupo suplementado e perda ponderal do grupo controle (Barber et al., 1999).

Em outro estudo, ainda com pacientes com câncer de pâncreas, o uso de suplemento hiperprotéico e hipercalórico enriquecido com 2,2g de EPA e 0,96g de DHA, promoveu ganho ponderal e melhor qualidade de vida. Pacientes que receberam suplementação com a mesma quantidade calórica e protéica, porém, não contendo os PUFAS n-3 não apresentaram ganho de peso (Moses et al., 2004).

Em estudo que suplementou pacientes com câncer terminal com óleo de peixe e vitamina E, não demonstrou efeito no peso corporal, na albumina e transferrina sérica. Entretanto, houve um considerável efeito imunomodulador pelo aumento da razão de células T auxiliares para células T supressoras nos pacientes desnutridos. Além disso, a média da sobrevida foi prolongada nos pacientes suplementados em relação ao grupo placebo (Gogos et al., 1998).

Nakamura et al. (2005) investigaram, em um estudo de caso-controle, a influência da administração de suplemento hipercalórico e hiperprotéico rico em PUFA n-3, no pré-operatório de câncer gástrico, nas respostas inflamatórias e imunológicas. A suplementação contendo 4g de PUFA n-3 e 3,3g de PUFA n-6 por dia foi consumida por 5 dias antes da cirurgia. Um significativo aumento plasmático dos PUFAs n-3, incluindo o EPA e o DHA, e um rápido turnover protéico foram encontrados no dia após o término da suplementação. Os níveis de tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>), a razão n-6/n-3 e os valores de LA e AA foram significativamente menores do que seus valores antes da suplementação e também comparados ao grupo controle. No mesmo dia, os marcadores inflamatórios e receptores de

citocinas no grupo suplementado apresentaram níveis menores em comparação com o grupo controle. Nos 1º e 3º dia pós-operatórios houve uma marcante redução da IL-8 no grupo suplementado.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Avaliar o estado nutricional e a composição de ácidos graxos dos fosfolípidios plasmáticos de pacientes portadoras de carcinoma epidermóide de colo uterino em tratamento radioterápico.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Avaliar o estado nutricional das pacientes com carcinoma epidermóide de colo uterino antes do tratamento, comparando com o grupo controle;
- Verificar o hábito alimentar das pacientes com carcinoma epidermóide de colo uterino antes do tratamento e do grupo controle;
- Determinar o perfil de ácidos graxos dos fosfolípidios plasmáticos das pacientes com carcinoma epidermóide de colo uterino, comparado com o grupo controle;
- Avaliar a evolução do estado nutricional das pacientes com carcinoma epidermóide de colo uterino, antes do tratamento, ao seu término e dois meses após a radioterapia;
- Observar possíveis alterações na ingestão alimentar das pacientes com carcinoma epidermóide de colo uterino, nos três momentos estudados, ou seja, antes, logo após e dois meses depois do tratamento radioterápico;
- Determinar o perfil de ácidos graxos dos fosfolípidios plasmáticos das pacientes com carcinoma epidermóide de colo uterino antes, após e dois meses depois do tratamento radioterápico;
- Analisar a relação existente entre os parâmetros avaliados.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. Delineamento do estudo**

Estudo prospectivo foi conduzido com 29 mulheres com diagnóstico de carcinoma cervical uterino, recrutadas no Serviço de Radioterapia do Hospital de Base do Distrito Federal e grupo controle formado por 25 mulheres saudáveis. As participantes do estudo foram esclarecidas sobre a pesquisa e consentiram com a sua inclusão com a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal e da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (Anexo).

Os critérios de inclusão das pacientes no estudo foram: comprovação histopatológica de carcinoma epidermóide invasor, com indicação de radioterapia associada ou não à quimioterapia sensibilizante como tratamento inicial, sem comorbidades, exceto nutricionais e psicológicas e idade entre 18 e 65 anos.

Pacientes portadoras de neoplasia maligna de tipo histológico diferente do carcinoma epidermóide de colo uterino ou portadoras como segunda neoplasia ou metástase a distância foram excluídas. Outros critérios de exclusão foram: recidiva local após cirurgia e pacientes em vigência de tratamento cirúrgico combinado. Também foram excluídas pacientes portadoras de outras co-morbidades, principalmente infecciosas, com complicações clínicas, uso de drogas medicamentosas não relacionadas ao tratamento do tumor, e portadoras de qualquer outra doença como diabetes, hipertensão arterial, alergias, doenças auto-imunes, gastrintestinais ou história de cirurgia recente.

As pacientes eram virgens de tratamento e o estadiamento da doença foi determinado segundo a classificação da FIGO (“International Federation of Gynecology and Obstetrics”) (Percorelli e cols, 1999).

As pacientes foram avaliadas em três momentos distintos: antes do início do tratamento, logo após seu término e dois meses depois. O grupo controle, formado por mulheres saudáveis, de forma não-pareada, foi avaliado em um único momento, com o objetivo de compará-las com as pacientes antes do início do tratamento.

### **3.2. Avaliação clínica**

A avaliação clínica das pacientes foi realizada sempre pelo mesmo médico em revisões semanais durante o período de tratamento. Após 2 meses da conclusão da radioterapia, as pacientes foram submetidas a uma nova avaliação para verificar a resposta clínica precoce ao tratamento. Os resultados foram expressos como: resposta completa, com desaparecimento clínico de todas as evidências do tumor; resposta parcial, com redução de 50% ou mais do volume tumoral, sem que ocorra o surgimento de novas lesões; ausência de resposta, com redução menor que 50% do volume tumoral ou aumento menor do que 25% em relação ao tumor original; ou doença progressiva, com o surgimento de novas lesões, ou aumento de 25% ou mais do volume tumoral (Rezende, 2003).

### **3.3. Antropometria**

Medidas antropométricas foram aferidas. Para avaliação do estado nutricional foi utilizado o índice de massa corporal (IMC), através de valores de peso (balança Soehnle Alpha<sup>®</sup> – eletronic (0,1Kg)) e altura (estadiômetro Dexter<sup>®</sup> (0,1 cm)).

Possíveis alterações de peso foram analisadas pela alteração ponderal (AP) e sua porcentagem (%AP). Foi considerado também o peso usual (PU) (peso há seis meses), referido pelas participantes.

#### **3.4. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar.**

As pacientes foram questionadas sobre os possíveis efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar, como constipação, inapetência, náusea/vômito e diarreia, que apresentaram durante o período de avaliação.

#### **3.5. Padrão alimentar**

Para se determinar a ingestão dietética habitual foi utilizado um inquérito de frequência alimentar semi-quantitativo baseado em alimentos consumidos pela população brasileira (Sichieri e Everhart, 1998). Foi utilizado, ainda, recordatórios de 24 horas nos três momentos de avaliação, para verificar a ingestão recente. Foram calculadas a ingestão calórica e protéica, as porcentagens de macronutrientes e a concentração de ácidos graxos poliinsaturados, além dos ácidos graxos linoléico (C18:2 n-6), linolênico (C18:3 n-3), araquidônico (C20:4 n-6), eicosapentaenóico (C20:5 n-3) e docosahexaenóico (C22:6 n-3) da dieta.

Materiais ilustrativos foram utilizados para ajudar na quantificação das porções consumidas (Zaboto, 1996). A composição nutricional dos inquéritos alimentares foi calculada com auxílio do programa NutriSurvey<sup>®</sup> for Windows. A escolha deste software foi pela existência de composição de ácidos graxos nos alimentos desta base de dados, o que não ocorre com os softwares nacionais.

### **3.6. Análise de ácidos graxos**

Para a análise da composição de ácidos graxos foi utilizado uma sub-amostra de 20 pacientes, das quais se tinham amostras de plasma dos três momentos estudados. As amostras de sangue foram colhidas em jejum de 12 horas, pela punção venosa em um tubo com heparina nos três momentos avaliados. Essas, acondicionadas em caixa de isopor com gelo, eram transportadas para o Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição – UnB. As amostras foram centrifugadas para a separação do plasma, e em seguida, armazenado a – 80°C no Laboratório de Imunologia Celular da Faculdade de Medicina – UnB, até o momento de análise.

#### **3.6.1. Extração lipídica**

Para a análise de ácidos graxos, as amostras foram descongeladas a temperatura ambiente. Os lipídios totais foram extraídos do plasma (1 ml) com 4 ml de clorofórmio-metanol 2:1 (v/v), segundo o método de Folch et al. (1957). A mistura foi agitada e centrifugada, o que levou a separação em fases. A camada do clorofórmio, contendo os lipídios, foi transferida para um tubo e o solvente evaporado sob N<sub>2</sub>. O lipídio extraído foi dissolvido em 20µl de clorofórmio-metanol na diluição 2:1 (v/v).

#### **3.6.2. Separação de fosfolipídios plasmáticos por cromatografia de camada delgada (TLC)**

Do lipídio total extraído, os fosfolipídios foram separados por TLC, utilizando um sistema de solventes de: hexano: éter dietílico: ácido acético glacial (80:20:2, v/v/v) (Christie, 1987). Antes da aplicação das amostras, as placas cromatográficas de vidro de sílica gel 60, 10 x 10 cm (Merck®) foi condicionada em cuba cromatográfica de vidro com

fluxo ascendente de clorofórmio por capilaridade até o seu limite superior, para retirar possíveis contaminantes. A placa foi retirada e seca a temperatura ambiente e em seguida, ativada em estufa térmica à temperatura de 110°C durante 30 minutos.

Após a ativação, as marcas dos pontos e faixas de aplicação e os respectivos limites da corrida cromatográfica foram feitas na placa utilizando lápis de grafite comum. Cada placa comportou 3 aplicações em faixas de 2cm cada, com distância de 1cm entre elas e limites inferior e laterais da placa. Utilizando uma seringa vítrea de microvolumes de 50µL (Hamilton<sup>®</sup>), foram aplicados volumes de 20µL da solução de lipídios, extraída anteriormente, em cada faixa marcada na placa. Um pequeno fluxo de N<sub>2</sub> foi utilizado para secar a área após cada aplicação.

Após a aplicação dos lipídios na placa, a mesma foi submetida à ação capilar do sistema de solvente para lipídios neutros em cuba cromatográfica de vidro até o limite superior de 1cm. Após a corrida cromatográfica, a placa foi retirada da cuba e seca a temperatura ambiente. A banda contendo os fosfolipídios foi removida da placa com o auxílio de uma espátula e transferida para um tubo através de um funil de vidro para ser metilada.

### **3.6.3. Esterificação de ácidos graxos dos fosfolipídios plasmáticos**

Os fosfolipídios depois de separados por TLC foram metilados pela adição de 1,5ml KOH (0,5 M em metanol) e 2ml de trifluoreto de boro (BF<sub>3</sub>) a 12% em metanol, à temperatura de 100°C por 5 minutos (Ito, 1996). A solução foi separada em 2 fases após o acréscimo de 0,5ml de hexano e 2,5ml de NaCl saturado, agitação e centrifugação. A fase sobrenadante foi separada e a operação de separação foi repetida, usando mais 0,5ml de hexano. A solução contendo hexano e metil-ésteres de ácidos graxos foi submetida ao N<sub>2</sub>,



para evaporação do solvente e os ácidos graxos metilados foram resuspenso em 10µl de iso-octano para aplicação em cromatografia gasosa.

#### **3.3.4. Análise por cromatografia gasosa de ácidos graxos esterificados**

Da amostra de metil-ésteres de ácidos graxos preparada, 2µl foram injetados em cromatógrafo a gás (Shimadzu modelo 17A). A separação foi feita utilizando coluna capilar de sílica de alta resolução do tipo DB – Wax (J&W Scientific) com dimensão de 30m x 0,25mm x 0,25µm. O gás de arraste utilizado foi o hidrogênio e os gases responsáveis pela manutenção da chama foram oxigênio e nitrogênio.

O detector do aparelho é do tipo FID (flame ionization detector), que, junto com o injetor, foram mantidos à 250°C. O gradiente de temperatura utilizado foi de temperatura inicial de 150°C por um minuto, com incremento de 5°C/min até 220°C (14 minutos) e após estabilização em 220°C a temperatura foi mantida constante até o término da corrida (12 minutos), totalizando 27 minutos para cada amostra analisada.

O injetor foi usado em modo *split* (1:50), os ácidos graxos foram identificados por comparação com o tempo de retenção de padrões de ácidos graxos (Sigma<sup>®</sup>), usados como padrões externos. Os resultados foram expressos em percentual de área de detecção do ácido graxo em relação à área total dos ácidos graxos identificados nos cromatogramas.

#### **3.7. Análise estatística**

Todos os dados de consumo alimentar, antropometria, ácidos graxos plasmáticos e características das pacientes foram compilados em uma planilha de dados do programa Microsoft Office Excel<sup>®</sup>. Este banco de dados foi utilizado para a análise estatística.

Para comparação de médias dos dados obtidos das pacientes e grupo controle foi utilizado o teste  $t$  de Student para amostras independentes e não-pareadas, com o pacote SPSS 10.0 for Windows<sup>®</sup>, estabelecendo um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

Para analisar os resultados obtidos nos três momentos de avaliação das pacientes, foi utilizado um modelo de medidas repetidas para cada variável resposta, utilizando médias ajustadas para os parâmetros estágio da doença, efeitos colaterais do tratamento (náusea, vômito, anorexia, diarreia e constipação), idade e resposta ao tratamento. O pacote estatístico utilizado foi o SAS<sup>®</sup> e o nível de significância estabelecido foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

Para análises de correlação foram utilizados coeficientes de Pearson ou Spearman, para amostras com distribuição normal ou não, respectivamente, sendo considerado também 5% ( $p < 0,05$ ) como nível de significância.

**4. ESTADO NUTRICIONAL E COMPOSIÇÃO DE ÁCIDOS  
GRAXOS DE FOSFOLIPÍDIOS PLASMÁTICOS DE  
PACIENTES COM CÂNCER DE COLO UTERINO**

**RESUMO – Introdução:** Evidências relacionam o câncer com menores concentrações plasmáticas de ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) n-3. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional e o perfil de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos de mulheres com câncer de colo uterino em comparação às mulheres saudáveis. **Método:** Estudo transversal foi conduzido com 29 pacientes voluntárias, com carcinoma cervical uterino, virgens de tratamento e um grupo controle de 25 mulheres saudáveis. A avaliação do estado nutricional foi feita por medidas antropométricas. Foram realizadas análises do consumo alimentar utilizando questionários de frequência alimentar e recordatório 24 horas. Amostras de sangue foram colhidas para determinar o perfil de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos. Os lipídios foram extraídos pelo método de Folch, os fosfolipídios separados por TLC e os ácidos graxos identificados por cromatografia a gás. **Resultados:** o índice de massa corporal das pacientes e grupo controle foi semelhante, sendo  $24,3 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$  e  $24,7 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ , respectivamente, porém as pacientes apresentaram perda ponderal em relação ao seu peso há 6 meses ( $5,1 \pm 8,8\%$ ). Foi observada uma diminuição na ingestão calórica ( $p < 0,01$ ), de carboidratos ( $p < 0,05$ ), de LA ( $p < 0,05$ ) e ALA ( $p < 0,01$ ) pelas pacientes comparado com ingestão habitual e menor consumo protéico ( $p < 0,01$ ) e maior de carboidratos ( $p < 0,01$ ) e AA ( $p < 0,01$ ) comparado com grupo controle. As pacientes apresentaram maiores concentrações plasmáticas de 18:0 ( $p < 0,001$ ), 24:0 ( $p < 0,001$ ) e menores de 16:0 ( $p = 0,001$ ) e LA ( $p = 0,02$ ). Houve apenas uma tendência de diminuição do EPA ( $p = 0,06$ ). **Conclusão:** Os resultados indicam que tanto a ingestão alimentar como a patologia parecem ter contribuído para as diferenças encontradas no estado nutricional e no perfil de ácidos graxos plasmáticos das mulheres com câncer.

**Palavras-chaves:** câncer de colo uterino; estado nutricional; consumo alimentar; PUFA n-3; fosfolipídios plasmáticos.

**ABSTRACT – Background:** There are evidences that relate cancer to low polyunsaturated fatty acids (PUFA) n-3 concentrations in plasma. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the nutritional status and plasma phospholipid fatty acids composition in cervix cancer patients compared to healthy women. **Methods:** A cross-sectional study with twenty-nine cervix cancer patients and twenty-five healthy women was conducted. The nutritional status was determined by anthropometry. The food intake was evaluated with a food frequency and a 24 hours dietary intake questionnaire. The blood samples were taken in order to analyze the plasma fatty acid composition. The lipids were extracted by Folch's method, the phospholipids separated by thin layer chromatography and the fatty acids were identified by gas chromatography. **Results:** the body mass index of patients and control group were similar, being  $24.3 \pm 4.8\text{kg/m}^2$  and  $24.7 \pm 4.8\text{kg/m}^2$ , respectively. However, the patients lost weight in relation to their past six months weight ( $5.1 \pm 8.8\%$ ). Compared to their usual intake patients had lowered caloric ( $p<0.01$ ), carbohydrate ( $p<0.05$ ), linoleic ( $p<0.05$ ) and linolenic acid ( $p<0.01$ ) intakes. Compared to the control group, their intake were low in protein ( $p<0.01$ ) and high in carbohydrate ( $p<0.01$ ) and AA ( $p<0.01$ ). The patients plasma concentration of 18:0 ( $p<0.001$ ) and 24:0 ( $p<0.001$ ) were higher and 16:0 ( $p=0.001$ ) and linoleic acid ( $p=0.02$ ) lower than in control group. There was only a trend towards lowered EPA ( $p=0.06$ ). **Conclusion:** The differences observed in plasma fatty acids composition can be related to food intake and to the effects set by the disease.

**Key Words:** PUFA n-3, plasma phospholipids, food intake, cervix cancer, status nutritional.

## 4.1. INTRODUÇÃO

Estudos experimentais têm demonstrado uma associação entre ácidos graxos e o risco para o câncer (Pala et al, 2001). Em particular, um efeito protetor dos ácidos graxos poliinsaturados n-3 (PUFAs n-3) têm sido observado, pela supressão do crescimento tumoral *in vitro* (Robinson et al, 2001; Boudreau et al, 2001; Motaung et al, 1999; Cohen et al, 1993; Reddy et al, 1991) e *in vivo* (Kato et al, 2002; Boudreau et al, 2001; Fischer and Black, 1991).

O uso de suplementação de PUFA n-3 no câncer vem mostrando efeitos benéficos, como a inibição da perda ponderal (Barber et al, 1999) e um aumento da sobrevida (Gogos et al, 1998). Embora os mecanismos desses efeitos não estejam ainda bem esclarecidos, eles podem estar relacionados com uma menor concentração dos PUFAs n-3 nos pacientes com câncer (Leeuwen et al, 2002).

Resultados de estudos epidemiológicos em que o consumo de peixe ou seus ácidos graxos tem sido avaliado por inquérito alimentar têm mostrado, em geral, que a ingestão de PUFA n-3 tem um efeito protetor contra algumas neoplasias. Uma associação inversa é encontrada para o risco de câncer de próstata (Augustsson et al., 2003; Leitzmann et al., 2004), endométrio (Terry et al., 2002), leucemia e mielomas múltiplos (Fritschi et al., 2004) e outra neoplasias como de cavidade oral, laringe, esôfago, estômago, cólon e reto (Fernandez et al., 1999). Entretanto, esses resultados ainda são inconsistentes para indicar um efeito protetor do PUFA n-3 no câncer, comparando com os resultados observados em modelos animais (Leeuwen et al., 2002).

A concentração plasmática de PUFA n-3 é pouco conhecida em grupos específicos de pacientes com câncer (Leeuwen et al., 2002), como o câncer cervical uterino. A

composição de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos é considerada um índice confiável que reflete a ingestão dietética de ácidos graxos por um período de semanas ou meses, além da síntese endógena (Riboli et al., 1987). Dessa forma, a mensuração de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos pode ser utilizada para examinar se PUFA n-3 estão relacionados com o câncer (Chajès et al., 1999).

O objetivo deste estudo foi analisar o estado nutricional e o perfil de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos de mulheres com câncer de colo uterino, virgem de tratamento, em comparação às mulheres saudáveis.

## **4.2. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.2.1. Delineamento do estudo**

Estudo transversal foi realizado com 29 mulheres com carcinoma cervical uterino, virgem de tratamento, dentre as pacientes atendidas no Serviço de Radioterapia do Hospital de Base do Distrito Federal, que consentiram em participar do projeto.

As pacientes foram classificadas segundo o estadiamento da doença conforme a classificação da FIGO (“International Federation of Gynecology and Obstetrics) (Percorelli et al, 1999”).

Os critérios de inclusão foram: comprovação histopatológica de carcinoma epidermóide invasor, com indicação de radioterapia associada ou não à quimioterapia sensibilizante como tratamento inicial, sem co-morbidades, exceto nutricionais e psicológicas.

Pacientes portadoras de neoplasia maligna de tipo histológico diferente do carcinoma epidermóide de colo uterino ou portadoras como segunda neoplasia ou metástase a distância foram excluídas. Outros critérios de exclusão foram: recidiva local após cirurgia e pacientes abaixo de 18 anos e acima de 65 anos de idade.

Vinte e cinco mulheres voluntárias saudáveis formaram o grupo controle. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal e da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

### **4.2.2. Antropometria**

O estado nutricional das pacientes e grupo controle foi determinado pelo índice de massa corporal (IMC), calculado a partir do peso (balança Soehnle Alpha – eletrônico



(0,1Kg)) e altura (estadiometro Dexter (0,1 cm)). Foram avaliados ainda o peso usual (PU) (peso há 6 meses referido), alteração ponderal (AP) em relação ao peso usual referido e sua porcentagem (%AP).

#### **4.2.3. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar**

As participantes foram questionadas sobre a presença de possíveis efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar, como constipação, inapetência, náusea e/ou vômito e diarreia.

#### **4.2.4. Padrão alimentar**

Para determinar a ingestão dietética habitual foi utilizado um inquérito de frequência alimentar semi-quantitativo baseado em alimentos consumidos pela população brasileira (Sichieri e Everhart, 1998) e um recordatório de 24 horas para avaliar o consumo recente. Material ilustrativo foi utilizado para ajudar na quantificação das porções consumidas (Zaboto, 1996).

Foram analisadas a ingestão calórica e protéica, as porcentagens de macronutrientes e a concentração do total de PUFA's, além dos ácidos graxos linoléico (C18:2; n-6), linolênico (C18:3; n-3), araquidônico (C20:4; n-6), eicosapentaenóico (C20:5; n-3) e docosahexaenóico (C22:6; n-3) da dieta.

A composição nutricional dos inquéritos alimentares foi calculada com auxílio do programa NutriSurvey for Windows<sup>®</sup>.

#### 4.2.5. Análises de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos

Para a análise de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos foi utilizado uma sub-amostra de 20 pacientes, as quais apresentavam amostras de sangue dos três momentos estudados. Amostras de sangue foram colhidas pela punção de uma veia do braço em um tubo com heparina. O plasma foi separado por centrifugação e estocado a - 80°C até o momento de análise.

Os lipídios totais foram extraídos do plasma (1 ml) pelo método de Folch et al., (1957) com 4 ml de clorofórmio-metanol 2:1 (v/v). O lipídio extraído foi diluído em 20µl de clorofórmio-metanol 2:1, após evaporação sob N<sub>2</sub>. Os fosfolipídios foram separados por cromatografia de camada delgada (TLC), utilizando um sistema de solventes com hexano: éter dietílico: ácido acético glacial (80:20:2, v/v/v) (Christie, 1987). A banda contendo os fosfolipídios foi removida da placa e metilada com KOH a 0,5M em metanol, em presença de BF<sub>3</sub> a 12% em metanol (Ito, 1996), para obtenção dos metil-ésteres de ácidos graxos. Estes foram extraídos duas vezes em hexano, que foi evaporado em N<sub>2</sub> e os metil-ésteres de ácidos graxos diluídos em 10µl de iso-octano. Desta quantia, uma amostra de 2 µl foi injetado no cromatógrafo a gás (Shimadzu modelo 17A). Foi utilizada coluna capilar de sílica de alta resolução do tipo 122-7032 DB – Wax (J&W Scientific) com dimensão de 30m x 0,25mm x 0,25µm. O gás de arraste utilizado foi o hidrogênio. O detector foi do tipo FID (flame ionization detector), que, junto com o injetor, foram mantidos à 250°C. O gradiente de temperatura utilizado foi de temperatura inicial de 150°C por um minuto, com incremento de 5°C/min até 220°C (14 minutos) e mantida à 220°C por 12 minutos. A amostra foi injetada em modo *split* (1:50). Os ácidos graxos foram identificados comparando o tempo de retenção com padrões externos de ácidos graxos (Sigma). Os

resultados foram expressos em percentual de área de detecção do ácido graxo em relação à área total dos ácidos graxos identificados nos cromatogramas.

#### **4.2.7. Análise estatística**

Para comparação de médias dos dados obtidos das pacientes e grupo controle foi utilizado o teste *t* de Student para amostras independentes e não pareadas, utilizando o pacote SPSS 10.0 for Windows<sup>®</sup>, estabelecendo um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

Para análises de correlação foram utilizados coeficientes de Pearson ou Spearman, para amostras com distribuição normal ou não, respectivamente, sendo considerado também 5% ( $p < 0,05$ ) como nível de significância.

### 4.3. RESULTADOS

#### 4.3.1. Características da amostra

A tabela 01 mostra as características clínicas do grupo estudado. A média de idade das pacientes e controles foi de  $46 \pm 8,7$  e  $44 \pm 8,7$  anos, respectivamente, não apresentando diferença significativa. Porém, houve diferença estatística entre os grupos com relação à paridade ( $p < 0,05$ ).

Tabela 01) Características das pacientes com câncer de colo uterino, antes do tratamento, e do grupo controle

Variáveis	Controle	Pacientes
n	25	29
idade (anos)	44 (28-63)	46 (29-60)
paridade (nº partos)	2 (0-12)	4 (1-12) <sup>†</sup>
Estadiamento clínico		
Ia	-	4
IIb	-	10
IIIb	-	15

<sup>†</sup>  $p < 0,05$

( ) valores mínimo e máximo.

Quanto ao estadiamento clínico, 48% das pacientes encontravam-se no estadiamento IIa ou IIb e 52%, no estadiamento IIIb (tabela 01).

#### 4.3.2. Estado Nutricional

A tabela 02 apresenta dados antropométricos das pacientes e do grupo controle.

Tabela 02) Medidas antropométricas (média  $\pm$  DP) do grupo controle e das pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento.

	Controle n=24	Pacientes n=29
Peso usual (Kg)	$59,8 \pm 10,7$	$61,8 \pm 14,8$
Peso (Kg)	$59,8 \pm 10,4$	$58,1 \pm 13,2$
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24,7 \pm 4,9$	$24,3 \pm 4,8$
AP (Kg)	$0,2 \pm 2,2$	$-3,6 \pm 5,6$ <sup>†</sup>
AP (%)	$0,4 \pm 3,2$	$5,1 \pm 8,8$ <sup>†</sup>

IMC – índice de massa corporal

AP – alteração ponderal

<sup>†</sup>  $p < 0,01$

Observa-se que os grupos são semelhantes quanto ao peso, encontrando-se no limite superior para a eutrofia, segundo o IMC. É notória a perda ponderal (PP) relatada pelas pacientes em relação à 6 meses antes do tratamento, com  $3,6 \pm 5,6\text{kg}$ , o que corresponde a  $5,1 \pm 8,8\%$ , apresentando diferença significativa comparado ao controle, com  $p < 0,01$ .

#### **4.3.3. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar**

Dentre os efeitos colaterais gastrointestinais apresentados, 11,8% das mulheres do grupo controle e 58,6% das pacientes referiram constipação intestinal. Neste grupo também foi encontrado a frequência de 44,8% de anorexia, 34,5% de náuseas e/ou vômitos e 3,4% de diarreia, mesmo antes de iniciar o tratamento.

#### **4.3.4. Padrão alimentar**

Na tabela 03 encontra-se os resultados obtidos pelo questionário de frequência alimentar e recordatório de 24 horas.

Observa-se que não houve diferença entre o inquérito de frequência alimentar e o recordatório de 24 horas do grupo controle, mostrando que a ingestão recente está de acordo com a ingestão habitual. Já com relação às pacientes, o recordatório demonstrou uma significativa redução na ingestão calórica ( $p < 0,01$ ) e, conseqüentemente na relação kcal/kgP ( $p < 0,01$ ), com a ingestão passando de uma dieta normocalórica ( $24 \pm 8\text{kcal}$ ) para uma dieta hipocalórica ( $19 \pm 9\text{kcal}$ ) (tabela 03).

Tabela 03) Características da composição dietética (média ± DP) obtidas através de inquérito de frequência alimentar (consumo habitual) e recordatório 24 horas, das pacientes com câncer de colo uterino, antes do tratamento e do grupo controle.

	Controle n=23		Pacientes n=29	
	Frequência	Recordatório 24h	Frequência	Recordatório 24h
Energia (Kcal/dia)	1641 ± 563	1493 ± 471	1446 ± 470	1087 ± 496 <sup>b d</sup>
Kcal/Kg P	28 ± 9	25 ± 10	24 ± 8	19 ± 9 <sup>b c</sup>
Proteína (g/dia)	78,9 ± 22,0	72,5 ± 33,0	59,4 ± 23,4 <sup>d</sup>	53,7 ± 31,5 <sup>c</sup>
g ptn/Kg P	1,3 ± 0,4	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,5 <sup>c</sup>	1,0 ± 0,6
Carboidrato (%)	50,4 ± 8,6	49,6 ± 13,4	56,9 ± 6,6 <sup>d</sup>	52,0 ± 8,0 <sup>a</sup>
Lipídio (%)	27,4 ± 6,9	29,7 ± 10,4	26,0 ± 5,8	27,5 ± 7,6
Gordura				
Poliinsaturada (g)	8,1 ± 4,1	7,8 ± 5,9	8,1 ± 4,0	5,5 ± 2,9 <sup>b</sup>
Ácidos graxos (g)				
18:2 n-6	6,26 ± 3,60	6,14 ± 5,36	6,13 ± 3,42	4,21 ± 2,29 <sup>a</sup>
20:4 n-6	0,08 ± 0,04	0,14 ± 0,20	0,23 ± 0,22 <sup>d</sup>	0,16 ± 0,15
18:3 n-3	1,13 ± 0,49	1,10 ± 0,67	1,04 ± 0,48	0,71 ± 0,36 <sup>b c</sup>
20:5 n-3	0,03 ± 0,04	0,06 ± 0,10	0,03 ± 0,06	0,03 ± 0,05
22:6 n-3	0,10 ± 0,11	0,14 ± 0,16	0,15 ± 0,17	0,09 ± 0,12

Kcal/kgP- Kcal ingeridos por dia / kg de peso corporal.

g ptn/kgp – gramas de proteínas ingeridas por dia / kg de peso corporal.

<sup>a</sup> - p<0,05, com relação à frequência

<sup>b</sup> - p<0,01, com relação à frequência

<sup>c</sup> - p<0,05, com relação ao grupo controle

<sup>d</sup> - p<0,01, com relação ao grupo controle

Houve, ainda, uma diminuição no consumo de carboidratos (p<0,05), PUFA's (p<0,01), LA (p<0,05) e ALA (p<0,01), pelas pacientes, observando os valores do recordatório 24 horas comparado com o questionário de frequência alimentar (tabela 03).

Comparando os dois grupos estudados com relação ao padrão alimentar determinado pela frequência alimentar, não houve diferença estatística para o consumo energético. Observa-se uma menor ingestão protéica pelas pacientes com relação ao controle (p<0,01) e menor relação de gramas de proteína por quilograma de peso (p<0,05). Apesar dessa diferença, os dois grupos apresentaram um padrão de ingestão hiperprotéica, com 1,3 ± 0,4g pnt/kg P e 1,0 ± 0,5g ptn/kg P, para controle e pacientes, respectivamente. A menor ingestão protéica pelas pacientes é compensada com um maior consumo de

carboidratos ( $p < 0,05$ ). Estas também apresentaram maior ingestão habitual de AA ( $p < 0,05$ ) (tabela 03).

No recordatório de 24 horas, referente ao consumo alimentar recente, as pacientes apresentaram, significativamente, uma menor ingestão calórica diária do que o grupo controle, com  $1087 \pm 496$  Kcal e  $1493 \pm 471$  kcal, respectivamente ( $p < 0,01$ ). A ingestão calórica das pacientes é hipocalórica, com  $19 \pm 9$  Kcal/kg P, enquanto que a do grupo controle caracteriza-se por ser nomocalórica, com  $25 \pm 10$  Kcal/kg P, sendo que esta relação foi significativamente diferente entre os dois grupos ( $p < 0,05$ ) (tabela 03).

A ingestão protéica diária, estimada pelo recordatório, também foi menor na dieta das pacientes ( $53 \pm 31$ g) do que na do controle ( $72 \pm 33$ g) ( $p < 0,05$ ). O padrão alimentar de ambos os grupos foi, ainda, normoglicídico e normolipídico (tabela 03).

É notório o menor consumo de ALA pelas pacientes ( $0,71 \pm 0,36$ g) comparado ao controle ( $1,10 \pm 0,67$ g), com  $p < 0,05$ . Entretanto, não houve diferença estatística nas quantidades de total de gordura poliinsaturada, LA, AA, EPA e DHA ingeridos em ambos os grupos pelo recordatório de 24 horas (tabela 03).

#### **4.3.5. Composição de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos**

A tabela 04 apresenta a composição de ácidos graxos dos fosfolipídios plasmáticos, em porcentagem da área total, do grupo controle e das pacientes.

Em ambos os grupos, os ácidos graxos com maiores concentrações foram o ácido linoléico (C18:2 n-6), ácido araquidônico (20:4 n-6), ácido esteárico (C18:0), ácido palmítico (C16:0), ácido oléico (C18:1 n-9) e ácido docosahexaenóico (C22:6 n-3), respectivamente. Esses ácidos graxos representam mais de 80% da área total (tabela 04).

Tabela 04) Composição de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos das pacientes com câncer cervical uterino antes do tratamento e do grupo controle, em porcentagem de área total.

Ácidos graxos	Controle n=24	Pacientes n=20	P value
<b>Saturados</b>			
16:0	15,15 (1,72)	12,94 (2,24)	<b>0,001</b>
17:0	0,38 (0,07)	0,37 (0,06)	0,63
18:0	14,56 (1,33)	16,39 (1,41)	<b>&lt;0,001</b>
19:0	0,06 (0,07)	0,10 (0,09)	0,15
20:0	0,17 (0,09)	0,17 (1,10)	0,88
21:0	4,97 (1,13)	5,37 (1,83)	0,40
22:0	0,12 (0,06)	0,16 (0,12)	0,15
24:0	2,28 (0,58)	2,92 (0,44)	<b>&lt;0,001</b>
Total	38,00 (2,01)	38,76 (3,01)	0,34
<b>Monoinsaturados</b>			
16:1	0,34 (0,10)	0,28 (0,15)	0,13
18:1	8,15 (1,50)	7,36 (1,25)	<b>0,06</b>
20:1	0,23 (0,06)	0,30 (0,14)	<b>0,06</b>
22:1	0,12 (0,08)	0,23 (0,23)	<b>0,06</b>
Total	8,85 (1,63)	8,17 (1,27)	0,13
<b>Poliinsaturados n-6</b>			
18:2	22,97 (3,10)	20,46 (4,05)	<b>0,02</b>
20:2	0,74 (0,19)	0,71 (0,29)	0,69
20:3	0,36 (0,22)	0,25 (0,19)	0,08
20:4	16,97 (2,92)	18,45 (3,21)	0,11
22:2	2,35 (2,35)	4,00 (4,82)	0,17
Total n6	43,39 (1,94)	43,88 (4,49)	0,65
<b>Poliinsaturados n-3</b>			
18:3	0,25 (0,14)	0,19 (0,12)	0,19
20:5	1,20 (0,73)	0,88 (0,34)	<b>0,06</b>
22:3	1,15 (0,37)	1,14 (0,39)	0,89
22:6	7,16 (1,84)	7,26 (2,12)	0,86
Total n3	9,76 (2,17)	9,47 (2,17)	0,65
Total poliinsaturados	53,15 (2,44)	53,35 (3,34)	0,82
<b>Razões</b>			
n6/n3	4,95 (1,19)	4,96 (1,15)	0,50
18:0/18:1	1,84 (0,39)	2,27 (0,36)	<b>&lt;0,001</b>

( ) desvio-padrão.

Comparado ao grupo controle, as pacientes com câncer de colo uterino apresentaram maior porcentagem do ácido esteárico (18:0) ( $p < 0,001$ ) e ácido tetracosanóico (24:0) ( $p < 0,001$ ) e menor concentração do ácido palmítico (16:0) ( $p = 0,001$ ) entre os ácidos graxos saturados. Quanto aos monoinsaturados, ocorreu apenas uma tendência à diminuição do ácido oléico (18:1) e aumento do 20:1 e 22:1, todos com  $p = 0,06$  (tabela 04).



Quanto aos PUFAs n-6, as pacientes apresentaram uma menor concentração de LA comparado ao grupo controle ( $p=0,02$ ). Dentre os PUFAs n-3, houve apenas uma tendência à diminuição do EPA ( $p=0,06$ ), e não foi observado diferença nas concentrações do total de PUFAs n-3, ALA e DHA. As pacientes com câncer cervical apresentaram também uma maior razão 18:0/18:1 em relação ao grupo controle ( $p<0,001$ ) (tabela 04).

A análise de correlação de Spearman mostrou associação positiva entre a ingestão de LA ( $r=0,46$ ;  $p=0,04$ ) com sua concentração plasmática. E a ingestão de EPA apresentou correlação positiva tanto com sua concentração nos fosfolipídios plasmáticos ( $r=0,50$ ;  $p=0,02$ ), quanto para a concentração plasmática de ALA ( $r=0,54$ ;  $p=0,01$ ).

#### 4.4. DISCUSSÃO

Os resultados dos parâmetros nutricionais estudados mostraram que não houve diferença entre os dados antropométricos entre o grupo controle e pacientes, apesar destas apresentarem uma %PP de  $5,1 \pm 8,8\%$  com relação ao peso há 6 meses. Geralmente a PP é relacionada a cânceres do trato gastrintestinal ou órgãos adjacentes (Wilson, 2000), por diminuir a ingestão de alimentos e sua absorção, ou a tumores que levam a um aumento do gasto metabólico (Nitenberg e Raynard, 2000). A PP encontrada nas pacientes com câncer cervical, no nosso estudo, foi semelhante à observadas no câncer de pulmão ( $4,8 \pm 2,0\%$ ) e esôfago ( $5,7 \pm 0,9\%$ ) por Leeuwen et al. (2002).

O câncer cervical uterino parece não apresentar um estresse fisiológico que justifique um aumento do gasto energético (Dickerson et al., 1995), o que poderia explicar a PP ocorrida anteriormente ao tratamento. Observou-se, entretanto, pelo recordatório de 24 horas, uma diminuição da ingestão alimentar que pode ter sido ocasionada pela presença de efeitos colaterais relatados, como a anorexia, encontrada em quase 50% das pacientes e a náusea e/ou vômitos presentes em 34,5% delas, mesmo antes do início do tratamento, podendo ter contribuído para a diminuição no consumo e conseqüentemente a PP. Rezende (2003) observou prejuízo no estado psicológico dessas mesmas pacientes, o que segundo Wilson (2000), pode levar à diminuição da ingestão alimentar e conseqüentemente à perda de peso.

Também foi analisada, em nosso estudo, a composição de ácidos graxos dos fosfolípidios plasmáticos. A composição de ácidos graxos plasmático parece ser influenciada pela composição de ácidos graxos da dieta e pela síntese endógena; onde a

dieta, os hormônios e outros fatores podem intervir nas vias que são ainda incompletamente entendidas (Pala et al., 2001).

Não houve diferenças estatísticas nas concentrações do total de PUFA n-3, ALA e DHA nos fosfolipídios plasmáticos entre o grupo controle e pacientes com câncer cervical uterino. Apenas uma tendência de menor concentração do EPA nas pacientes ( $p=0,06$ ). Resultado semelhante foi encontrado por Leeuwen et al. (2002), que observaram uma diminuição significativa do EPA nos fosfolipídios e ésteres de colesterol plasmáticos de pacientes com câncer de pâncreas, apenas uma tendência de diminuição no câncer de pulmão e não encontraram diferença no câncer de esôfago. Prisco et al. (1995), ainda, encontraram menor concentração de EPA nos fosfolipídios de plaquetas nos pacientes com câncer de pulmão, além de níveis reduzidos de DPA e DHA. O fato de não ter havido diferença estatística para uma menor concentração de EPA nas pacientes com câncer cervical uterino pode ter sido o pequeno tamanho da amostra utilizado em nosso estudo.

Como dito, menores concentrações de EPA em pacientes com câncer vêm sendo observadas em alguns estudos (Leeuwen et al., 2002; Prisco et al., 1995). Uma tendência de menor concentração nas pacientes com câncer cervical uterino, comparando com o grupo controle em nosso estudo pode ser assim correlacionada com a presença da neoplasia. Porém, a concentração plasmática de EPA foi positivamente correlacionada com sua ingestão alimentar, como também pelo consumo de ALA. E este ácido graxo que é precursor do EPA, teve sua ingestão diminuída pelas pacientes em comparação com sua ingestão habitual assim como comparada com a ingestão do grupo controle.

Uma menor concentração plasmática de LA nas pacientes também foi encontrada em nosso estudo e corrobora com resultados de trabalhos com câncer de pulmão (Prisco et al., 1995) e pâncreas (Leeuwen et al., 2002). Estudo que analisou a composição de ácidos

graxos do ácido lisofosfatídico e do lisofosfatidil-inositol plasmático no câncer de ovário, endométrio e cervical uterino, encontrou maior detecção do LA nos casos mais avançados (Shen et al., 2001).

No trabalho de Pala et al. (2001), houve correlação positiva entre a dieta e a composição sanguínea de ácidos graxos de pacientes com câncer de mama. Em nosso estudo, foi observado que as pacientes apresentaram uma menor ingestão de LA e ALA comparado com seu hábito e com o grupo controle. Entretanto, Prisco et al. (1995) não encontraram diferença no consumo dietético entre os pacientes e controle, e sugere que as alterações encontradas na composição dos fosfolipídios podem ser relacionadas à doença neoplásica. Os mecanismos responsáveis por menores níveis de LA e PUFA n-3 ainda não são conhecidos, podendo estar relacionados a alterações metabólicas, a alterações na absorção de ácidos graxos, e estocagem ou fluxo nos tecidos.

Uma menor concentração plasmática do ácido palmítico e maior razão 18:0/18:1, que se deu pela maior concentração do ácido esteárico e menor do oléico, foram observadas em nosso estudo. Pesquisas com o câncer de mama têm apresentado resultados contrários aos aqui encontrados, com diminuição da razão 18:0/18:1, sendo relacionado com o aumento do risco para esta neoplasia (Chajès et al., 1999; Pala et al., 2001; Saadatian-Elahi et al., 2002). Uma possível explicação para uma menor razão 18:0/18:1 é o aumento da expressão gênica da enzima  $\Delta$ -9 dessaturase, responsável pela dessaturação do ácido esteárico em oléico (Wood et al., 1985). Estudos *in vitro* vêm demonstrando um efeito potencializador da  $\Delta$ -9 dessaturase no crescimento de tecido tumoral e inibição do mesmo quando um agente bloqueador dessa enzima é utilizado (Habib et al., 1987). Uma das causas do aumento da  $\Delta$ -9 dessaturase é o estrogênio e a testosterona (Brener, 1990), o que justificaria sua alta expressão no câncer de mama e outros cânceres relacionados com

fatores hormonais (Chajès et al., 1999; Pala et al., 2001; Saadatian-Elahi et al., 2002). O alto consumo de gordura saturada, colesterol e carboidratos e a alta liberação de insulina também levam ao aumento da expressão da  $\Delta$ -9 desaturase (Legrand et al., 1994), enquanto que a ingestão de PUFA a diminui (Waters e Ntambi, 1996). O aumento da razão 18:0/18:1, em nosso estudo, deve estar relacionado a fatores diferentes daqueles relatados no câncer de mama, necessitando ser investigado.

Em resumo, observamos em nosso estudo a ocorrência de perda ponderal pelas pacientes com câncer de colo uterino, antes de iniciar o tratamento, o que se deu pela diminuição da ingestão calórica devido a presença de sintomas como a anorexia e náuseas e vômitos. Entretanto, nossos resultados não encontraram uma menor concentração plasmática de PUFA n-3 nas pacientes com câncer de colo uterino, apenas uma tendência de diminuição do EPA, que esteve positivamente correlacionado com a sua ingestão. Além disso, foi observado uma menor concentração de LA e ácido palmítico e maiores concentrações dos ácidos esteárico e tetracosanóico e da razão 18:0/18:1. Outros estudos são necessários para observar possíveis alterações na composição de ácidos graxos no câncer e os mecanismos envolvidos na síntese de membranas celulares relacionada ao crescimento tumoral.

#### 4.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Augustsson, K; Michaud, DS; Rimm, EB; Letzmann, MF; Stampfer, MJ; Willett, WC; Giovannucci, E. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003; 12:64-67.

Barber, MD; Ross, JA; Preston, T; Shenkin, A; Fearon, KCH. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.

Boudreau, MD; Sohn, KH; Rhee, SH; Lee, SW; Hunt, JD; Hwang, DH. Suppression of tumor cell growth in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acid: Mediation through cyclooxygenase-independent pathways. *Cancer Res* 2001; 61:1386-91.

Brenner, RR. Endocrine control of fatty acid desaturation. *Biochem Soc Trans* 1990; 18:773-5. In: Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93:1088-1095.

Chajès, V; Hultén, K; Kappel, ALV, Winkvist, A; Kaaks, R; Hallmans, G; Lenner, P; Riboli, E. Fatty-acids composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 83:585-590.

Christie WW. HPTLC and lipids. A practical guide. 2ª ed. 1987.

Cohen LA, Chen-Backlund JY, Sepkovic DW, Sugie S. Effect of varying proportions of dietary menhaden and corn oil on experimental rat mammary tumor promotion. *Lipids* 1993; 28:449-56. In: Ip, C. Review of the effects of trans fatty acids, oleic acid, n-3 polyunsaturated fatty acids, and conjugated linoleic acid on mammary carcinogenesis in animals. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (suppl):1523-9.

Dickerson, RN; White, KG; Curcillo 2nd, PG; King, SA; Mullen, JL. Resting energy expenditure of patients with gynecologic malignancies. *J Am Coll Nutr* 1995; 14:448-454.

Fernandez, E; Chatenoud, L; La Vecchia, C; Negri, E; Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:85-90.

Fischer, MA; Black HS. Modification of membrane composition, eicosanoid metabolism, and immunoresponsiveness by dietary omega-3 and omega-6 fatty acid sources, modulators of ultraviolet-carcinogenesis. *Photochem Photobiol* 1991; 54:381-387.

Folch J, Lees M, Stanley GHS. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226:497-509.

Fritschi, L; Ambrosini, GL; Kliewer, EV; Johnson, KC. Dietary fish intake and risk of leukaemia, multiple myeloma, and non-hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol, Biomark Prev* 2004; 13:532-537.

Gogos, CA; Ginopoulos, P; Salsa, B; Apostolidou, E; Zoumbos, N; Kalfarentzos, F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely III patients with generalized malignancy. A randomized control trial. *Cancer* 1998; 82:395-402.

Habib, NA; Wood, CB; Apostolov, K; Barker, W; Hershman, MJ; Aslam, M. Stearic acid and carcinogenesis. *Br J Cancer* 1987;56:455-8. In: Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:1088-1095.

Ito MK, Simpson KL. The Biosynthesis of  $\omega$ 3 fatty acids from 18:2 n-6 in Artemia ssp. *Comp Biochem Physiol* 1996; 115B:69-76.

Kato, T; Hancock, RL; Mohammadpour, H; McGregor, B; Manalo, P; Khaiboullina, S; Hall, MR; Pardini, L; Pardini, RS. Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Letters* 2002; 187: 69-177.

Leeuwen, SDZ; Heijden, MSVD; Rietveld, T; Berg, JWOVD; Tilanus, HW; Burgers, JA; Wilson, JHP; Dagnelie, PC. Fatty acids composition of plasma lipids in patients with pancreatic, lung and oesophageal cancer in comparison with healthy subjects. *Clin Nutr* 2002; 21:225-230.

Legrand, P; Catheline, D; Hanneltel, JM; Lemarchal, P. Stearol-CoA desaturase activity in primary culture of chicken hepatocytes. Influence of insulin, glucocorticoid, fatty acids and cordycepin. *Int J Biochem* 1994;26:777-85. In: Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93:1088-1095.

Leitzmann, MF; Stampfer, MJ; Dominique SM; Augustsson, K; Colditz, GC; Willett, WC; Giovannucci EL. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:204-16.

Motaung, E; Prinsloo, SE; van Aswegen, CH; du Toit, PJ; Becker, PJ; du Plessis, DJ. Cytotoxicity of combined essential fatty acids on a human prostate cancer cell line. *Prostaglandins Leukot Essenc Fatty Acids* 1999; 61:331.

Nitenberg, G; Raynard, B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34:137-168.

Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 1088-1095.

Percorelli, S; Benedet, JL; Creasman, WT; Sheperd, JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynecol Obstetr*; 1999 65: 5-10.

Prisco, D; Paniccia, R; Coppo, M; Filippini, M; Francalanci, I; Brunelli, T; Comeglio, P; Abbate, R. Platelet activation and platelet lipid composition in pulmonary cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53:65-68.

Reddy BS, Burill C, Rigotty J. Effect of diets high in  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51:487-491.

Rezende, M. Influência da radioterapia sobre a capacidade fagocitária e o estado psicológico em mulheres com carcinoma epidermóide de colo uterino. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2003.

Riboli, E; Ronnholm, H; Saracci, R. Biological markers of diet. *Cancer Surv* 1987; 6:685-718 In: Saadatian-Elahi, M; Toniolo, P; Ferrari, P; Goudable, J; Akhmedkhanov, A; Seliniuch-Jacquote, Riboli, E. 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, Biomark Prev* 2002; 11:1353-1360.

Robinson, LE; Clandinin, T; Field, CJ. R3230AC Rat mammary tumor and dietary long-chain (n-3) fatty acids change immune cell composition and function during mitogen activation. *J Nutr* 2001; 131:2021-2027.

Saadatian-Elahi, M; Toniolo, P; Ferrari, P; Goudable, J; Akhmedkhanov, A; Seliniuch-Jacquote, Riboli, E. 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 Biomark Prev* 2002; 11:1353-1360.



Shen, Z; Wu, M; Elson, P; Kennedy, AW; Belinson, J; Casey, G; Xu, Y. Fatty acid composition of lysophosphatidic acid and lysophosphatidylinositol in plasma from patients with ovarian cancer and other gynecological diseases. *Gynecol Oncol* 2001; 83:25-30.

Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res* 1998; 18:1649-59.

Terry, P; Wolk, A; Vainio H; Weiderpass E. Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002; 11:143-145.

Waters, KM; Ntambi, JM. Polyunsaturated fatty acids inhibit hepatic stearoyl-CoA desaturase-1 gene in diabetic mice. *Lipids* 1996; 31:S33-6.

Wilson, RL; RN; BSN; CNSN. Optimizing nutrition for patients with cancer. *Clin J Oncol Nursing* 2000; 4:23-28.

Wood, CB; Habib, NA; Thompson, A; Bradpiece, H; Smdja, C; Hershman, M. Increase of oleic acid in erythrocytes associated with malignancies. *Br Med J* 1985; 291:163-5. In: Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93:1088-1095.

Zaboto CB; Viana RPT, Gil MF. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Goiânia, UFG, 1996.

**5. EVOLUÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL E  
COMPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS DE FOSFOLIPÍDIOS  
PLASMÁTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE COLO  
UTERINO EM TRATAMENTO RADIOTERÁPICO**

**RESUMO – Introdução:** A radioterapia contribui para a depleção do estado nutricional de pacientes com câncer, entretanto, seus efeitos sobre a composição de ácidos graxos plasmáticos não são conhecidos. **Objetivo:** Avaliar as alterações no estado nutricional e na composição de ácidos graxos nos fosfolipídios plasmáticos de pacientes com câncer de colo uterino pelo tratamento radioterápico. **Método:** Estudo prospectivo acompanhou 29 pacientes que foram avaliadas em três momentos distintos: imediatamente antes, logo após seu término e dois meses depois do tratamento radioterápico. O estado nutricional foi determinado por medidas antropométricas. O consumo alimentar foi analisado por questionário de recordatório 24 horas. Amostras de sangue foram colhidas para analisar o perfil de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos. Os lipídios foram extraídos pelo método de Folch, os fosfolipídios foram separados por TLC e os ácidos graxos identificados por cromatografia gasosa. **Resultados:** As pacientes apresentaram perda ponderal com a radioterapia, aumentando a prevalência de desnutrição de 3,4% para 22,7% ( $p < 0,05$ ) e dois meses após o tratamento, as mesmas apresentaram ganho de peso, porém, insuficiente para retornar ao peso anterior ao tratamento. Houve alteração no consumo de alimentos apenas na presença de náuseas/vômitos, que levou a menor ingestão calórica ( $p < 0,0001$ ), glicídica ( $p < 0,001$ ), protéica ( $p < 0,01$ ) e do total de PUFA ( $p < 0,01$ ), LA ( $p < 0,001$ ) e ALA ( $p < 0,0001$ ). A radioterapia levou a diminuição significativa nas concentrações de fosfolipídios plasmáticos de 24:0 ( $p < 0,001$ ), 22:2 (n-6) ( $p < 0,05$ ) e EPA ( $p < 0,001$ ). **Conclusão:** A radioterapia interfere no estado nutricional e na concentração plasmática do EPA podendo estar relacionada com a própria radiação ou a efeitos provocados pelo tumor, tendo seus mecanismos ainda desconhecidos.

**Palavras-chaves:** ácidos graxos n-3, fosfolipídios plasmáticos, radioterapia, câncer cervical uterino, estado nutricional.

**ABSTRACT – Background:** The radiotherapy has contributed to the decrease in nutritional status of cancer patients. However its effects in plasma fatty-acid composition are not known. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the effects of radiotherapy in the nutritional status and plasma fatty acids composition in cervix cancer patients. **Methods:** A prospective study was conducted with twenty-nine patients at three different moments: before, at the end and two months after the radiotherapy treatment. The nutritional status was determined by anthropometry. The food intake was evaluated by a 24 hours food intake questionnaire. The blood samples were taken for the plasma phospholipid fatty-acid composition. The lipids were extracted by Folch's method, the phospholipids were separated by thin layer chromatography and the fatty acids were identified by gas chromatography. **Results:** The patients lost weight during radiotherapy. In consequence malnutrition increased from 3.4% to 22.7% ( $p<0.05$ ). Two months after the treatment, the patients had gained weight, but it was insufficient to recover their previous weight. In the presence of nausea/ vomit, food intake decreased, causing a decrease in caloric ( $p<0.0001$ ), carbohydrate ( $p<0.001$ ), proteic ( $p<0.01$ ) and a total of PUFA ( $p<0.01$ ), LA ( $p<0.001$ ) and ALA ( $p<0.0001$ ) intake. The radiotherapy decreased plasma phospholipid concentration of 24:0 ( $p<0.001$ ), 22:2 (n-6) ( $p<0.05$ ) and EPA ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** The radiotherapy caused a decline in the nutrition status and plasma phospholipid concentration of EPA which can be related to the radiation or the effect of tumor by a yet unknown mechanism.

**Key Words:** PUFA n-3, plasma phospholipids, radiotherapy, cervix cancer, nutritional status.

## 5.1. INTRODUÇÃO

Em pacientes com câncer, a desnutrição é multifatorial e leva a um prognóstico negativo (Nitenberg e Raynard, 2000). Pacientes submetidos à radioterapia apresentam um grande risco para a desnutrição (Ravasco et al., 2003). Esta é vista de forma mais intensa nos cânceres de cabeça e pescoço, do trato gastrointestinal e órgãos adjacentes, devido a ligação direta com a diminuição da ingestão alimentar e/ou absorção de nutrientes (Wilson, 2000). Pela mesma razão, os efeitos colaterais do tratamento também são mais agressivos nesses tipos de cânceres (De Cicco et al., 2002).

Por outro lado, Santoso et al. (2000) encontraram uma prevalência de 54% de desnutrição em pacientes hospitalizadas com câncer ginecológico, das quais 58% tinham câncer cervical uterino. E, De Cicco et al. (2000) observaram perda ponderal em 50% dos pacientes tratados com radioterapia na região da pelve.

Os ácidos graxos poliinsaturados n-3 (PUFA n-3) vem sendo apresentado como um fator protetor para o câncer (Bang et al., 1976). Alguns estudos epidemiológicos mostram uma associação inversa entre a ingestão de PUFA n-3 e/ou suas fontes alimentares com diversos tipos de câncer, como mama (Lund et al., 1993), próstata (Augustsson et al., 2003), endométrio (Terry et al., 2002), entre outros (Fernandez et al., 1999).

Estudos que analisaram a composição de ácidos graxos sanguíneos também encontraram associação entre alguns ácidos graxos e o câncer. Associação inversa foi encontrada entre a concentração plasmática ou eritrocitária de PUFA n-3 e os cânceres de pulmão (Prisco et al., 1995; Leewen et al., 2002), mama (Saadatian-Elahi et al., 2002), colorretal (Kojima et al., 2005), pâncreas e esôfago (Leewen et al., 2002).

Tem sido visto, ainda, que a suplementação de PUFA n-3 vem melhorando a resposta imune (Barber et al., 1999; Gogos et al., 1998; Nakamura et al., 2005), diminuindo ou cessando a perda ponderal (Wigmore et al., 1996; Barber et al., 1999; Moses et al., 2004) e melhorando a qualidade de vida e a sobrevida dos pacientes com câncer (Gogos et al., 1998; Moses et al., 2004). Além disso, a suplementação de PUFA n-3 tem sido estudada na vigência do tratamento quimioterápico e mostrado diminuição dos efeitos tóxicos do tratamento, com aumento da sensibilidade das células neoplásicas às drogas (Das et al., 1998).

Entretanto, a mensuração de ácidos graxos ou sua suplementação ainda não vêm sendo estudadas nos pacientes em tratamento radioterápico, não sendo conhecido o efeito da radiação nas concentrações plasmáticas dos ácidos graxos. Assim, o objetivo deste estudo foi analisar as alterações no estado nutricional e na composição de ácidos graxos nos fosfolípidios plasmáticos de pacientes com câncer de colo uterino submetidas ao tratamento radioterápico.

## **5.2. MATERIAS E MÉTODOS**

### **5.2.1. Delineamento do estudo**

Estudo prospectivo acompanhou 29 pacientes com diagnóstico de carcinoma cervical uterino, atendidas no Serviço de Radioterapia do Hospital de Base do Distrito Federal. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal e da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

As pacientes recrutadas foram avaliadas em três momentos distintos: imediatamente antes (0 dias), logo após seu término (30 dias) e dois meses (90 dias) depois do tratamento radioterápico. Elas foram classificadas de acordo com o estadiamento da doença segundo a classificação da FIGO (“International Federation of Gynecology and Obstetrics”) (Percorelli e cols, 1999).

Os critérios de inclusão foram: comprovação histopatológica de carcinoma epidermóide invasor, com indicação de radioterapia associada ou não à quimioterapia sensibilizante como tratamento inicial, sem co-morbidades, exceto nutricionais e psicológicos.

Pacientes portadoras de neoplasia maligna de tipo histológico diferente do carcinoma epidermóide de colo uterino ou portadoras como segunda neoplasia ou metástase a distância foram excluídas. Outros critérios de exclusão foram: recidiva local após cirurgia e pacientes com idade abaixo de 18 anos e acima de 65.

### **5.2.2. Antropometria**

O estado nutricional das pacientes e grupo controle foi determinado pelo índice de massa corporal (IMC), calculado a partir do peso (balança Soehnle Alpha – eletrônico

(0,1Kg)) e altura (estadiometro Dexter (0,1 cm)). Foram avaliadas ainda a alteração ponderal (AP) em relação a pesos anteriores e sua porcentagem (%AP), além do peso usual recente (peso há seis meses) referido pelas pacientes.

### **5.2.3. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar**

As pacientes foram questionadas sobre os possíveis efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar, como constipação, inapetência, náusea/vômito e diarreia, que apresentaram durante o período de avaliação.

### **5.2.4. Padrão alimentar**

Para se determinar a ingestão alimentar durante o período de tratamento, foram utilizados recordatórios de 24 horas nos três momentos de avaliação, utilizando materiais ilustrativos (Zoboto, 1996) para ajudar na quantificação das porções consumidas pelas participantes. Foram analisadas a ingestão calórica, as porcentagens de macronutrientes e a concentração do total de ácidos graxos poliinsaturados, além dos ácidos graxos linoléico (C18:2 n-6), linolênico (C18:3; n-3), araquidônico (C20:4; n-6), eicosapentaenóico (C20:5; n-3) e docosahexaenóico (C22:6; n-3) da dieta.

A composição nutricional dos inquéritos alimentares foi calculada com auxílio do programa NutriSurvey for Windows<sup>®</sup>.

### **5.2.5. Análises de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos**

Para a análise de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos foi utilizado uma sub-amostra de 20 pacientes, as quais apresentavam amostras de sangue dos três momentos estudados. Em cada uma das 3 avaliações, amostras de sangue foram colhidas pela punção



de uma veia do braço em um tubo com heparina. O plasma foi separado por centrifugação e estocado a - 80°C até o momento de análise.

Os lipídios totais foram extraídos das amostras de plasma (1ml) com 4ml de clorofórmio-metanol 2:1 (v/v) (Folch et al, 1957). O lipídio extraído foi diluído em 20µl de clorofórmio-metanol 2:1, após evaporação sob N<sub>2</sub>. Os fosfolipídios foram separados por cromatografia de camada delgada (TLC), utilizando um sistema de solventes para análise de lipídios neutros, hexano:éter dietílico:ácido acético glacial (80:20:2, v/v/v) (Christie, 1987). Após a corrida cromatográfica, a banda contendo os fosfolipídios foi removida da placa e metilada com KOH a 0,5M em metanol em presença de BF<sub>3</sub> a 12% em metanol (Ito, 1996), para converter os ácidos graxos em seus metil-ésteres. Estes foram extraídos duas vezes em hexano, que foi evaporado sob N<sub>2</sub> e diluídos em 10µl de iso-octano.

A composição dos metil-ésteres de ácidos graxos foram determinados utilizando cromatógrafo a gás (Shimadzu modelo 17A). A separação foi feita utilizando coluna capilar de sílica de alta resolução do tipo 122-7032 DB – Wax (J&W Scientific) com dimensão de 30m x 0,25mm x 0,25µm. O gás de arraste utilizado foi o hidrogênio e os gases responsáveis pela manutenção da chama foram oxigênio e nitrogênio. O detector do aparelho é do tipo FID (flame ionization detector), que, junto com o injetor, foram mantidos à 250°C. O gradiente de temperatura utilizado foi de temperatura inicial de 150°C por um minuto, com incremento de 5°C/min até 220°C (14 minutos) e após estabilização em 220°C a temperatura foi mantida constante até o término da corrida (12 minutos). Foi injetado em modo *split* (1:50) o volume de 2µL da amostra. Os ácidos graxos foram identificados por comparação com o tempo de retenção de padrões externos de ácidos graxos (Sigma<sup>®</sup>). Os resultados foram expressos em percentual de área de detecção do ácido graxo em relação à área total dos ácidos graxos identificados nos cromatogramas.

### **5.2.6. Análise estatística**

Para analisar os resultados obtidos nos três momentos de avaliação das pacientes, foi utilizado um modelo de medidas repetidas para cada variável resposta com matriz de covariância com estrutura variável para as três visitas, utilizando médias ajustadas para os parâmetros estágio da doença, efeitos colaterais do tratamento (náusea, vômito, anorexia e constipação), idade e resposta ao tratamento. O pacote estatístico utilizado foi o SAS<sup>®</sup> e o nível de significância estabelecido foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

### 5.3. RESULTADOS

#### 5.3.1. Características da amostra

O estudo foi conduzido em 29 pacientes com câncer cervical uterino. A idade média das pacientes no início do tratamento era de  $46 \pm 8,7$  anos.

Quarenta e oito por cento das pacientes encontravam-se no estágio clínico IIa e IIb e 52%, no IIIb. No final do estudo, 19 pacientes (65,5%) apresentaram resposta clínica total ao tratamento, enquanto que 10 (34,5%) tiveram resposta parcial, ou seja, progressão da doença, e três pacientes (10,3%) evoluíram a óbito na vigência do tratamento.

#### 5.3.2. Antropometria

Na tabela 01, são apresentadas as médias ajustadas dos dados antropométricos das pacientes nos três momentos avaliados.

Tabela 01) Medidas antropométricas (média ajustada  $\pm$  DP) das pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois.

	Antes do tratamento n= 29	Após tratamento n=22	2 meses após n=26
Peso usual (Kg)	$61,6 \pm 2,6$	-	-
Peso (Kg)	$57,9 \pm 2,3$	$55,1 \pm 2,6^\ddagger$	$56,3 \pm 2,3^\ddagger$
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23,9 \pm 0,9$	$22,7 \pm 0,9^\ddagger$	$23,2 \pm 0,9^\ddagger$
AP (Kg)	$-3,6 \pm 5,6^*$	$-2,9 \pm 3,7^{**\ddagger}$	$+1,4 \pm 2,6^{**\ddagger}$

IMC – índice de massa corporal

AP – alteração ponderal

$^\ddagger$   $p < 0,05$  com relação à visita 1

\* alteração de peso em relação ao peso usual

\*\* alteração de peso em relação ao peso anterior

Observa-se que as pacientes já apresentaram uma perda ponderal (PP), antes de iniciar o tratamento, com relação ao seu peso usual. Ao final da radioterapia, houve uma PP de  $2,9 \pm 3,7$ kg, que levou a uma alteração significativa nos valores de peso e IMC. E dois meses após o tratamento, detectou-se uma recuperação das pacientes com ganho ponderal

de  $1,4 \pm 2,6$ kg, porém com valores de peso e IMC ainda estatisticamente diferentes dos valores encontrados antes do início da radioterapia. Ou seja, após 2 meses do término do tratamento, as pacientes ainda apresentavam déficit ponderal com relação ao seu peso anterior a radioterapia e ao peso usual (tabela 01).

A figura 01 mostra a evolução do diagnóstico nutricional, segundo o IMC, das pacientes com câncer de colo uterino nos três momentos avaliados.

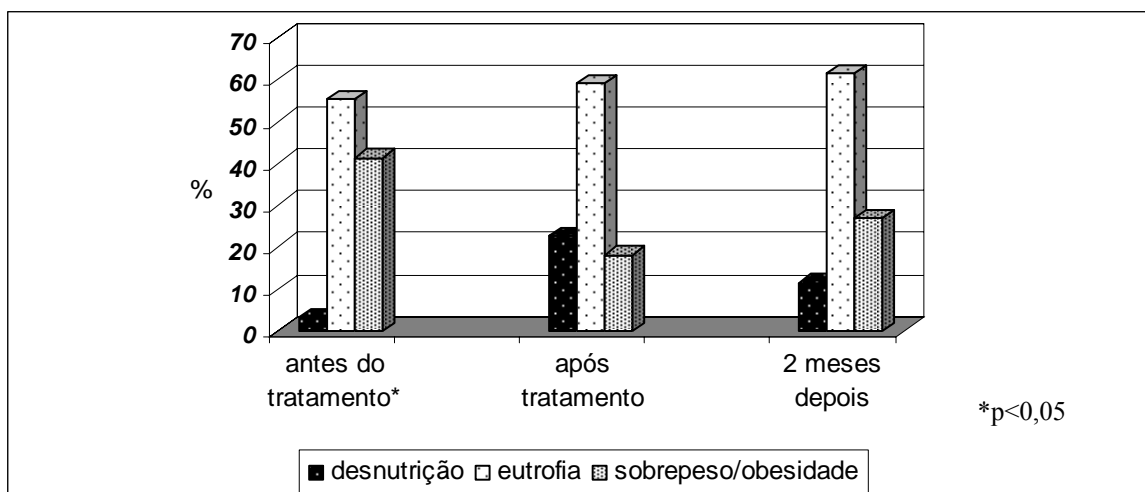


Figura 1) Estado nutricional de pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois, segundo IMC.

Com o emprego de um modelo logístico multivariado foi observado que as porcentagens dos diagnósticos nutricionais antes do tratamento eram destoantes com relação às porcentagens após a radioterapia e dois meses depois para a desnutrição e sobrepeso/obesidade ( $p < 0,05$ ). A porcentagem da desnutrição antes do tratamento é baixa com relação aos valores encontrados nas outras duas avaliações, passando de 3,4%, para 22,7% após a radioterapia e diminuiu para 11,5% dois meses depois. E a porcentagem de sobrepeso/obesidade antes do tratamento é maior do que as porcentagens do mesmo diagnóstico nas outras duas avaliações, ou seja, as pacientes classificadas como sobrepeso

ou obesidade, antes do tratamento, correspondia a 41,4%, esta porcentagem diminuiu para 18,2% após a radioterapia e no final do estudo (2 meses após o tratamento), 26,9% das pacientes eram classificadas como sobrepeso ou obesidade (figura 01).

As porcentagens de eutrofia permaneceram semelhantes nos três momentos avaliados, entretanto, sabe-se que com o tratamento, houve uma depleção no estado nutricional, onde pacientes com sobrepeso/obesidade passaram para o estado de eutrofia, enquanto que pacientes eutróficos desnutriram-se. E, da mesma forma, dois meses após o tratamento, algumas pacientes desnutridas recuperaram seu estado nutricional e chegaram a eutrofia e outras eutróficas, também ganharam peso e passaram para a classificação de sobrepeso/obesidade (figura 1).

### 5.3.3. Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar

A presença de efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar referidos pelas pacientes durante o estudo, nos três diferentes momentos de avaliação, foram colhidos de forma qualitativa e estão apresentados na tabela 02, por porcentagem de ocorrência.

Tabela 02) Efeitos colaterais relacionados à ingestão alimentar apresentados por pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois, em porcentagem.

<b>Efeitos colaterais</b>	<b>Antes do tratamento n= 29</b>	<b>Após tratamento n=22</b>	<b>2 meses depois n=26</b>
Constipação (%)	58,6	21,4	20,0
Anorexia (%)	44,8	75,0	20,0
Náuseas e/ou vômitos (%)	34,5	75,0	16,0
Diarréia (%)	3,4	60,7	8,0
Sem sintomas	27,6	3,6	61,5

Antes do tratamento, pouco mais de 58% das pacientes apresentavam constipação intestinal. E neste momento, uma parte considerável delas já apresentava inapetência (44,8%), além de náuseas e/ou vômitos (34,5%). Com a radioterapia, houve aumento

desses sintomas em 75% das pacientes, e 60,7% delas tiveram episódios de diarreia. Após o tratamento, houve redução considerável de todos os sintomas referidos pelas pacientes (tabela 02).

### 5.3.4. Padrão alimentar

Na tabela 03 encontra-se a evolução da ingestão dietética de energia, macronutrientes e principais PUFAs n-6 e n-3 pelas pacientes.

Tabela 03) Características da composição dietética (médias ajustadas  $\pm$  DP) obtidas através de inquérito alimentar de pacientes com câncer de colo uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois.

	<b>Antes do tratamento</b> <b>n= 29</b>	<b>Após tratamento</b> <b>n=22</b>	<b>2 meses depois</b> <b>n=26</b>
Energia (Kcal/dia)	1025 $\pm$ 118	1129 $\pm$ 78	958 $\pm$ 78
Kcal/Kg P	19,3 $\pm$ 9,2	20,9 $\pm$ 10,1	21,2 $\pm$ 9,0
Proteína (g/dia)	51,8 $\pm$ 7,1	48,0 $\pm$ 4,5	45,4 $\pm$ 7,0
g ptn/Kg P	1,0 $\pm$ 0,6	0,9 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,6
Carboidrato (%)	53,8 $\pm$ 2,4	56,2 $\pm$ 2,1	54,1 $\pm$ 3,0
Lipídio (%)	26,9 $\pm$ 2,2	25,1 $\pm$ 2,0	27,7 $\pm$ 2,6
Gordura			
Poliinsaturada	3,93 $\pm$ 0,99	6,86 $\pm$ 1,10	3,85 $\pm$ 0,84
Ácidos graxos (g)			
18:2 n-6	2,73 $\pm$ 0,88	5,22 $\pm$ 1,04	2,62 $\pm$ 0,80
20:4 n-6	0,16 $\pm$ 0,03	0,17 $\pm$ 0,05	0,16 $\pm$ 0,05
18:3 n-3	0,58 $\pm$ 0,09	0,79 $\pm$ 0,08	0,65 $\pm$ 0,11
20:5 n-3	0,04 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01
22:6 n-3	0,10 $\pm$ 0,03	0,08 $\pm$ 0,03	0,10 $\pm$ 0,04

Observa-se que não houve diferença estatística na ingestão calórica ou na de macronutrientes após a radioterapia e 2 meses depois (tabela 03). Porém, apesar da porcentagem de carboidrato aparentemente ser semelhante nos três momentos avaliados, a ingestão deste macronutriente, em gramas, após a radioterapia, teve uma tendência de aumento em relação a seu valor antes do tratamento ( $p=0,06$ ) e foi significativamente maior dois meses depois do tratamento ( $p<0,001$ ).

Foi observada, ainda, uma menor ingestão de energia ( $p < 0,0001$ ), carboidrato ( $p < 0,001$ ) e proteína ( $p < 0,01$ ) na presença de náuseas e/ou vômitos. Com os mesmos sintomas, não foi observado alteração significativa na ingestão de lipídios, entretanto, a ingestão de LA ( $p < 0,001$ ), ALA ( $p < 0,0001$ ) e total de PUFA ( $p < 0,01$ ) também estavam diminuídos na presença de náuseas e/ou vômitos.

Quanto à composição de PUFA's da ingestão, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os três momentos avaliados (tabela 03).

### **5.3.5. Composição de ácidos graxos de fosfolipídios plasmáticos**

A tabela 04 apresenta a composição de ácidos graxos dos fosfolipídios plasmático nos três momentos de avaliação das pacientes com câncer cervical uterino. Em relação aos ácidos graxos saturados, houve diferença entre os três momentos no ácido tetracosanóico (24:0), onde houve uma diminuição deste ácido graxo após a radioterapia (visita 2) ( $p < 0,01$ ), com retorno de sua concentração 2 meses após o tratamento (visita 3) ( $p < 0,01$ ) (tabela 04).

Com os ácidos graxos monoinsaturados, houve diferença estatística apenas com o ácido erúico (22:1) com menor concentração dois meses após o tratamento do que antes do tratamento ( $p < 0,05$ ). E houve uma tendência de diminuição do ácido oléico com a radioterapia e posterior retorno de sua concentração dois meses após o tratamento, sem significância estatística (tabela 04).

Dos ácidos graxos poliinsaturados n-6, o ácido docosadienóico (22:2) apresentou-se diminuído ( $p < 0,05$ ) após o tratamento e recuperou sua concentração posteriormente dois meses depois ( $p < 0,05$ ). O LA permaneceu inalterado nos três momentos avaliados (tabela 04).

Tabela 04) Composição de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos de pacientes com câncer cervical uterino antes do tratamento radioterápico, ao seu término e dois meses depois, em porcentagem de área total.

Ácidos graxos	Antes do tratamento n = 20	Após o tratamento n= 19	2 meses depois n= 20
<b>Saturados</b>			
16:0	13,21 (0,74)	13,33 (0,45)	13,53 (0,65)
17:0	0,37 (0,02)	0,39 (0,01)	0,38 (0,02)
18:0	15,99 (0,25)	16,48 (0,38)	15,73 (0,48)
19:0	0,11 (0,03)	0,11 (0,02)	0,10 (0,02)
20:0	0,16 (0,03)	0,19 (0,02)	0,16 (0,02)
21:0	5,24 (0,33)	5,58 (0,39)	5,94 (0,36)
22:0	0,15 (0,02)	0,15 (0,03)	0,22 (0,05)
24:0	3,09 (0,16)	2,53 (0,12) <sup>b</sup>	3,03 (0,19) <sup>d</sup>
Total	37,94 (0,61)	39,04 (0,57)	38,59 (0,80)
<b>Monoinsaturados</b>			
16:1	0,31 (0,04)	0,32 (0,04)	0,29 (0,03)
18:1	9,52 (1,10)	7,25 (0,55)	9,17 (1,10)
20:1	0,26 (0,04)	0,31 (0,03)	0,23 (0,02)
22:1	0,21 (0,05)	0,14 (0,03)	0,08 (0,03) <sup>a</sup>
Total	10,16 (1,20)	8,12 (0,55)	9,63 (1,17)
<b>Poliinsaturados n-6</b>			
18:2	19,62 (0,92)	19,98 (0,74)	19,49 (0,92)
20:2	0,75 (0,09)	0,92 (0,10)	0,80 (0,09)
20:3	0,25 (0,05)	0,22 (0,04)	0,32 (0,07)
20:4	19,63 (0,98)	18,23 (1,03)	19,37 (1,24)
22:2	6,43 (2,03)	1,17 (1,36) <sup>a</sup>	6,73 (1,49) <sup>c</sup>
Total n6	42,56 (0,96)	43,01 (1,04)	43,06 (1,03)
<b>Poliinsaturados n-3</b>			
18:3	0,19 (0,03)	0,24 (0,03)	0,18 (0,03)
20:5	0,88 (0,07)	0,43 (0,07) <sup>b</sup>	0,56 (0,07) <sup>bd</sup>
22:3	1,15 (0,13)	1,08 (0,08)	1,15 (0,10)
22:6	7,29 (0,53)	6,85 (0,50)	6,93 (0,58)
Total n3	9,57 (0,59)	9,05 (0,56)	9,20 (0,63)
Total poliinsaturados	52,33 (1,16)	52,86 (0,79)	52,03 (1,43)
<b>Razões</b>			
n6/n3	4,68 (0,30)	5,12 (0,32)	5,07 (0,34)
18:2/18:3	96,34 (10,56)	99,21 (9,16)	94,97 (9,20)
18:0/18:1	2,20 (0,08)	2,13 (0,10)	2,17 (0,11)
20:4/22:6	2,84 (0,17)	2,90 (0,20)	2,96 (0,22)

a - diferença significativa para visita 1 (p<0,05).

b - diferença significativa para visita 1 (p<0,01).

c - diferença significativa para visita 2 (p<0,05).

d - diferença significativa para visita 2 (p<0,01).

Quanto aos PUFAs n-3, o EPA foi o único ácido graxo que apresentou alteração estatisticamente significativa, ao longo das três avaliações, apresentando uma acentuada diminuição após a radioterapia (p<0,01) e regressão parcial de seu valor dois meses depois



do tratamento ( $p < 0,01$ ). Houve um aumento, não significativo, do ácido linolênico após o tratamento e posterior redução com tendência à significância ( $p = 0,08$ ) (tabela 04).

Não houve diferença nas razões do total de n6 e n3, ou de seus ácidos graxos específicos ou ainda na razão 18:0/18:1 entre as três visitas (tabela 04).

## 5.4. DISCUSSÃO

Como relatado na literatura com outros tipos de câncer (Van Bokhorst-de et al., 1999; Sarhill et al., 2003; Correia et al., 2003), no presente estudo também foi observada a depleção do peso corpóreo na vigência do tratamento contra o câncer. Apesar da perda ponderal encontrada ser leve, houve aumento da desnutrição, de 3,4% para 22,7% e esse percentual só não foi mais acentuado pela alta presença de sobrepeso/obesidade na amostra (41,4%), onde, destes, metade passou para a classificação de eutrofia com a perda de peso, no período do tratamento.

A ingestão calórica manteve-se constante nos três momentos avaliados, exceto entre as pacientes que apresentaram náuseas e/ou vômitos que diminuíram significativamente a ingestão de energia ( $p < 0,0001$ ) levando-as a perda ponderal.

Outros fatores que ainda podem estar relacionados com as alterações de peso, que devem ser também considerados, são o comprometimento psicológico sofrido pelas pacientes, e ainda por outros efeitos colaterais do tratamento, como infecções subagudas e complicações actínicas (Rezende, 2003).

No presente trabalho, as alterações no perfil de ácidos graxos de fosfolípidios plasmáticos provocada pela radioterapia também foi analisado. O interesse neste tipo de estudo relaciona-se à potencialidade destas substâncias serem indicadores úteis de aspectos relacionados ao tratamento do câncer. Os ácidos graxos de 20 carbonos armazenados nas membranas celulares são precursores de eicosanóides que são intermediários do processo inflamatório e que por sua vez podem estar diretamente envolvidos na patogenia do câncer e como efeito da terapia radioativa (Choy e Milas, 2003).

Alguns estudos analisaram os níveis de peroxidação lipídica e de antioxidantes de pacientes com câncer. Foi observado, em estudo com o câncer cervical uterino, um aumento da peroxidação lipídica, através de valores de TBARs, óxido nítrico (NO) e dienos conjugados, e diminuição de antioxidantes, como a glutatona redutase, glutatona peroxidase, glutatona-S-transferase, superóxido desmutase, vitamina C, vitamina E e selênio, comparado com grupo controle (Manoharan et al., 2004; Kim et al., 2003; Manju et al., 2002; Kolanjappan et al., 2002).

Em dois trabalhos que analisaram o estresse oxidativo após a radioterapia, os resultados encontrados foram conflitantes. Bhuvaramurthy et al. (1995) relataram um aumento da peroxidação lipídica e uma diminuição de antioxidantes em pacientes com câncer cervical uterino nos estadiamentos III e IV comparados com grupo controle. Porém, após a radioterapia, tanto os níveis de peroxidação lipídica, quanto os de antioxidantes, voltaram ao normal (comparado com grupo controle). Os autores justificaram a diminuição do estresse oxidativo à destruição do tumor, entretanto, o trabalho não ressalta se as análises foram realizadas logo após o término da radioterapia. E, Unsal et al. (2005) analisando o efeito da radioterapia na peroxidação lipídica, observaram aumento dos níveis plasmáticos de óxido nítrico após o tratamento radioterápico de pacientes com diferentes tipos de câncer e sítios de irradiação (cabeça e pescoço, torácico, abdominal e pélvico) e atribuíram esse aumento de estresse oxidativo à radioterapia.

No presente estudo, encontramos uma diminuição dos ácidos graxos poliinsaturados de 20 ou mais carbonos ao final da radioterapia, com significativa redução dos níveis do EPA (20:5; n-3). Apesar da peroxidação lipídica não ter sido estudada neste estudo, possíveis causas para essas alterações podem ter sido o aumento da peroxidação lipídica causado pela terapia, ocasionando maior destruição dos ácidos graxos de

membranas. Entretanto, o efeito da peroxidação deveria atuar igualmente em todos os ácidos graxos insaturados e a redução significativa observada nos níveis de EPA, além de inesperada e interessante, é difícil de ser explicada.

A expressão da enzima prostaglandina sintetase 2 (COX-2), ou ciclooxigenase 2, é uma das enzimas chave na síntese de eicosanóides. Esta enzima parece contribuir no crescimento tumoral e sua expressão é aumentada pela radioterapia (Choy e Milas, 2003). A redução dos ácidos graxos poliinsaturados de 20 ou mais carbonos no presente estudo pode estar relacionado à sua utilização como substrato da enzima COX. Considerando que o EPA é um dos substratos imediatos da enzima COX, é possível que este tenha sido o primeiro ácido graxo a se depletar de maneira significativa. Entretanto, as inúmeras funções antagônicas conhecidas deste ácido graxo em relação ao AA (Badawi et al., 1998), suscitam interesse em se averiguar melhor quanto ao possível mecanismo envolvido neste processo.

Em resumo, observamos em nosso estudo que as pacientes com câncer de colo uterino apresentaram perda ponderal após o tratamento radioterápico e uma discreta recuperação dois meses depois. A ingestão dietética foi reduzida apenas na presença de náuseas e/ou vômitos.

E, com a radioterapia, houve uma acentuada redução na concentração de EPA nos fosfolípidios plasmáticos das pacientes com câncer de colo uterino, sendo necessários outros estudos para esclarecer as alterações no perfil de ácidos graxos de membrana pela radioterapia e sua relevância com a peroxidação lipídica e como precursores de eicosanóides nesta doença.

## 5.5. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Augustsson, K; Michaud, DS; Rimm, EB; Letzmann, MF; Stampfer, MJ; Willett, WC; Giovannucci, E. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003; 12:64-67.

Badawi AF, El-Sohemy A, Steplen LL, Ghoshal AK, Archer M. The effect of dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on the expression of cyclooxygenase 1 and 2 and levels of p21<sup>ras</sup> in rat mammary glands. *Carcinogenesis* 1998; 19(5):905-910.

Bang, HO; Dyerberg, J; Hjoorne, N; The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scand.* 1976; 200: 69-73 In: Kato, T; Hancock, RL; Mohammadpour, H; McGregor, B; Manalo, P; Khaiboullina, S; Hall, MR; Pardini, L; Pardini, RS. Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Letters* 2002; 187:169-177.

Barber, MD; Ross, JA; Preston, T; Shenkin, A; Fearon, KCH. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.

Bhuvarahamurthy V, Balasubramanian N, Govindasamy S. Effect of radiotherapy and chemoradiotherapy on circulating antioxidant system of human uterine cervical carcinoma. *Mol Cell Biochem* 1996; 158:17-23.

Choy H, Milas L. Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: A rational advance? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1440-52.

Christie WW. HPTLC and lipids. A practical guide. 2<sup>a</sup> ed. 1987.

Correia MITD, Campos ACL. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. *Nutr* 2003; 19:823-825.

Das UN, Madhavi N, Kumar GS, Padma M, Sangeetha P. Can tumour cell drug resistance be reversed by essential fatty acids and their metabolites? *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acid* 1998; 58:39-54.

De Cicco et al., M; Bortolussi, R; Fantin, D; Matovic, M; Fracasso, A; Fabiani F; Santantoni, C; Supportive therapy of elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42: 189-211.

Fernandez, E; Chatenoud, L; La Vecchia, C; Negri, E; Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:85-90.

Folch J, Lees M, Stanley GHS. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226:497-509.

Gogos, CA; Ginopoulos, P; Salsa, B; Apostolidou, E; Zoumbos, N; Kalfarentzos, F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely III patients with generalized malignancy. A randomized control trial. *Cancer* 1998; 82:395-402.

Ito MK, Simpson KL. The Biosynthesis of  $\omega$ 3 fatty acids from 18:2 n-6 in Artemia ssp. *Comp Biochem Physiol* 1996; 115B:69-76.

Kim SY, Kim JW, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Lee-Kim YC. Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Nutr Cancer* 2003; 47:126-30.

Kojima, M; Wakal, K; Tokudome, S; Suzuki, K; Tamakoshi, K; Watanabe, Y; Kawado, M; Hashimoto, S; Hayakawa, N; Kotaro, O; Toyoshima, H; Suzuki, S; Ito, Y; Tamakoshi, A. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161:462-471.

Kolanjiappan K, Manoharan S, Mayalvizhi M. Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation, antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients. *Clin Chimica Acta* 2002; 326:143-149.

Leeuwen, SDZ; Heijden, MSVD; Rietveld, T; Berg, JWOVD; Tilanus, HW; Burgers, JA; Wilson, JHP; Dagnelie, PC. Fatty acids composition of plasma lipids in patients with pancreatic, lung and oesophageal cancer in comparison with healthy subjects. *Clin Nutr* 2002; 21:225-230.

Lund E, Bonna KH, Reduced breast cancer mortality among fishermen's wives in Norway. *Cancer Causes Control* 1993; 4:283-7.

Manju V, Sailaja JK, Nalini N. Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients: a case-control study. *Clin Biochem* 2002; 35:621-625.

Manoharan S, Kolanjiappan K, Kayalvizhi M. Enhanced lipid peroxidation and impaired enzymic antioxidant activities in the erythrocytes of patients with cervical carcinoma. *Cell Mol Biol Letters* 2004; 9:699-707.

Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachexia patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90:996-1002.

Nakamura, K; Kariyazono, H; Komokata, T; Hamada, N; Sakata, R. Yamada, K. Influence of preoperative administration of  $\omega$ -3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. *Nutr* 2005; 21:639-649.

Nitenberg, G; Raynard, B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34:137-168.

Percorelli, S; Benedet, JL; Creasman, WT; Sheperd, JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynecol an Obstet* 1999; 65:5-10.

Prentice RL, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. *JAMA*, 2006, 295: 629-642.

Prisco, D; Paniccia, R; Coppo, M; Filippini, M; Francalanci, I; Brunelli, T; Comeglio, P; Abbate, R. Platelet activation and platelet lipid composition in pulmonary cancer. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53:65-68.

Ravasco, P; Monteiro-Grillo, I; Camilo, ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radiot Oncol* 2003; 67: 213-220.

Rezende, M. Influência da radioterapia sobre a capacidade fagocitária e o estado psicológico em mulheres com carcinoma epidermóide de colo uterino. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2003.

Saadatian-Elahi, M; Toniolo, P; Ferrari, P; Goudable, J; Akhmedkhanov, A; Seliniuch-Jacquote, Riboli, E. 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 Biomark Prev* 2002; 11:1353-1360.

Santoso JT, Canada T, Latson B, Alladi K, Lucci JA, Coleman RL. Prognostic nutritional index in relation to hospitla stay in women with gynecologic câncer. *Obstet Gynecol* 2000; 95:844-6.

Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, Nelson KA, Komurcu S, Davis M, LeGrand S, Abdullah O, Rybicki L. Evaluation of nutritional status in advanced metastático cancer. *Support Care Cancer* 2003; 11:652-659.

Terry, P; Wolk, A; Vainio H; Weiderpass E. Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002; 11:143-145.

Unsal D, Akmansu M, Ozer C, Gonul B, Bora H. Plasma level of lipid peroxidation, total sulphhydryl groups and nitric oxide levels in cancer patients irradiated on different anatomic fields: a case-control study. *Exp Oncol* 2005; 27:76-80.

Van der Schueren MAEVB, Leeuwen PAM, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, Quak JJ. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. *Cancer* 1999; 86:519-27.

Wigmore, SJ; Ross, JA; Falconer, JS; Plester, CE; Tisdale, MJ; Carter, DC. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. *Nutr* 1996; 12:S27-30.

Wilson, RL; RN; BSN; CNSN. Optimizing nutrition for patients with cancer. *Clin J Oncol Nursing* 2000; 4: 23-28.

Zaboto CB; Viana RPT, Gil MF. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Goiânia, UFG, 1996.



## 6. CONCLUSÕES GERAIS

Os resultados deste estudo permitiram as seguintes conclusões:

- A perda ponderal, ocorrida antes do tratamento, pelas pacientes com câncer cervical uterino, está relacionada com a diminuição da ingestão calórica.
- A radioterapia levou à presença de efeitos colaterais, como náuseas e/ou vômitos, que provocou uma diminuição na ingestão alimentar, que por sua vez, contribuiu para a perda ponderal.
- As pacientes com câncer de colo uterino, antes do tratamento, tiveram menores concentrações de LA e EPA nos fosfolípidios plasmáticos comparadas ao grupo controle. E esses ácidos graxos apresentaram correlação positiva com a sua ingestão dietética.
- Com a radioterapia, houve redução nas concentrações de EPA dos fosfolípidios plasmáticos.
- Estudos futuros devem ser realizados com o objetivo de esclarecer as alterações nas concentrações de ácidos graxos nos fosfolípidios plasmáticos ocasionados pela radioterapia e a sua relevância clínica. Sendo necessário, correlacionar com fatores que possam estar diretamente relacionados com essas alterações, como o estresse oxidativo e a produção de eicosanóides.

## 7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

\_\_\_\_\_. Câncer no DF (Tendências da mortalidade 1979-1998 e incidência 1996-1998). *Governo do Distrito Federal, Secretaria de Estado de Saúde*. Brasília, 2001.

Argilés, JM; Busquets, S; Felipe, A; López-Soriano, FJ. Molecular mechanisms involved in muscle in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Int J Biochem and Cell Biol* 2005;37:1084-1104.

Augustsson, K; Michaud, DS; Rimm, EB; Letzmann, MF; Stampfer, MJ; Willett, WC; Giovannucci, E. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003; 12:64-67.

Badawi AF, El-Sohemy A, Steplen LL, Ghoshal AK, Archer M. The effect of dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on the expression of cyclooxygenase 1 and 2 and levels of p21<sup>ras</sup> in rat mammary glands. *Carcinogenesis* 1998; 19:905-910.

Bang, HO; Dyerberg, J; Hjoorne, N; The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scand.* 1976; 200:69-73 In: Kato, T; Hancock, RL; Mohammadpour, H; McGregor, B; Manalo, P; Khaiboullina, S; Hall, MR; Pardini, L; Pardini, RS. Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Letters* 2002; 187:169-177.

Baracos, VE; Mazurak, VC; Ma DWL. n-3 Polyunsaturated fatty acids throughout the cancer trajectory: influence on disease incidence, progression, response to therapy and cancer-associated cachexia. *Nutr Res Rev* 2004; 17:177-192.

Barber, MD; Ross, JA; Preston, T; Shenkin, A; Fearon, KCH. Fish oil-enriched nutritional supplement attenuates progression of the acute-phase response in weight-losing patients with advanced pancreatic cancer. *J Nutr* 1999; 129:1120-1125.

Bartsch, H; Nair, J; Owen RW. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999; 20:2209-2218.

Bhuvarahamurthy V, Balasubramanian N, Govindasamy S. Effect of radiotherapy and chemoradiotherapy on circulating antioxidant system of human uterine cervical carcinoma. *Mol Cell Biochem* 1996; 158:17-23.

Bonanome A, Biasia F, De Luca M. n-3 fatty acids do not enhance LDL susceptibility to oxidation in hypertriacylglycerolemic hemodialyzed subjects. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:261-6.

Boudreau, MD; Sohn, KH; Rhee, SH; Lee, SW; Hunt, JD; Hwang, DH. Suppression of tumor cell growth in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acid: Mediation through cyclooxygenase-independent pathways. *Cancer Res* 2001; 61:1386-91.

Brenner, RR. Endocrine control of fatty acid desaturation. *Biochem Soc Trans* 1990; 18:773-5. In: Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93:1088-1095.

Calder, PC; Grimble, RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr*, 56 (2002):S14-9. In: Larsson, SC; Kumlin, M; Ingelman-Sundberg, M; Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:935-945.

Capra, S; Ferguson, M; Ried, K. Cancer: impact of nutrition intervention outcome – nutrition issues for patients. *Nutr* 2001; 17: 769-772.

Chajès, V; Hultén, K; Kappel, ALV, Winkvist, A; Kaaks, R; Hallmans, G; Lenner, P; Riboli, E. Fatty-acids composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 83:585-590.

Chajès, V; Sattler, W; Stranzl, A; Kostner, GM. Influence of n-3 fatty acids on the growth of human breast cancer cells in vitro: relationship to peroxides and vitamin-E. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 34:199-212.

Choy H, Milas L. Enhancing radiotherapy with cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: A rational advance? *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1440-52.

Christie WW. HPTLC and lipids. A practical guide. 2<sup>a</sup> ed. 1987.

Chulada, PC; Thompson, MB; Mahler JF. Genetic disruption of PtgS-1, as well as PtgS-2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. *Cancer Res* 2000; 60:4705-8.

Cohen LA, Chen-Backlund JY, Sepkovic DW, Sugie S. Effect of varying proportions of dietary menhaden and corn oil on experimental rat mammary tumor promotion. *Lipids* 1993; 28:449-56.

Cook HW, McMaster CR. Fatty acid desaturation and chain elongation in eukaryotes. In: Vance DE, Vance JE. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* 2002; 4<sup>th</sup>: 181-204.

Cook HW. Fatty acid desaturation and chain elongation in eukaryotes. Chapter 5: 141-168. In: Vance DE; Vance JE. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and membranes*. New Comprehensive Biochemistry, 20. Elsevier 1991. Canada.

Correia MITD, Campos ACL. Prevalence of hospital malnutrition in Latin America: the multicenter ELAN study. *Nutr* 2003; 19:823-825.

Costelli, P; Carbó, N; Tessitore, L; Bagby, GJ; López-Soriano, FJ, Argilés, JM. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates changes in tissue protein turnover in a rat cancer cachexia model. *J Clin Invest* 1993; 92:2783-89. In: Argilés, JM; Busquets, S; Felipe, A; López-Soriano, FJ. Molecular mechanisms involved in muscle in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1084-1104.

Damtew, B; Spagnuolo, PJ. Tumor cell-endothelial cell interactions: evidence for roles for lipoxygenase products of arachidonic acid in metastasis. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 1997; 56:295-300.

Das UN, Madhavi N, Kumar GS, Padma M, Sangeetha P. Can tumour cell drug resistance be reversed by essential fatty acids and their metabolites? *Prostaglandins Leuk Essent Fatty Acid* 1998; 58:39-54.

De Cicco et al., M; Bortolussi, R; Fantin, D; Matovic, M; Fracasso, A; Fabiani F; Santantoni, C; Supportive therapy of elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42:189-211.

Dickerson, RN; White, KG; Curcillo 2nd, PG; King, SA; Mullen, JL. Resting energy expenditure of patients with gynecologic malignancies. *J Am Coll Nutr* 1995; 14:448-454.

Engan T, Bjerve KS, Hoe AL, Krane J. Characterization of plasma lipids in patients with malignant disease by C nuclear magnetic resonance spectroscopy and gas liquid chromatography. *Blood* 1995; 5:1323-1330.

Fang JL, Vaca CE, Valsta LM, Mutanen M. Determination of DNA adducts of malonaldehyde in humans: effects of dietary fatty acid composition. *Carcinogenesis* 1996; 17:1035-40.

Fernandez, E; Chatenoud, L; La Vecchia, C; Negri, E; Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:85-90.

Fischer, MA; Black HS. Modification of membrane composition, eicosanoid metabolism, and immunoresponsiveness by dietary omega-3 and omega-6 fatty acid sources, molulators of ultraviolet-carcinogenesis. *Photochemand Photobiol* 1991; 54:381-387.

Folch J, Lees M, Stanley GHS. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226:497-509.

Fritschi, L; Ambrosini, GL; Kliewer, EV; Johnson, KC. Dietary fish intake and risk of leukaemia, multiple myeloma, and non-hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol, Biomark Prev* 2004; 13:532-537.

Giuliano, A. R. PhD. The role of nutrients in prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutr* 2000; 16:570-573.

Gogos, CA; Ginopoulos, P; Salsa, B; Apostolidou, E; Zoumbos, N; Kalfarentzos, F. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely III patients with generalized malignancy. A randomized control trial. *Cancer* 1998; 82:395-402.

Guirao, X. Impact of the inflammatory reaction on intermediary metabolism and nutrition status. *Nutrition* 2002;18:949-952.

Habib, NA; Wood, CB; Apostolov, K; Barker, W; Hershman, MJ; Aslam, M. Stearic acid and carcinogenesis. *Br J Cancer* 1987;56:455-8. In: Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:1088-1095.

Holmes, MD; Hunter, KJ; Colditz, GA; Stampfer, MJ; Hankinson, SE; Speizer FE; Rosner, B; Willett, WC. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 914-920.

INCA. <http://www.inca.org.br> acesso em 14/09/2005 e 21/01/2006

Ip, C. Review of the effects of trans fatty acids, oleic acid, n-3 polyunsaturated fatty acids, and conjugated linoléico acid on mammary carcinogenesis in animals. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1523-9.

Ito MK, Simpson KL. The Biosynthesis of  $\omega$ 3 fatty acids from 18:2 n-6 in Artemia ssp. *Comp Biochem Physiol* 1996; 115B:69-76.

Jiang, WG; Bryce, RP; Horrobin, DF. Essential fatty acids: molecular and cellular basis of their anti-cancer action and clinical implications. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998; 27:179-209.

Kato, T; Hancock, RL; Mohammadpour, H; McGregor, B; Manalo, P; Khaiboullina, S; Hall, MR; Pardini, L; Pardini, RS. Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Letters* 2002; 187:169-177.

Kim SY, Kim JW, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Lee-Kim YC. Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Nutr Cancer* 2003; 47:126-30.

Kojima, M; Wakal, K; Tokudome, S; Suzuki, K; Tamakoshi, K; Watanabe, Y; Kawado, M; Hashimoto, S; Hayakawa, N; Kotaro, O; Toyoshima, H; Suzuki, S; Ito, Y; Tamakoshi, A. Serum levels of polyunsaturated fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161:462-471.

Kolanjiappan K, Manoharan S, Mayalvizhi M. Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation, antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients. *Clin Chimica Acta* 2002; 326:143-149.

Larsson, SC; Kumlin, M; Ingelman-Sundberg, M; Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 935-945.

Leahy, KM; Ornberg, RL; Wang, Y; Zweifel, BS; Koki, AT; Masferrer, JL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res* 2002; 62:625-31.

Leeuwen, SDZ; Heijden, MSVD; Rietveld, T; Berg, JWOVD; Tilanus, HW; Burgers, JA; Wilson, JHP; Dagnelie, PC. Fatty acids composition of plasma lipids in patients with pancreatic, lung and oesophageal cancer in comparison with healthy subjects. *Clin Nutr* 2002; 21:225-230.

Legrand, P; Catheline, D; Hanneltel, JM; Lemarchal, P. Stearol-CoA desaturase activity in primary culture of chicken hepatocytes. Influence of insulin, glucocorticoid, fatty acids and cordycepin. *Int J Biochem* 1994;26:777-85. In: Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids

and subsequent breast cancer: a prospective italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93:1088-1095.

Leitzmann, MF; Stampfer, MJ; Dominique SM; Augustsson, K; Colditz, GC; Willett, WC; Giovannucci EL. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:204-16.

Lhuillery, C; Cognault, S; Germain, E; Jourdan, ML; Bougnoux, P. Suppression of the promoter effect of polyunsaturated fatty acids by the absence of dietary vitamin E in experimental mammary carcinoma. *Cancer Letter* 1997; 114:233-4.

Lund E, Bonna KH, Reduced breast cancer mortality among fishermen's wives in Norway. *Cancer Causes Control* 1993; 4:283-7.

Manju V, Sailaja JK, Nalini N. Circulation lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients: a case-control study. *Clin Biochem* 2002; 35:621-625.

Manoharan S, Kolanjiappan K, Kayalvizhi M. Enhanced lipid peroxidation and impaired enzymic antioxidant activities in the erythrocytes of patients with cervical carcinoma. *Cell Mol Biol Letters* 2004; 9:699-707.

Moses AW, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KC. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachexia patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004; 90:996-1002.

Motaung, E; Prinsloo, SE; van Aswegen, CH; du Toit, PJ; Becker, PJ; du Plessis, DJ. Cytotoxicity of combined essential fatty acids on a human prostate cancer cell line. *Prostaglandins Leukot Essenc Fatty Acids* 1999; 61:331.

Nakamura, K; Kariyazono, H; Komokata, T; Hamada, N; Sakata, R. Yamada, K. Influence of preoperative administration of  $\omega$ -3 fatty acid-enriched supplement on inflammatory and immune responses in patients undergoing major surgery for cancer. *Nutr* 2005; 21:639-649.

Nitenberg, G; Raynard, B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34:137-168.

Nkondjock, A; Shatenstein, B; Ghadirian P. A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. *The Breast* 2003; 12:131-138.

Oh, K; Willet, WC; Fuchs, CS; Giovannucci, E. Dietary marine n-3 fatty acids in relation to risk of distal colorectal adenoma in women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14:835-841.

Okuyama H, Kobayashi T, Watanabe S. Dietary fatty acids-the n-6/n-3 balance and chronic elderly diseases.Excess linoleic acid and relative n-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog Lipid Res* 1996; 35:409-57. In: Larsson, SC; Kumlin, M; Ingelman-Sundberg, M; Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 935-945.

Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective italian study. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93:1088-1095.

Percorelli, S; Benedet, JL; Creasman, WT; Sheperd, JH. FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynecol Obstetr*; 1999 65: 5-10.

Perez CA. Uterine Cervix. In Perez CA; Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. Lippincott-Raven, 3<sup>rd</sup> edition, 1998.

Perez CA, Grigsby PW, Chao KSC, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix international. *J Radiation Oncol Biol Physics*1994; 41:307-317.

Prentice RL, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. *JAMA*, 2006, 295: 629-642.

Prisco, D; Paniccia, R; Coppo, M; Filippini, M; Francalanci, I; Brunelli, T; Comeglio, P; Abbate, R. Platelet activation and platelet lipid composition in pulmonary cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53:65-68.

Ravasco, P; Monteiro-Grillo, I; Camilo, ME. Does nutrition influence quality of life in cancer patients undergoing radiotherapy? *Radioth Oncol* 2003;67:213-220.

Reddy BS, Burill C, Rigotty J. Effect of diets high in  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1991; 51:487-491.

Rezende, M. Influência da radioterapia sobre a capacidade fagocitária e o estado psicológico em mulheres com carcinoma epidermóide de colo uterino. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2003.



Riboli, E; Ronnholm, H; Saracci, R. Biological markers of diet. *Cancer Surv* 1987; 6:685-718 In: Saadatian-Elahi, M; Toniolo, P; Ferrari, P; Goudable, J; Akhmedkhanov, A; Seliniuch-Jacquote, Riboli, E. 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 Biomark Prev* 2002; 11:1353-1360.

Robinson, LE; Clandinin, T; Field, CJ. R3230AC Rat mammary tumor and dietary long-chain (n-3) fatty acids change immune cell composition and function during mitogen activation. *J Nutr* 2001; 131:2021-2027.

Rose, DP; Connolly, JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacology and Therapeutics* 1999; 83:217-244.

Rose, DP; Connolly, JM. Regulation of tumor angiogenesis by dietary fatty acids and eicosanoids. *Nutr Cancer* 2000; 37:119-27.

Saadatian-Elahi, M; Toniolo, P; Ferrari, P; Goudable, J; Akhmedkhanov, A; Seliniuch-Jacquote, Riboli, E. 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 Biomark Prev* 2002; 11:1353-1360.

Santoso JT, Canada T, Latson B, Alladi K, Lucci JA, Coleman RL. Prognostic nutritional index in relation to hospital stay in women with gynecologic cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 95:844-6.

Sarhill N, Mahmoud F, Walsh D, Nelson KA, Komurcu S, Davis M, LeGrand S, Abdullah O, Rybicki L. Evaluation of nutritional status in advanced metastatic cancer. *Support Care Cancer* 2003; 11:652-659.

Shen, Z; Wu, M; Elson, P; Kennedy, AW; Belinson, J; Casey, G; Xu, Y. Fatty acid composition of lysophosphatidic acid and lysophosphatidinositol in plasma from patients with ovarian cancer and other gynecological diseases. *Gynecol Oncol* 2001; 83:25-30.

Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença*. 9ª ed. Manole.

Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res* 1998; 18:1649-59.

Simon, JA; Fong, J; Bernert Jr, JT; Browner, WS. Serum fatty acids and the risk of fatal cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148:854-858.

Stryer, L. Estrutura e dinâmica de membranas. Capítulo 11, 245-270. Biquímica. 4ª ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996.

Tang DG, Honn KV. 12-lipoxygenase, 12(S)-HETE, and cancer metastasis. In: Cellular generation, transport, and effects of eicosanóides. Biological roles and pharmacological intervention. Annals of the New York Academy of Sciences 1994; 744:199-215.

Terry, P; Wolk, A; Vainio H; Weiderpass E. Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer: a nationwide case-control study in Sweden. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2002; 11: 143-145.

Terry, PD; Rohan T; Wolk, A. 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 2003; 77:532-543.

Terry, PD; Terry, JB; Rohan, TE. Long-chain (n-3) fatty acids intake and risk of cancers of the breast and prostate: Recent epidemiological studies, biological mechanisms, and directions for future research. J Nutr 2004; 134: 3412S-3420S.

Unsal D, Akmansu M, Ozer C, Gonul B, Bora H. Plasma level of lipid peroxidation, total sulphhydryl groups and nitric oxide levels in cancer patients irradiated on different anatomic fields: a case-control study. Exp Oncol 2005; 27:76-80.

Van der Schueren MAEVB, Leeuwen PAM, Kuik DJ, Klop WM, Sauerwein HP, Snow GB, Quak JJ. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. Cancer 1999; 86:519-27.

Vang K, Ziboh VA. 15-lipoxygenase metabolites of  $\gamma$ -linolenic acid/eicosapentaenóico acid suppress growth and arachilonic acid metabolism in human prostatic adenocarcinoma cells: Possible implications of dietary fatty acids. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids 2005; 72:363-372.

Waters, KM; Ntambi, JM. Polyunsaturated fatty acids inhibit hepatic stearyl-CoA desaturase-1 gene in diabetic mice. Lipids 1996; 31:S33-6.

Wigmore, SJ; Ross, JA; Falconer, JS; Plester, CE; Tisdale, MJ; Carter, DC. The effect of polyunsaturated fatty acids on the progress of cachexia in patients with pancreatic cancer. Nutr 1996; 12:S27-30.

Wilson, RL; RN; BSN; CNSN. Optimizing nutrition for patients with cancer. Clin J Oncology Nursing 2000; 4:23-28.

Wood, CB; Habib, NA; Thompson, A; Bradpiece, H; Smdja, C; Hershman, M. Increase of oleic acid in erythrocytes associated with malignancies. Br Med J 1985; 291:163-5. In: Pala, V; Krogh, V; Muti, P; Chajès, V; Riboli, E; Micheli, A; Saadatian, M; Sieri, S; Berrico, F. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective italian study. J Nat Cancer Inst 2001; 93:1088-1095.

World Health Organization. Cancer. <http://www.who.int/cancer/en/>, acesso em 14/09/2005

Zaboto CB; Viana RPT, Gil MF. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Goiânia, UFG, 1996.

## **8. ANEXOS**

Universidade de Brasília - Faculdade de Medicina  
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP-FM/UnB  
Campus Universitário, Asa Norte - CEP 70910-900 -Brasília, DF  
Telefone: (61) 307-3580

**ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA**

*Registro do projeto: 037/01*

Titulo: Avaliação da função dos fagócitos, do estado nutricional e do estado psicológico e verificação destes parâmetros como preditivo de complicações de evolução clínica precoce após radioterapia associada a quimioterapia em pacientes com câncer.

Pesquisadora responsável: Maria Imaculada Muniz Barboza Junqueira  
Documentos analisados: Carta de encaminhamento, folha de rosto, projeto de pesquisa, termo de consentimento.

Data de entrada: 22/10/01

Proposição do(a) Relator(a):

- ( x ) Aprovação  
( ) Aprovação com pendência  
( ) Não aprovação

Data da análise final pelo CEP-FM/UnB: **28/11/01**

Data do retorno ao responsável, para conhecimento: **11/12/01**

---

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS nº 169/96 e complementares, que regulamenta a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, em sua reunião **10/01**, realizada em **28/11/01**, decidiu **APROVAR** o projeto de pesquisa acima especificado, quanta aos seus aspectos éticos.

Obs.:

- 1) Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves.
- 2) O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 10 dezembro de 2001



Prof' Elaine Maria de Oliveira Alves  
Coordenadora do CEP-FM/UnB

PARECER N.º 029/2001

Processo n.º 032/01

Projeto de pesquisa: Avaliação da função dos fagócitos, do estado nutricional e do estado psicológico e verificação desses parâmetros como preditivo de complicações e de evolução clínica precoce após radioterapia associada à quimioterapia em pacientes com câncer de colo uterino

Data de entrada: 19/07/01

Pesquisadora responsável: Marília Rezende

Instituição pesquisada: Hospital de Base do Distrito Federal

Área temática: Grupo III

Validade do parecer: até 03/09/2003

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética e científica, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto.

Brasília, 03 de setembro de 2001.



Maria Cristina Ferreira Sena  
Coordenadora Interina do CEP/SES



## **PROJETO DE PESQUISA**



COMPARAÇÃO DA CAPACIDADE FAGOCITÁRIA DE MONÓCITOS E  
NEUTRÓFILOS E ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE  
COLO UTERINO ANTES E APÓS RADIOTERAPIA EXCLUSIVA

**RESPONSÁVEIS**

Profa. Dra. Maria Imaculada Muniz Barboza Junqueira  
Profa. Dra. Marina Kiyomi Ito  
Dra. Marília Rezende  
Dra. Adriana Queiroz Lisboa

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu,....., abaixo assinado, declaro ter lido ou ouvido o presente documento, e compreendido o seu significado, que informa o seguinte:

1. Estou participando de minha livre e espontânea vontade de uma pesquisa que usa células do meu sangue para estudar como elas funcionam no combate ao câncer e à infecção antes e depois da radioterapia e da dosagem de vitaminas e minerais do meu sangue.
2. Fui informada também que serei avaliada por uma nutricionista e serei orientada sobre a minha alimentação durante o tratamento.
3. Concordo que seja retirado de 10 ml de sangue de uma veia do meu braço, uma vez antes, no final tratamento, e outra depois de 60 dias utilizando material estéril e descartável para obtenção de células que serão estudadas e para a medida de vitaminas e minerais.
4. Posteriormente, se eu desejar, poderei ser informada sobre o resultado do exame que foi feito no meu sangue.
5. Fui esclarecida que se eu não quiser participar deste projeto, o tratamento que estou recebendo não mudará em nada, e que posso deixar o estudo a qualquer momento.
6. Fui esclarecida que o meu nome não será divulgado.
7. Em caso de dúvidas poderei entrar em contato com:
  - a. Dra. Marília – telefone celular: (0xx61) 9613 8138
  - b. Comitê de Ética em Pesquisa – telefone: (0xx61)325 4955

Brasília, .....de.....de.....

..... Nome da voluntária	..... Assinatura da voluntária
..... Nome da testemunha	..... Assinatura da Testemunha
..... RG da testemunha	..... Pesquisador
Com cópia para a paciente	..... Pesquisador
Nome: _____	Data ____ / ____ / ____

## INQUÉRITO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR

(R = raramente / N = nunca)

Pac.n: \_\_\_\_\_

FREQUÊNCIA											
PRODUTO	PORÇÃO	(g)	DIARIO		SEMANAL			MENSAL		R	N
			1 X	2 X ou +	1 X	2-3 X	4-6 X	1 X	2 X ou +		

### CEREAIS E LEGUMINOSAS

Arroz (tipo)											
Macarrão											
Farinha (tipo)											
Pão (de sal)											
Pão (doce)											
Pão de queijo											
Beiju											
Peta (biscoito de polvilho)											
Cuscuz (tipo)											
Pamonha (doce /sal)											
Mingau (tipo)											
Polenta/ Angu											
Tortas salgadas (tipo)											
Cereal Matinal (neston, granola, aveia, sucrilho)											
Pizza											
Biscoito salgado											
Feijão											

### ÓLEOS E GORDURAS

Margarina/ Manteiga (tipo)											
Maionese (tipo)											
Bacon/ toucinho											
Creme de leite (tipo)											
Requeijão (tipo)											
Azeite /molho de salada											
Óleo de cocção – latas/mês(tipo)											
Batata frita											

### SOBREMESAS, BEBIDAS E PETISCOS

Salgadinho (tipo)											
Confeitos/ chicletes/bala											

Bombom/ chocolate													
-------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

PRODUTO	PORÇÃO	(g)	DIARIO		SEMANAL			MENSAL		R	N
			1 X	2 X ou +	1 X	2-3 X	4-6 X	1 X	2X ou +		
Cereal em barra (nutri)											
Biscoito doce (tipo)											
Bolos (tipo)											
Tortas doces (tipo)											
Sorvete de massa (sabor)											
Picolé (tipo)											
Achocolatado pó											
Mel / açúcar (tipo)											
Gelatina											

### CARNES E OVOS

Bovina											
Frango											
Suína											
Vísceras / miúdos											
Peixe (tipo)											
Ovo											
Embutidos											

### LEITE E SUBSTITUTOS

Leite (tipo)											
Queijo (tipo)											
Iogurte (tipo)											

### HORTALIÇAS E FRUTAS

Folha crua											
-											
Folha refogada/ coz											
-											
Vegetal cru											
-											
Vegetal cozido											

-											
Tubérculos (cará, mandioca, batata, inhame)											

Pac. N.:

PRODUTO	PORÇÃO	(g)	DIARIO		SEMANAL			MENSAL		R	N
			1 X	2 X ou +	1 X	2-3 X	4-6 X	1 X	2 X ou +		
Frutas											
-											
-											
Suco natural ou polpa C/ ou s/ açúcar											

### BEBIDAS

Refrigerante (tipo)											
Suco industr. (lata/caixa/garrafa) com ou sem açúcar											
Pó para suco artificial Tipo											
Chá c/ ou sem açúcar											
Cafezinho c/ ou s/ açúcar											
Bebida alcoólica (tipo)											
Suplementos											
-											
-											
Yakult											
Vitamina c/ leite e frutas C/ ou sem açúcar											
Outros alimentos											

Realizado por: \_\_\_\_\_

Projeto de Pesquisa Colaborativo

**Avaliação da Função dos Fagócitos, do Estado Nutricional e do Estado Psicológico e verificação destes parâmetros como Preditivo de Complicações e de Evolução Clínica Precoce após Radioterapia associada a Quimioterapia em Pacientes com Câncer de Colo Uterino.**

Responsáveis: Profa. Dra. Marina K. Ito, Profa. Dra. Maria Imaculada Junqueira, Dra Marília Rezende e Adriana Queiroz Lisboa – UNB/FS/FM.

Paciente n° \_\_\_\_\_

Registro n° \_\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO NUTRICIONAL**

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**1-Dados Pessoais e Sociais:**

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

Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Religião: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Fone: \_\_\_\_\_

Estado Civil: 1 ( ) Casada 2 ( ) Solteira 3 ( ) Viúva 4 ( ) Outros. Filhos: \_\_\_\_\_

Número de pessoas na família: adultos (\_\_\_\_) crianças (\_\_\_\_)

Quantas pessoas estão presentes no: Almoço (\_\_\_\_) Jantar (\_\_\_\_)

Escolaridade: 1 ( ) Analfabeto 2 ( ) 1º Grau completo 3 ( ) 1º Grau incompleto

4 ( ) 2º Grau completo 5 ( ) 2º Grau incompleto 6 ( ) 3º Grau completo 7 ( ) 3º

Grau incompleto

Fumante : 1 ( ) não 2 ( ) sim período/ quantidade/ tipo: \_\_\_\_\_

Obs: \_\_\_\_\_

**2-Dados Clínicos:**

Diagnóstico clínico: \_\_\_\_\_

Estádio da Doença: \_\_\_\_\_ Índice de Estresse: \_\_\_\_\_ Índice de Depressão: \_\_\_\_\_

Tratamento: 1- Radioterapia: Dose total \_\_\_\_\_ / n° de Frações (dias) \_\_\_\_\_

2- Quimioterapia: Cisplatina. Quantidade: \_\_\_\_\_ / n° de ciclos: \_\_\_\_\_

Medicamento(s) (tipo, qte, período): \_\_\_\_\_

**3- CONDOTA DIETÉTICA:** \_\_\_\_\_

**4-Exames Bioquímicos:**

Exame\ Data	Hc Terra/l	Hb G/DI	Ht %	Leuc mm <sup>3</sup>	Neutr mm <sup>3</sup>	Linf mm <sup>3</sup>	Plaq mm <sup>3</sup>	Ur mg/dl	Cre mg/dl	Alb g/l	Gli mg/dl

**5-Quadro geral evolutivo: PU (kg):\_\_\_\_\_ PI (kg):\_\_\_\_\_ A (cm):\_\_\_\_\_**

	DIA:	DIA:	DIA:		DIA:	DIA:	DIA:
SINAIS E SINTOMAS:				<i>ANTROPOMETRIA:</i>			
Ausentes				PA (kg)			
Constipação (período)				PA/PI (%)			
Anorexia				PA/PU (%)			
Náusea				Perda Pond. (kg/per (%))			
Vômito							
Edema				CB (cm) (%)			
Diarréia (n° vezes /consist)							
Boca e Garganta				CMB (cm <sup>2</sup> ) (%)			
Alteração do Paladar							
Geniturinário n°				IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (%)			
Infeccioso n°							
Gastrintestinais n°				PCT 1 (mm)			
BIOIMPEDÂNCIA:				PCT 2 (mm)			
	Resistance			PCT 3 (mm)			
Reactance				PCT Média (mm) (%)			
Água corp. total (%)							
Gordura Corporal (%)							
Ângulo fase							







