



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ  
PRISCILA CARMELITA PAIVA DIAS MENDES CARNEIRO

**NÍVEIS SÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO,  
LIPOPROTEÍNAS, MINERAIS E PERFIL  
NUTRICIONAL DE MULHERES COM CÂNCER DE  
MAMA**

FORTALEZA – CEARÁ  
2013

**PRISCILA CARMELITA PAIVA DIAS MENDES CARNEIRO**

**NÍVEIS SÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO,  
LIPOPROTEÍNAS, MINERAIS E PERFIL NUTRICIONAL  
DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada ao Mestrado Acadêmico em Nutrição e Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Nutrição e Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Maria Machado Maia

FORTALEZA – CEARÁ  
2013

C280n

Carneiro, Priscila Carmelita P. D. Mendes

Níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas, minerais e perfil nutricional de mulheres com câncer de mama / Priscila Carmelita Paiva Dias Mendes Carneiro. — 2013.

CD-ROM. 76f. : il.; 4 ¾ pol.

“CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico, acondicionado em caixa de DVD Slin (19 x 14 cm x 7 mm)”.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Mestrado Acadêmico em Nutrição e Saúde, Fortaleza, 2012.

Área de Concentração: Nutrição e Saúde

Orientação: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fernanda Maria Machado Maia.

1. Estresse oxidativo . 2. Lipoproteínas. 3. Minerais. 4. Perfil nutricional. 5. Câncer de mama. I. Título.

CDD: 615.855

PRISCILA CARMELITA PAIVA DIAS MENDES CARNEIRO

“Níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas, minerais e perfil nutricional  
de mulheres com câncer de mama”

Dissertação apresentada ao Curso de  
Mestrado Acadêmico em Nutrição e  
Saúde do Centro de Ciências da  
Saúde da Universidade Estadual do  
Ceará, requisito para obtenção do  
Título de Mestre.

Aprovada em: 28 / 02 / 2013 .

BANCA EXAMINADORA

*Fernanda Maria Machado Maia*

Profa. Dra. Fernanda Maria Machado Maia (Orientadora)

Universidade Estadual do Ceará – UECE

*Paulo César de Almeida*

Prof. Dr. Paulo César de Almeida

Universidade Estadual do Ceará - UECE

*Helena Alves de Carvalho Sampaio*

Profa. Dra. Helena Alves de Carvalho Sampaio

Universidade Estadual do Ceará - UECE

## DEDICATÓRIA

A Deus e seu amado Filho Jesus Cristo, pela graça de ter alcançado este sonho e por ter me concedido força e fé quando eu achava que não tinha mais diante dos reveses desta caminhada.

Aos meus amados esposo e filho Junior e José, pelo amor, companheirismo e compreensão nos meus momentos de ausência e por tornar tudo mais fácil, sabendo que eles estavam ao meu lado sempre.

À minha querida mãe Fátima e irmãs Catarina e Isabel pelo amor, pelas orações, apoio e pelas palavras certas neste momento e durante toda minha vida.

Às minhas queridas pacientes com câncer de mama e “in memoriam” daquelas que partiram, a quem devo todo este trabalho, pela disponibilidade, paciência e coragem ao participarem desta pesquisa no momento mais difícil da vida delas. A todas elas, todo o meu amor e força diante desta luta.

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, a Quem tanto recorri e me atendeu, em todos os momentos hoje e sempre.

À **minha família** esposo, filho, mãe, pai e irmãs, pela torcida organizada desde a concepção até finalização deste projeto de vida.

À profa. **Fernanda Maria Machado Maia**, por confiar no meu trabalho, pelo carinho, pela compreensão, pelos ensinamentos, pela disponibilidade e por ter me guiado na busca e concretização deste projeto.

Aos professores: **Nadia Tavares Soares**; minha gratidão e admiração desde os tempos de graduação e com quem muito aprendi, especialmente a paixão pela pesquisa; **Helena Alves de Carvalho Sampaio**; a quem muitas vezes solicitei sugestões e prontamente me atendeu, antes mesmo de alcançar o sonho do mestrado e pelas valiosas contribuições na banca e **Paulo César Almeida**, pela colaboração nas análises estatísticas e pelas valiosas contribuições na banca.

À profa. **Milena Lima de Moraes** e ao prof. da UERJ, **Marcelino José do Anjos**, pela valiosa contribuição nas análises dos minerais, que tanto enriqueceram este trabalho.

Ao **Centro Regional Integrado de Oncologia - CRIO**, que além de ser o local da pesquisa é para mim, um lar e onde pude crescer como profissional e ser humano nesta longa jornada e à diretora da instituição **Dra. Suely Kubrusly** pelo apoio, confiança e por acreditar no meu trabalho.

À nutricionista do CRIO e amiga **Eudóxia Sousa**, pela grandiosa ajuda durante a pesquisa, parceria, compreensão e atenção em tantos momentos e às funcionárias da Casa de Apoio do CRIO (**Karina, Suzana, Eliete, Cristina**) que em tantas vezes busquei alento e me concederam.

Aos profissionais do CRIO, auxiliar de laboratório **Marcela**, enfermeiras **Andréia e Branca** e equipe, fisioterapeuta **Cândida**, farmacêutica **Rose** e equipe e a todos, que viabilizaram esta pesquisa de várias formas.

Às queridas amigas **Adriana Sampaio, Thaís Ellery, Shéri da Neves, Samara Mesquita** por embarcarem comigo na jornada do mestrado, me ouvindo, dando forças e ajudando com as palavras certas na hora certa e às amigas **Claudine Cezário e Ana Angélica**, pelo apoio e compreensão durante esta fase da minha vida.

Às amigas da graduação e de toda uma vida (**Aline, Sabrina, Gerusa, Carol, Dany, Juliana, Milena, Ana Paula, Lúcia, Blanda e Carol Carla**) que presentes fisicamente ou não, estão e estiveram em mente e coração torcendo por mim.

Às acadêmicas de Nutrição da UECE **Marina Coelho**, pela ajuda na coleta e tabulação dos dados; **Germana Elias e Luíza Leite** pela contribuição durante a coleta dos dados e análises laboratoriais; **Andressa Eslyne, Maria Helena Lima e Ana Patrícia Nogueira** pela ajuda nas análises laboratoriais.

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo apoio financeiro através da bolsa concedida.

Às **minhas pacientes**, sem as quais este trabalho não teria sido concluído: minhas orações e gratidão.

**Título:** Níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas, minerais e perfil nutricional de mulheres com câncer de mama

**Autor:** Priscila Carmelita Paiva Dias Mendes Carneiro

**Orientador:** Profa. Dra. Fernanda Maria Machado Maia

**Programa:** Mestrado Acadêmico em Nutrição e Saúde

**Instituição:** Universidade Estadual do Ceará

## RESUMO

O câncer da mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo. No Brasil estão estimados 52.680 casos novos, sendo 1770 no Ceará e 720 em Fortaleza. Alguns fatores de risco são associados ao câncer de mama e ao prognóstico de quem já apresenta a doença, tais como, a obesidade e alterações bioquímicas relacionadas ao estresse oxidativo, lipoproteínas e minerais séricos. O estudo teve por objetivo avaliar os níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas, minerais e perfil nutricional de mulheres com câncer de mama em tratamento oncológico. O estudo realizado foi do tipo transversal. A amostra foi constituída de 114 pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no ambulatório de nutrição de uma clínica de tratamento especializada. Para avaliação do estado nutricional foram aferidos dados como peso, altura, circunferências da cintura e do quadril. Foram analisadas as concentrações séricas de estresse oxidativo (peroxidação lipídica) através do cálculo das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico e para a determinação das lipoproteínas, foram utilizados kits enzimáticos comerciais. As concentrações de minerais foram determinadas por fluorescência de raios X por reflexão total com radiação síncrotron (SR-TXRF). Com relação ao estado nutricional, a população em sua maioria apresentou mulheres adultas e idosas com sobrepeso (38,7 e 65,4% respectivamente); predomínio de excesso de gordura corporal em 57,4% da amostra, risco alto associado à circunferência da cintura em 44,6% das pacientes. Com relação aos achados bioquímicos, 55,3% tiveram concentrações séricas elevadas de estresse oxidativo, maior parte da população apresentou HDL baixo, com média de  $39,55 \pm 2,24$  mg/dL, LDL-colesterol elevado com média de  $162,09 \pm 80,29$  mg/dL. Menores níveis séricos de Zn foram observados nas mulheres com câncer de mama quando comparados com mulheres saudáveis ( $p = 0,032$ ). Nas mulheres adultas com câncer de mama, encontrou-se correlação negativa entre estresse oxidativo e o colesterol total ( $p = 0,039$ ) e correlação positiva e gordura corporal ( $p = 0,028$ ), entretanto, esta correlação foi fraca ( $r = -0,022$  e  $r = 0,223$  respectivamente). As mulheres adultas com estresse oxidativo alto também apresentaram maiores níveis séricos dos minerais P ( $p = 0,054$ ), S ( $p = 0,035$ ), Ca ( $p = 0,001$ ), Cu ( $p = 0,018$ ) e Zn ( $p = 0,001$ ), quando comparadas ao grupo de menor estresse oxidativo. Os resultados permitem inferir que as pacientes com câncer de mama apresentam alterações bioquímicas e nutricionais não desejáveis, concordantes com a literatura. A intervenção nutricional deve prevenir e minimizar as complicações associadas às pacientes com câncer de mama, melhorando a sobrevida livre da doença.

Palavras-chave: Estresse Oxidativo. Lipoproteínas. Minerais. Perfil nutricional. Câncer de mama.



## ABSTRACT

Breast cancer is a type of cancer that affects more women worldwide. In Brazil are estimated 52,680 new cases in 1770 and 720 in Ceará in Fortaleza. Some risk factors are associated with breast cancer such as obesity and biochemical changes related to oxidative stress, serum lipoproteins and minerals. The study aimed to evaluate serum levels of oxidative stress, lipoproteins, minerals and nutritional profile of women with breast cancer in cancer treatment. The study was cross-sectional. The sample consisted of 114 patients with breast cancer treated at the outpatient nutrition clinic specializing in treatment. To assess nutritional status were measured data such as weight, height, waist and hip. We analyzed serum concentrations of oxidative stress (lipid peroxidation) by calculating the thiobarbituric acid reactive species and for the determination of lipoprotein commercial enzymatic kits were used. The concentrations of minerals were determined by X-ray fluorescence by total reflection synchrotron radiation (SR-TXRF). Regarding nutritional status, the population had mostly adult women and elderly overweight (38.7 and 65.4% respectively); prevalence of excess body fat in 57.4% of the sample, high risk associated with the circumference waist in 44.6% of patients. Regarding the biochemical findings, 55.3% had high levels of oxidative stress, most of the population has low HDL, averaging  $39.55 \pm 2.24$  mg / dL, LDL-cholesterol was high in most of the population with an average of  $162.09 \pm 80.29$  mg / dL. Lower serum levels of Zn was observed in women with breast cancer when compared with healthy women ( $p = 0.032$ ). In adult women with breast cancer, met negative correlation between oxidative stress and total cholesterol ( $p = 0.039$ ) and positive correlation and body fat ( $p = 0.028$ ), however, this correlation was weak ( $r = -0.022$  and  $r = 0.223$  respectively). Adult women with high oxidative stress also showed higher serum levels of minerals P ( $p = 0.054$ ), S ( $p = 0.035$ ), Ca ( $p = 0.001$ ), Cu ( $p = 0.018$ ) and Zn ( $p = 0.001$ ), when compared to the Group of less oxidative stress. The results allow us to conclude that patients with breast cancer are biochemical and nutritional undesirable, in agreement with literature. Nutritional intervention to prevent and minimize the complications associated with breast cancer patients, improving disease-free survival.

Keywords: Oxidative Stress. Lipoproteins. Minerals. Nutritional profile. Breast cancer.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>12</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
2.1 Câncer.....	15
2.2 Câncer de mama.....	16
2.3 Estado nutricional e câncer de mama.....	17
2.4 Estresse oxidativo e perfil lipídico no câncer de mama.....	18
2.5 Minerais no câncer de mama.....	20
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
3.1 Geral.....	22
3.2 Específicos.....	22
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>23</b>
4.1 Tipo de estudo, local e período de coleta.....	23
4.2 Casuística.....	23
<b>4.3 Coleta e análise dos dados.....</b>	<b>24</b>
4.3.1 Avaliação nutricional.....	24
4.3.2 Estresse oxidativo e lipoproteínas.....	26
4.3.3 Minerais séricos.....	28
4.4 Análise estatística.....	29
4.5. Aspectos éticos.....	29
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
5.1 Caracterização sócio-demográfica da amostra estudada.....	30
5.2 Dados clínicos.....	31
5.3 Dados antropométricos.....	34
5.4 Dados de estresse oxidativo e lipoproteínas.....	36
5.5 Dados de minerais séricos.....	38

5.6 Correlação entre estresse oxidativo e outros fatores de risco para o câncer de mama.....	38
5.7 Comparação de médias de estresse oxidativo e minerais séricos de mulheres com câncer de mama.....	44
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	46
6.1 Perfil clínico-epidemiológico das pacientes com câncer de mama.....	46
6.2 Inter-relações entre o estresse oxidativo, lipídios e minerais das pacientes avaliadas.	52
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	58
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	59
ANEXO A – Formulário de avaliação nutricional.....	68
ANEXO B – Aprovação pelo Comitê de Ética da UECE.....	69
ANEXO C – Aprovação pela Plataforma Brasil.....	70
APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	73
APÊNDICE B – Ficha de Análise Laboratorial.....	74

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
Br	Bromo
Ca	Cálcio
CC	Circunferência da cintura
Cl	Cloro
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CRIO	Centro Regional Integrado de Oncologia
Cu	Cobre
DCAb	Dobra cutânea abdominal
DCC	Dobra cutânea da coxa
DCSI	Dobra cutânea suprailíaca
DCT	Dobra cutânea tricipital
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EC	Estadiamento clínico
EROS	Espécies Reativas ao Oxigênio
Fe	Ferro
GC	Gordura corporal
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas
IGF-I	<i>Insulin-like growth</i> fator 1
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto nacional do Câncer
K	Potássio
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LNLS	Laboratório Nacional de Luz Síncrotron
MCT	Ministério da Ciência e Tecnologia
MDA	Malondialdeído

NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
P	Fósforo
PCT	Prega Cutânea Tricipital
RCQ	Razão cintura-quadril
S	Enxofre
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SR-TXRF	Fluorescência de Raios X por Reflexão Total com Radiação Síncrotron
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UECE	Universidade Estadual do Ceará
Zn	Zinco
WHO	<i>World Health Organization</i>

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Distribuição das pacientes avaliadas segundo os dados sócio-demográficos. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013.....	31
TABELA 2.	Distribuição das pacientes avaliadas segundo os dados clínicos. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013.....	33
TABELA 3.	Distribuição das pacientes segundo o IMC, % de gordura corporal e razão cintura/quadril. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013.....	35
TABELA 4.	Distribuição das pacientes avaliadas segundo o estresse oxidativo e lipídios séricos. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013.....	37
TABELA 5.	Distribuição das pacientes avaliadas segundo os níveis de minerais. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013.....	38
TABELA 6.	Correlação das pacientes segundo o estresse oxidativo e outros fatores de risco envolvidos no câncer de mama. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013.....	39
TABELA 7.	Correlação das pacientes adultas e idosas avaliadas segundo o estresse oxidativo e outros fatores de risco envolvidos no câncer de mama Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013..	41
TABELA 8.	Comparação das médias de pacientes adultas e idosas avaliadas segundo o estresse oxidativo e minerais séricos. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013.....	45

# 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e o que mais acomete as mulheres, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento. A etiologia dessa neoplasia tem sido explicada por diferentes fatores genéticos e hormonais, além do estilo de vida como tabagismo, prática de atividade física e alimentação (BRASIL, 2011).

A obesidade tem sido associada ao surgimento de vários tipos de câncer, dentre eles o câncer de mama em mulheres. Alguns tipos de tumores são diagnosticados em estádios mais avançados em mulheres com o índice de Massa Corporal (IMC) acima de  $30\text{kg/m}^2$ . Estudos mostram que em mulheres pós-menopausadas há maior produção de estrógeno no tecido adiposo periférico, que é convertido em estradiol. A elevação dos níveis de estradiol é a chave para o desenvolvimento dos tumores de mama (ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010).

Além das implicações do estado nutricional na etiologia e complicações do câncer de mama, destacam-se uma série de alterações bioquímicas que se desenvolvem nos portadores de câncer, dentre eles o estresse oxidativo. A formação de radicais livres é proporcional às mutações celulares do câncer e na instituição do tratamento, a produção das espécies reativas de oxigênio pode ser exacerbada pelo tipo de terapia antineoplásica e pelos efeitos colaterais decorrentes do tratamento (DE ROSSI *et al.*, 2009). Sendo o estresse oxidativo um achado comum em patologias como o câncer, pode-se sugerir que os minerais séricos podem estar alterados, já que os mecanismos antioxidantes enzimáticos falharam nas respostas aos mecanismos pró-oxidantes induzidos pela doença (BAE *et al.*, 2009; FRANCA *et al.*, 2011).

As pacientes portadoras de câncer de mama podem ter modificações de lipídios séricos dependendo da composição corporal, bem como da terapia oncológica à qual estão sendo submetidas. Outro fator preponderante é o fato do consumo alimentar das pacientes refletir hábitos alimentares inapropriados, como ingestão calórica excessiva, rica em gorduras saturadas e deficientes em micronutrientes específicos como vitaminas e minerais antioxidantes, além de fibras. Este padrão alimentar tem relação íntima com o aumento do IMC, com as alterações dos lipídios séricos e risco aumentado para o estresse oxidativo e redução dos minerais séricos (TRAMM; McCARTHY; YATES, 2011).

Alguns fatores de risco relatados na literatura estão envolvidos na etiologia do câncer de mama, sendo que a composição corporal e a alimentação apresentam papel relevante no surgimento dos tumores. Neste contexto, a elevação da gordura corporal, associada aos hábitos alimentares inadequados, podem implicar na supressão dos mecanismos oncoprotetores e propiciar o desenvolvimento do câncer de mama ao longo de décadas.

Nesse ínterim, o ganho ponderal relatado na literatura como fator de promoção para o câncer de mama pode estar diretamente associado ao caráter hormonal característico da doença, já que a gordura endógena tem correlação com o aumento da produção de estrógeno. Sendo assim, o ganho ponderal quando associado ao tratamento antineoplásico, pode potencializar o acúmulo de gordura corporal neste tipo de paciente e estimular a proliferação de células neoplásicas hormônio-dependentes.

O tratamento visa à eliminação das células neoplásicas hormônio-dependentes, porém dependendo da adiposidade corporal e sua relação direta com a produção de estrógeno, o tratamento tem sua eficácia diminuída, levando a paciente a um pior prognóstico, com redução da sobrevida e recidiva da doença.

Com base no exposto e das poucas evidências científicas que avaliem conjuntamente a participação do estresse oxidativo, lipídios séricos, de minerais e do estado nutricional no câncer de mama em diferentes fases do tratamento é que surgiu a necessidade de investigar essas associações, tendo em vista que elas sejam mais conclusivas, para que a terapia nutricional no câncer de mama possa ser mais efetiva e possa melhorar a qualidade de vida dessas pacientes.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Câncer

O câncer caracteriza-se pelo acúmulo progressivo de mutações genéticas nas células, causando alterações nas funções responsáveis pela manutenção da homeostasia celular. Existem cerca de 200 tipos referentes aos vários sistemas de células do corpo, os quais se diferenciam pela capacidade de invadir tecidos e órgãos, vizinhos ou distantes. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo (ALMEIDA *et al.*, 2005; WAITZBERG; BRENTANI, 2006; BRASIL, 2011).

A célula maligna se caracteriza pela sua capacidade de proliferação, invasão de tecidos adjacentes, envio de metástases para outros sítios, indução da angiogênese e limitação do crescimento de células normais. As células cancerosas são menos especializadas nas funções em relação às células normais e conforme as células cancerosas vão substituindo as normais, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções (ALMEIDA *et al.*, 2005; SILVA; FERREIRA, 2008).

O processo de carcinogênese pode levar vários anos até uma célula cancerosa tornar-se um tumor detectável, passando pelos estágios de iniciação, promoção e progressão e depende de fatores carcinogênicos. As alterações celulares podem ser causadas por mutações genéticas ou agentes externos físicos, químicos ou biológicos. A maioria dos casos de câncer está relacionada com o meio ambiente, tais como hábitos alimentares, fumo, poluição, radiação, vírus, dentre outros (ALMEIDA *et al.*, 2005; WAITZBERG; BRENTANI, 2006).

O câncer apresenta morbidade, mortalidade elevadas e prevalência crescentes em nosso meio, se tornando um importante problema de saúde pública, sendo responsável por mais de seis milhões de óbitos a cada ano. As tendências de incidência e mortalidade de alguns tipos de câncer são influenciadas pelo comportamento de seus respectivos fatores de risco. Entretanto, estudos recentes demonstram que embora a incidência aumente com o tempo, a mortalidade por câncer vem diminuindo em razão dos avanços na prevenção secundária e no tratamento (FONSECA; ELUF-NETO; WUNSCH FILHO, 2010; SILVA *et al.*, 2011).

O câncer é a primeira causa de morte nos países desenvolvidos e a segunda causa nos países em desenvolvimento. Aproximadamente 12,7 milhões de novos casos de câncer foram estimados e 7,6 milhões de mortes atribuídas ao câncer no ano de 2008 em todo o mundo. As projeções de mortes por câncer continuam crescentes e estimadas em 13,1 milhões de mortes em 2030 (JEMAL *et al.*, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012).

No Brasil, as neoplasias malignas constituem-se a segunda causa de morte na população e as estimativas, para o ano de 2012, válidas também para o ano de 2013, apontam para a ocorrência de 518.510 casos novos de câncer. Os tipos mais incidentes, com exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata, mama, cólon e reto (BRASIL, 2011).

## **2.2 Câncer de mama**

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum e a segunda causa de morte entre as mulheres, respondendo por 23% dos casos novos a cada ano. No Brasil, as taxas de mortalidade continuam elevadas, provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados (BRASIL, 2011).

Para o período de 2012 e 2013, esperam-se, para o Brasil, 52.680 casos novos de câncer da mama, com um risco estimado de 52 casos a cada 100 mil mulheres. No Ceará são estimados 1.770 novos casos de câncer de mama e 720 casos em Fortaleza (BRASIL, 2011).

A etiologia do câncer de mama é multifatorial, no entanto, os hormônios endógenos e exógenos exercem uma grande importância. Os fatores reprodutivos estão relacionados a um aumento em 30% nos casos desse tipo de câncer. Destacam-se alguns fatores de risco como uso de hormônios exógenos, nuliparidade, idade tardia ao primeiro parto, menarca precoce e menopausa tardia. Além disso, o sedentarismo, obesidade e hábitos alimentares inadequados também aumentam o risco em 40% (HEBER; BLACKBURN, 2006; WAITZBERG; BRENTANI, 2006; KOLLING; SANTOS, 2009).

Segundo Kolling e Santos (2009), a ingestão excessiva de alimentos é um dos principais fatores de risco neoplásico e a obesidade está presente em 20% das mortes nas mulheres com câncer mamário. Por esse motivo, destaca-se a importância da intervenção dietética na prevenção e recorrência desse tipo de neoplasia.

A mamografia é apontada como o principal método diagnóstico do câncer de mama em estágio inicial, capaz de detectar alterações ainda não palpáveis e favorecendo assim, o tratamento precoce, mais efetivo, menos agressivo, com melhores resultados estéticos e eventos adversos reduzidos (SCLOWITZ *et al.*, 2005).

Em relação ao tratamento primário do câncer de mama, a mastectomia é mais recomendável, pois é uma intervenção cirúrgica que pode ser restrita ao tumor, atingindo tecidos circundantes ou até a retirada da mama, dos linfonodos da região axilar e de ambos os músculos peitorais (SILVA, 2008).

Os tratamentos utilizados em neoplasias têm como objetivos a cura, evitar a recidiva e aumentar a sobrevida com qualidade para o paciente tais como a radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e imunoterapia. Apesar de serem cada vez mais específicos, ainda provocam muitos efeitos colaterais que comprometem a saúde e qualidade de vida dos pacientes (MARTINS *et al.*, 2009).

O tratamento quimioterápico se constitui de medicamentos que controlam ou curam essa patologia, atuando na destruição de células malignas, impedindo a formação de um novo DNA, bloqueando funções essenciais da célula ou induzindo a apoptose. A quimioterapia pode promover o aparecimento de sérios efeitos adversos em mulheres com neoplasia mamária, dentre eles fadiga, náuseas e vômitos, alterações na função intestinal e alteração no paladar (VERDE *et al.*, 2009; TARTARI; BUSNELLO; NUNES, 2010).

O ganho de peso é observado nessas pacientes, pois as drogas utilizadas na quimioterapia e hormonioterapia podem induzir o aumento do apetite, além da retenção hídrica, levando ao ganho ponderal (MALZYENER; CAPONERO, 2004).

### **2.3 Estado nutricional e câncer de mama**

Pesquisas têm sugerido que a obesidade está associada com o risco de câncer de mama em mulheres pós-menopausa, atribuído ao aumento de estradiol proveniente do tecido adiposo, aumentando o estrógeno circulante (ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010).

O excesso de peso pode gerar hiperinsulinemia e aumentar os níveis de IGF-I (fator de crescimento similar à insulina) livre, sendo ele responsável pelo estímulo à

proliferação celular, pela regulação dos processos anabólicos e pela apoptose celular. Existem muitas evidências de que fatores antropométricos influenciam o risco para câncer de mama, dentre eles a obesidade abdominal, estando associada com alterações hormonais e metabólicas que representam risco para o câncer de mama (HARRIS *et al.*, 2010; ROBERTS; DIVE; RENEHAN, 2010; FELDEN; FIGUEIREDO, 2011).

Felden e Figueiredo (2011) avaliaram a associação de variáveis antropométricas e câncer de mama em 100 mulheres pré e pós-menopausadas e concluíram que o índice de massa corporal (IMC) e razão cintura/quadril (RCQ) não tiveram associação com o câncer de mama. Entretanto, observaram que a circunferência da cintura elevada ( $CC \geq 88\text{cm}$ ) é um preditor do câncer de mama, especialmente em mulheres pré-menopausadas.

O estudo de Mathew *et al.* (2008) mostrou que a circunferência da cintura aumentada ( $> 85\text{cm}$ ) constitui um fator de risco para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, porém esta associação não foi significativa na pré-menopausa.

Pesquisas demonstram que a estatura atingida até a idade adulta é um importante fator de risco na pré e pós-menopausa. O maior ganho de estatura obtido até a idade adulta pode estar relacionado a muitos processos carcinogênicos, por envolver a atuação do hormônio do crescimento, do fator de crescimento semelhante à insulina e de hormônios sexuais (OGUNDIRAN *et al.*, 2010; INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011).

Estudo de Sampaio *et al.* (2012) avaliou a situação ponderal e estado nutricional de mulheres com câncer de mama e os achados apontaram para prevalência de ganho ponderal e excesso de peso durante fases diferentes de tratamento.

## **2.4 Estresse oxidativo e perfil lipídico no câncer de mama**

A formação de radicais livres é um processo endógeno desencadeado pelo organismo em consequência do processo de envelhecimento. Os danos ao DNA são progressivos e dependem do equilíbrio entre os mecanismos antioxidantes e pró-oxidantes. Se os mecanismos reparadores falharem, os danos oxidativos podem levar ao surgimento de várias doenças, inclusive o câncer, dentre eles o câncer de mama receptor estrógeno positivo (BENZ; YAU, 2008).

Além disso, a quimioterapia pode causar processos oxidativos devido à formação de espécies reativas de oxigênio (EROS) e levando aos danos nas estruturas celulares. A formação dos radicais livres pode reduzir a efetividade do tratamento e aumentar a recidiva do tumor (DE ROSSI *et al.*, 2009).

Os danos causados pelas espécies reativas nos lipídios, proteínas e DNA, assim como os níveis de antioxidantes podem ser usados como marcadores de atividades pró-oxidantes e antioxidantes para a neoplasia e tratamento (DE ROSSI *et al.*, 2009).

Alguns micronutrientes têm sido estudados no câncer de mama, por ajudar na modulação dos danos contra o DNA e peroxidação lipídica. O consumo de nutrientes antioxidantes poderia ter efeitos positivos na prevenção das modificações biológicas associadas ao estresse oxidativo (VERDE *et al.*, 2009).

Rockenbach *et al.* (2011) investigaram a associação da ingestão dietética, parâmetros antropométricos e estresse oxidativo em 40 mulheres com câncer de mama. Após o tratamento, o estudo mostrou aumento no consumo de alimentos ricos em gordura, do peso corporal, IMC e estresse oxidativo refletindo achados importantes para o aconselhamento nutricional preventivo.

Outras complicações que podem acometer as portadoras de câncer de mama são alterações nos níveis de lipídios séricos após o tratamento com drogas quimioterápicas. Os níveis de colesterol, triacilgliceróis e ácidos graxos livres aumentam significativa em paralelo ao aumento dos níveis de malondialdeído, hidroperóxidos de lipídios e dienos conjugados (VIJAYALAKSHMI; MAHALAKSHMI; PRIYA, 2006).

Medicações utilizadas na hormonioterapia podem alterar os lipídios séricos. Hozumi *et al.* (2011) avaliaram 154 mulheres japonesas com câncer de mama em hormonioterapia e demonstraram que mulheres tratadas com Tamoxifeno tiveram aumento de triacilgliceróis e diminuição de *High Density Lipoprotein* (HDL) quando comparadas com pacientes que utilizavam outras drogas.

## 2.5 Minerais no câncer de mama

Os oligoelementos têm um papel importante no corpo humano, são essenciais em uma série de processos biológicos, através da sua ação como ativador ou inibidor de reações enzimáticas inclusive atuando como estabilizadores, sendo elementos essenciais para a função hormonal, estrutural e enzimática. Portanto, há um crescente interesse em explorar o papel exato destes metais traço em saúde humana e doenças (SALEH *et al.*, 2011; TAN; CHEN; WU, 2011).

O estudo da concentração elementar em relação ao câncer, incluindo os tumores de mama tem sido crescente. O envolvimento de alguns elementos-traço no desenvolvimento tem sido sugerido, devido à função como cofatores em processos enzimáticos. Em particular, são enfocados o cobre (Cu) e o zinco (Zn), que pertencem ao grupo de metais antioxidantes, auxiliando as enzimas antioxidantes (CARVALHO *et al.*, 2007).

Estudos têm mostrado baixas concentrações de zinco no plasma de pacientes com neoplasias quando comparadas com indivíduos saudáveis. Saleh *et al.* (2011) encontraram concentrações séricas de zinco significativamente mais baixas em pacientes com câncer de mama quando comparadas com o grupo controle e, também, sugeriram que o zinco plasmático poderia ser utilizado como um possível marcador prognóstico e terapêutico no câncer de mama.

Segundo Saleh *et al.* (2011) a concentração de cobre no tecido humano permanece aproximadamente constante durante toda a vida. Entretanto, sabe-se que ocorre um aumento dos níveis de cobre plasmático em vários estágios fisiológicos e patológicos e também em alguns tumores humanos. Os níveis aumentados em doenças malignas são explicados pelo catabolismo reduzido de proteína de transporte de ceruplasmina. As mudanças na atividade das enzimas, sialotransferase e neuraminidase, também elevam os níveis de cobre plasmático.

O ferro (Fe), um micronutriente essencial e o metal mais abundante no corpo humano, desempenha um papel importante em uma variedade de funções fisiológicas, incluindo transporte de oxigênio e elétrons, produção de energia e DNA. No entanto, como um metal de transição, o ferro tem elétrons frouxamente ligados em sua camada externa atômica e catalisa a produção de espécies reativas de oxigênio, aumentando o estresse

oxidativo, mutações no DNA e quebras das fitas duplas, podendo ser considerado oncogênico. Dependendo das concentrações o ferro pode induzir o estresse oxidativo, desencadeando a carcinogênese mamária (BAE *et al.*, 2009).

O ferro sérico pode ser implicado no câncer devido ao seu papel regulatório na angiogênese. Bae *et al.* (2009) avaliaram 121 mulheres com câncer de mama e verificaram que os níveis de ferro sérico podem sugerir um aumento de estresse oxidativo no risco de câncer de mama.

A demanda do aumento de sangue para o crescimento de um tumor constitui a base para o acúmulo de muitos oligoelementos, incluindo eletrólitos como o K. Nos tecidos mamários especificamente, as concentrações de K, Ca, Cu e Zn são significativamente maiores quando comparados aos tecidos normais (CARVALHO *et al.*, 2007).

Tendo em vista a relação entre estado nutricional, elementos-traço (ferro, cobre, zinco e oligoelementos em geral) e a incidência de câncer, percebe-se a necessidade de traçar um perfil nutricional destes pacientes, bem como avaliar possíveis alterações dos minerais citados anteriormente.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar as interações entre estado nutricional, estresse oxidativo, lipoproteínas e níveis séricos de minerais em pacientes com câncer de mama.

#### **3.2 Específicos**

- Caracterizar o estado nutricional das pacientes com câncer de mama;
- Descrever as características prevalentes no câncer de mama da população estudada relacionadas ao prognóstico;
- Quantificar os níveis séricos de estresse oxidativo, minerais e lipoproteínas da população estudada;
- Verificar se há correlação entre o estresse oxidativo, lipoproteínas, minerais envolvidos no câncer de mama.



## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de estudo, local e período de coleta

O estudo é do tipo transversal com abordagem descritiva. A pesquisa foi realizada no Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO), que é um centro de tratamento em oncologia situada na capital do estado do Ceará. A coleta de dados ocorreu de Abril de 2012 a Janeiro de 2013.

Consiste em um subprojeto de uma pesquisa intitulada: “Níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas, minerais e perfil nutricional de pacientes oncológicos”.

### 4.2 Casuística

O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se a fórmula para populações finitas. Fixou-se o nível de significância em 5%, o erro amostral em 6% e a proporção de mulheres com níveis séricos de estresse oxidativo alterado em 25% da amostra, considerando a população de 240 pacientes atendidas na instituição nos quatro meses, referentes à coleta de sangue. O tamanho da amostra esperado foi de 109 pacientes. A amostra final do estudo em questão foi representada por 114 pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no Ambulatório de Nutrição do CRIO.

Amostra finita:

$$n = \frac{z^2 \times P \times Q \times N}{e^2 (N - 1) + z^2 \times P \times Q}$$

Onde:

n = tamanho da amostra

z = valor da distribuição Z, ao nível de significância de 5% (z = 1,96)

P = Prevalência de estresse oxidativo alterado

Q = % indivíduos sem estresse oxidativo alterado (Q = 100- P)

N = População (N = 240)

e = Erro amostral absoluto

Os critérios de inclusão adotados na pesquisa foram:

- a) Mulheres com idade superior a 19 anos;
- b) Pacientes com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama mastectomizadas ou não;
- c) Pacientes em tratamentos de radioterapia, quimioterapia ou hormonioterapia;
- d) Sobreviventes de câncer de mama que não estivessem em nenhuma modalidade de tratamento;
- e) Pacientes que estavam fisicamente aptas a realizarem a coleta de sangue;

### **4.3 Coleta e análise dos dados**

Os dados foram coletados após autorização da paciente através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

As variáveis envolvidas no estudo foram: dados de identificação, clínicos, dados antropométricos e níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas e dos minerais: fósforo (P), enxofre (S), Cloro (Cl), Potássio (K), ferro (Fe), cobre (Cu), zinco (Zn) e bromo (Br).

Nos dados de identificação, foram incluídas informações acerca da idade, profissão, presença ou não de filhos e número de anos de estudo (BRASIL, 2010). Nos dados clínicos, foram obtidos do prontuário os dados de diagnóstico anatomopatológico, tratamento atual e estadiamento. Foram referidos pelas pacientes os dados de condição ginecológica antes do diagnóstico, realização ou não de cirurgia, presença de comorbidades, presença de pelo menos um estilo de vida inadequado (tabagismo, sedentarismo ou etilismo) e presença ou não de sintomas. Os dados foram coletados através da aplicação de um instrumento elaborado para este fim (ANEXO A) e da coleta de amostras de sangue das pacientes (APÊNDICE B).

#### **4.3.1 Avaliação Nutricional**

Para avaliação do estado nutricional foram aferidos dados antropométricos como peso, altura, circunferências da cintura e do quadril e dobras cutâneas. O peso atual foi obtido no momento da avaliação utilizando balança mecânica da marca Balmak® com capacidade

para 150 kg e precisão de 100 g e a altura foi aferida no estadiômetro acoplado à balança. A paciente foi posicionada no centro da base da balança, em pé, descalça e com roupas leves. A estatura foi aferida no estadiômetro acoplado à balança, com a mesma em pé, ereta, descalça, com os calcanhares juntos, costas retas e braços estendidos ao lado do corpo (DIAS; HORIE; WAITZBERG, 2009).

O Índice de Massa Corpórea (IMC) das pacientes adultas e idosas foi calculado usando a fórmula a seguir e para determinação do estado nutricional foi adotada a classificação para adultos de acordo com a *World Health Organization - WHO* (1997) (**Quadro 1**).

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso}}{(\text{Altura})^2}$$

Para classificação do estado nutricional de pacientes idosas foi adotado o critério de Lipschitz (1994), sendo valores de IMC menor ou igual a 22, idosa com baixo peso; IMC entre 22 e 27, idosa com peso adequado (eutrófica) e valores de IMC maior ou igual a 27, idosa com sobrepeso.

**Quadro 1** - Classificação do estado nutricional de adultos

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	RISCO DE COMORBIDADES
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Eutrófico	18,5 - 24,99	Médio
Sobrepeso/ pré-obeso	25,00 - 29,99	Aumentado
Obesidade grau I	30,00 - 34,99	Moderado
Obesidade grau II	35,00 - 39,99	Severo
Obesidade grau III	≥ 40,00	Muito severo

Fonte: *World Health Organization - WHO* (1995; 1997).

Para determinação da gordura corporal foram aferidas as dobras cutâneas com adipômetro científico da marca Lange® e as medições foram realizadas pela própria pesquisadora em triplicata. Foram aferidas: a dobra cutânea tricipital (DCT), através ponto médio entre o acrômio e olécrano; dobra cutânea suprailíaca (DCSI), no ponto 2 cm acima da crista ilíaca; dobra cutânea abdominal (DCAb), no ponto referente a dois dedos na lateral e

um dedo abaixo da cicatriz umbilical e dobra cutânea da coxa (DCC), no ponto médio do comprimento da coxa (ANDRADE; LAMEU; GERUDE 2005). O percentual de gordura corporal (%GC) foi calculado pela seguinte fórmula de acordo com Jackson e Pollock (1985):

$$\%GC = 0,29699 (\sum DCAb, DCT, DCC \text{ e } DCSI) - 0,00043 (\sum DCAb, DCT, DCC \text{ e } DCSI)^2 + 0,02963 (\text{idade em anos}) + 1,4072.$$

Para interpretação do percentual de gordura foi utilizada a classificação descrita no **Quadro 2**.

As circunferências da cintura e do quadril foram aferidas a fim de mensurar a adiposidade abdominal presente nestas pacientes e através da razão cintura/quadril. A circunferência da cintura foi aferida ao redor da cintura ou na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista íliaca e a circunferência do quadril ao redor do quadril, na área de maior diâmetro (BRASIL, 2004).

**Quadro 2** - Classificação do percentual de gordura de adultos

<b>Categorias de risco</b>	<b>Mulheres</b>
Risco (associado à desnutrição)	8%
Abaixo da média	9- 22%
Média	23%
Acima da média	24-31%
Risco (associados à obesidade)	≥ 32%

Fonte: Lohman (1992).

A interpretação de risco da circunferência da cintura foi avaliada segundo a *World Health Organization* – WHO (1998) que classifica risco aumentado cintura  $\geq 80$  cm e risco alto  $\geq 88$  cm. O risco metabólico associado à razão cintura/quadril (RCQ) foi avaliado pelo ponto de corte  $\geq 0,85$  (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

#### **4.3.2 Estresse oxidativo e lipoproteínas**

A coleta de sangue das pacientes foi agendada em momento anterior ao da avaliação nutricional. A paciente foi orientada pela pesquisadora a realizar jejum de 12 horas

e a amostra foi colhida no dia previamente marcado. Foram colhidos 12 mL de sangue em tubos *vacutainer* sem anticoagulante, por auxiliar de enfermagem habilitada para o procedimento. O sangue foi imediatamente centrifugado por 10 minutos a 3000 x g, sendo o soro separado e estocado abaixo de 0 °C, até preparo das amostras para análise. Os ensaios de estresse oxidativo e de lipoproteínas plasmáticas foram realizados no Laboratório de Nutrição Funcional da Universidade Estadual do Ceará.

Foram analisadas as concentrações séricas de lipoproteínas (colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol), dos níveis séricos de triacilglicerol e do nível de estresse oxidativo (peroxidação lipídica) e de minerais.

Para a determinação do colesterol total, do HDL-colesterol e dos triacilgliceróis foram utilizados *kits* enzimáticos da marca Bioclin® e para a realização das leituras foi utilizado um espectrofotômetro SP1105 Photonics®. Para obtenção da concentração de LDL foi utilizada a equação de Friedewald *et al.* (1972), onde, Colesterol LDL = colesterol total – (HDL+ Triacilgliceróis/5), sendo válida para Triacilgliceróis < 400mg/dL.

Os resultados foram comparados aos valores de referência *National Cholesterol Education Program – NCEP* (2002): para colesterol total o valor desejável <200 mg/dL, como limiar elevado valores entre 200-239 mg/dL e elevado >240 mg/dL. Para HDL-colesterol o valor considerado baixo de <40 e elevado  $\geq 60$  mg/dL (menor risco). Os valores de referência dos triacilgliceróis foram: desejável valores <150 mg/dL, limiar alto valor entre 150 e 199 mg/dL, elevado entre 200 e 499 mg/dL e muito elevado >500 mg/dL. Para LDL-colesterol os valores descritos como ótimo foram <100 mg/dL, limiar ótimo entre 100 e 129 mg/dL, limiar elevado entre 130 e 159mg/dL, elevado entre 160 e 189 mg/dL e muito elevado entre >190 mg/dL.

A peroxidação lipídica foi calculada baseada nas espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (BUEGE; AUST, 1978) com modificações. Brevemente, a 100  $\mu$ L do soro sanguíneo foram adicionados 200 $\mu$ L de ácido tricloroacético a 30%, 200  $\mu$ L de tampão Tris-HCl, pH 7,4 e 200 $\mu$ L de ácido tiobarbitúrico a 0,73% e agitados em vortex por 1 minuto. A mistura reacional foi colocada em banho-maria a 100°C por 1 hora. Após esse tempo as amostras foram centrifugadas a 3000 x g, por 10 minutos e o sobrenadante removido. A leitura foi realizada em espectrofotômetro a 535nm. Os resultados foram calculados de acordo

com uma curva padrão feita com malondialdeído (marcador do estresse oxidativo) a 4  $\mu\text{M}$  e interpretados com os valores de indivíduos saudáveis,  $\leq 3,31 \mu\text{M}$  (ANTUNES *et al.*, 2008).

### 4.3.3 Minerais séricos

Com relação aos minerais, foram coletadas amostras das pacientes com câncer de mama arroladas na pesquisa e para comparação dos dados, foram coletadas amostras de mulheres saudáveis. A constituição da amostra de mulheres saudáveis teve por objetivo determinar valores médios de minerais séricos devido à lacuna de valores médios na literatura e assim, analisar as alterações dos níveis séricos das mulheres doentes em relação às saudáveis.

No período referente às análises de sangue, foi feita a seleção de mulheres doadoras de sangue, que foram captadas do Centro de Hematologia do Ceará – HEMOCE. A triagem foi realizada considerando mulheres de qualquer idade e sem comorbidades associadas, que estivessem dispostas a doar sangue na referida instituição. Ao término dos quatro meses, foram obtidas 37 mulheres, seguindo os mesmos procedimentos utilizados para coleta de sangue das pacientes com câncer.

Todas as concentrações foram determinadas por fluorescência de raios X por reflexão total com radiação síncrotron (SR-TXRF).

As amostras de soro congeladas a 0 °C foram descongeladas a temperatura ambiente, homogeneizadas e em seguida, alíquotas de 100  $\mu\text{L}$  foram transferidas para tubos de polietileno, livres de oligoelementos e adicionados 300  $\mu\text{L}$  de água deionizada e 7  $\mu\text{L}$  de uma solução de gálio (Ga) de concentração de 100  $\mu\text{g/g}$ , que foi utilizada como padrão interno de referência para as medidas de TXRF. Uma alíquota de 8  $\mu\text{L}$  da solução foi pipetada sobre um suporte de *perspex* (utilizados como refletor porta-amostra) e depois submetida à secagem a temperatura ambiente, obtendo-se manchas (*spots*) de, aproximadamente, 5mm de diâmetro. As amostras foram medidas em triplicatas.

As determinações dos minerais foram realizadas no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), Campinas, São Paulo. Trata-se de um laboratório do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), mantido com recursos financeiros do Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT).

Uma das principais vantagens da TXRF é a pequena quantidade de amostra necessária para a análise, microlitros para amostras líquidas e microgramas para amostras sólidas após digestão química. Além disso, é uma análise multielementar, ou seja, em uma única medida são identificados e quantificados os elementos ferro, cobre e zinco entre outros e ainda possui baixo limite de detecção (GORDON; JONES, 1985).

#### **4.4 Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS® (versão 19). As variáveis discretas, obtidas por contagem, foram analisadas por dispersão de frequência pelo teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ), com base nos valores correspondentes de estresse oxidativo, sendo os pacientes divididos em dois grupos: alto e baixo estresse oxidativo. Quando o número de informações disponíveis era inferior ao limite mínimo para o  $\chi^2$ , foi aplicado o Teste Exato de Fisher. As médias de minerais séricos correspondentes aos pacientes com estresse oxidativo alto e baixo foram comparadas através do teste  $t$  de Student e os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, sendo o valor de  $p < 0,05$  definido como estatisticamente significativo. Os valores observados para as variáveis contínuas e os de estresse oxidativo foram submetidos à análise de correlação, sendo os resultados expressos como o coeficiente de correlação de Pearson ( $r$ ) e o nível de significância também foi fixado para valores de  $p < 0,05$ .

#### **4.5 Aspectos éticos**

A coleta de dados foi iniciada após a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Ceará. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Estadual do Ceará com o título “Perfil de minerais em pacientes oncológicos” (Parecer n°: 11223873-4) (ANEXO B) e posteriormente foi submetido à Plataforma Brasil com o título “Níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas, minerais e perfil nutricional de pacientes oncológicos” (Parecer n°: 77167; CAAE: 04121512.5.0000.5534) (ANEXO C). Após os esclarecimentos as pacientes que concordaram participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A), como já citado.

## 5 RESULTADOS

Antes da apresentação dos resultados obtidos, vale ressaltar que a amostra final da pesquisa foi de 114 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos. As pacientes arroladas na etapa inicial realizaram a coleta das amostras de sangue durante realização de exame de rotina do tratamento oncológico ou mesmo, se dispuseram a comparecerem em dias previamente agendados para a realização do exame. A segunda etapa, referente à avaliação antropométrica era realizada em seguida ou agendada para os dias subsequentes da coleta de sangue.

No entanto, algumas pacientes não compareceram nas datas agendadas e foram remar cadas, dificultando o contato e manutenção das mesmas em alguma etapa da pesquisa. Em decorrência disso, da amostra inicial referente à coleta de sangue, foram obtidos dados de estresse oxidativo, lipoproteínas e minerais séricos das 114 pacientes, porém, após esta primeira etapa, 3 pacientes foram a óbito, 10 desistiram da participação, totalizando 101 pacientes arroladas até o final com dados de avaliação antropométrica.

Dessa forma, serão descritos os dados de níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas e minerais da totalidade da amostra e os demais dados, das 101 pacientes estudadas até o término da pesquisa.

Adiante, serão apresentados os resultados obtidos referentes à caracterização sócio demográfica, dados clínicos, dados antropométricos e dados de níveis séricos de estresse oxidativo, lipoproteínas e minerais séricos do grupo estudado.

### 5.1 Caracterização sócio demográfica da amostra estudada

Participaram do estudo mulheres com idade variando entre 31 e 88 anos, com média de  $52,29 \pm 11,56$  anos. Conforme mostra a Tabela 1, 45,6% eram adultas menores de 50 anos e 28,4% estavam na faixa etária de idosas ou maiores de 60 anos.

Dentre as entrevistadas, verificou-se que a maioria era casada (64,7%), incluindo-se nesta categoria mulheres que tinham vida conjugal formal ou não. Com relação ao nível de escolaridade, encontrou-se maior distribuição de mulheres (54,5%) com menos de 8 anos de



estudo, configurando baixa escolaridade. A maioria das mulheres (66,4%) teve de 1 a 3 filhos (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição das pacientes avaliadas segundo os dados sócio-demográficos. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária (ano)</b>		
31 – 49	46	45,6
50 – 59	30	29,7
60 – 88	25	24,7
<b>Estado civil</b>		
Solteira	17	16,8
Casada/União estável	65	64,4
Divorciada/Viúva	19	18,8
<b>Anos de estudo*</b>		
≤ 8	61	60,4
9 – 11	26	25,7
≥ 12	14	13,9
<b>Número de filhos</b>		
0	16	15,8
1 a 3	67	66,4
≥ 4	18	17,8

\* Segundo BRASIL, (2010)

## 5.2 Dados clínicos

Neste subitem estão contemplados os resultados obtidos acerca do diagnóstico anatomopatológico; estadiamento do tumor; tipo de tratamento antineoplásico; condição ginecológica anterior ao diagnóstico; tipo de cirurgia mamária, presença ou não de comorbidades associadas, história prévia de etilismo, tabagismo e sedentarismo e presença ou não de sintomas.

Com relação ao diagnóstico anatomopatológico verificou-se que maioria das pacientes apresentava o carcinoma ductal infiltrante (80,7%), que é tipo mais comum de

carcinoma mamário. Aproximadamente 14,9% das pacientes não tinha registro de biópsia e não sabia informar o tipo de carcinoma mamário presente. No que tange ao estadiamento do tumor, houve predomínio de 56,1% mulheres com estadiamento III a IV, representando maior prevalência de casos avançados da doença, quando comparadas ao grupo de mulheres em estágio inicial de I a II (15,8%). Das pacientes estudadas, 28,1% não tinham informações quanto ao estadiamento do tumor.

A frequência de terapia antineoplásica foi prevalente na maioria das pacientes, incluindo pelo menos uma modalidade de tratamento durante a realização da pesquisa. Poucos foram os casos em que a paciente estava sem tratamento, pois aguardavam resultados de exames para dar seguimento em alguma terapia ou já estavam de alta do tratamento. A radioterapia isolada foi o tratamento antineoplásico mais frequente (46 – 40,4%) entre as pacientes estudadas, seguida da quimioterapia isolada (22,8%), conforme mostra a Tabela 2.

No que concerne à condição ginecológica da paciente anterior ao diagnóstico, os achados apontam que maior parte da amostra (52 – 45,6%) encontrava-se em pós-menopausa, seguidas de mulheres na pré-menopausa (40 – 35,1%) quando diagnosticaram o câncer de mama (Tabela 2).

No que diz respeito ao estilo de vida, as pacientes referiram na grande maioria terem hábitos de vida inadequados (70,18%), com história de tabagismo, etilismo e sedentarismo isolados ou associados. A prática de atividade física foi mencionada em apenas 20,17% da amostra, conforme apresentado na Tabela 2.

Com relação ao tipo de cirurgia realizada, a mastectomia radical com esvaziamento axilar predominou na amostra (86 – 75,4%). Algumas pacientes (10 – 8,8%) não realizaram cirurgia na mama por não terem indicação ou por ainda estarem em tratamento neoadjuvante, que antecede ao procedimento cirúrgico. Na presente amostra, destaca-se somente um caso de mutilação da mama pelo tumor (0,9%).

Segundo a presença ou não de comorbidades, foi observado que 48,3% das pacientes apresentaram pelo menos uma patologia associada. Dentre as mais citadas tem-se a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) com 65,8% seguida da Diabetes *Mellitus* (DM) com 32,7%. As demais pacientes ou não tinham patologias de base associadas ou não souberam referir.

Tabela 2. Distribuição das pacientes avaliadas segundo os dados clínicos. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Tipo de carcinoma mamário</b>		
Mucinoso invasivo	1	0,9
Lobular infiltrante	1	0,9
Ductal in situ	3	2,6
Ductal infiltrante	92	80,7
Sem biópsia	17	14,9
<b>Tratamento antineoplásico</b>		
Nenhum	16	14,0
Quimioterapia	26	22,8
Radioterapia	46	40,4
Hormonioterapia	21	18,4
Quimioterapia/Radioterapia	5	4,4
<b>Condição ginecológica</b>		
Pré-menopausa	40	35,1
Menopausa	13	11,4
Pós-menopausa	52	45,6
Não referida	9	7,9
<b>Estilo de vida</b>		
Tabagismo/sedentarismo/etilismo	80	70,2
Praticam atividade física	23	20,1
Não referido	11	9,7

A presença de sintomas é comum em pacientes oncológicos submetidos ou não ao tratamento. Na amostra estuda, essa queixa foi referida em 46,5% das pacientes, sendo um dos sintomas mais relatados a constipação (33 – 62,3%) seguida de náuseas (9 – 17,0%). As demais pacientes da amostra não apresentavam sintomas ou não souberam referir.

### 5.3 Dados antropométricos

Neste subitem estão contemplados os resultados obtidos acerca da avaliação do estado nutricional, que incluiu a análise do peso atual e altura, que possibilitaram o diagnóstico nutricional por meio do IMC. As dobras cutâneas foram utilizadas para estimar a gordura corporal e, além disso, a circunferência da cintura e do quadril para determinar a razão cintura/quadril como indicador para risco metabólico da amostra estudada. Vale ressaltar que para apresentação dos dados antropométricos, considerou-se a amostra que chegou até o final da pesquisa, ou seja, 101 pacientes.

No que concerne ao peso atual, as pacientes adultas do estudo apresentaram peso variando entre 40 e 103,5 Kg com média de  $67,56 \pm 11,48$  Kg. O IMC médio da população correspondeu a  $28,43 \pm 4,30$  Kg/m<sup>2</sup>, variando de 18,77 a 42,26 Kg/m<sup>2</sup>. A altura das pacientes variou de 1,42m a 1,70m, com média de  $1,54 \pm 0,06$ m.

A avaliação do estado nutricional a partir do IMC revelou, conforme mostra a Tabela 3, que a população em sua maioria apresentou mulheres adultas com diagnóstico nutricional de sobrepeso (27 – 38,7%), seguidas das pacientes obesas (36,0%).

Com relação às pacientes idosas, o peso atual variou entre 41,2 e 84,5Kg, com média de  $67,56 \pm 11,48$ Kg. O IMC médio variou de 17,90 a 36,10 Kg/m<sup>2</sup>, com média de  $27,37 \pm 4,78$  Kg/m<sup>2</sup>. O estado nutricional das pacientes idosas indicou que a maioria encontrava-se com sobrepeso (17 – 65,4%) conforme mostra a Tabela 3. A altura das pacientes idosas variou de 1,42m a 1,60m, com média de  $1,51 \pm 0,04$ m.

O percentual de gordura corporal estimada da população estudada foi em média  $33,35 \pm 6,46\%$ , variando entre 15,53 e 42,62%. A Tabela 3 apresenta o predomínio de excesso de gordura corporal associado ao risco de obesidade abdominal em 57,4% da amostra.

Com relação à circunferência da cintura, foi encontrada média de  $87,53 \pm 10,18$ cm, variando entre 61,5 a 120,1cm. O risco alto associado à circunferência da cintura acima de 88 cm foi encontrado em 44,6% das pacientes, seguida de 31,7% de pacientes com risco aumentado a partir de circunferência da cintura de 80 cm.

Tabela 3. Distribuição das pacientes segundo as variáveis antropométricas. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

<b>Variáveis</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Média ± DP</b>
<b>IMC adultas (kg/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup></b>			
18,5 – 24,99	19	25,3	23,63 ± 1,04
25,00 – 29,99	29	38,7	27,25 ± 1,44
30,00 – 34,99	20	26,7	31,90 ± 1,32
35,00 – 39,99	6	8,0	35,66 ± 0,45
> 40	1	1,3	–
Total	75	–	28,43 ± 4,30
<b>IMC idosas (kg/m<sup>2</sup>)<sup>2</sup></b>			
< 22	4	15,4	19,13 ± 1,18
22 - 27	5	19,2	25,36 ± 1,06
> 27	17	65,4	30,88 ± 2,72
Total	26	–	–
<b>Gordura corporal (%)<sup>3</sup></b>			
9- 22%	4	4,0	19,57 ± 2,86
23%	3	3,0	23,10 ± 0,54
24-31%	36	35,6	29,08 ± 1,79
≥ 32%	58	57,4	37,76 ± 2,91
Total	101	–	–
<b>Circunferência de cintura (cm)<sup>4</sup></b>			
< 80 – 87	54	53,5	79,80 ± 5,58
≥ 88	47	46,5	96,25 ± 6,49
<b>Razão cintura/quadril<sup>5</sup></b>			
≥ 0,85	58	57,4	0,91 ± 0,05
< 0,85	43	42,6	0,80 ± 0,04
Total	101	–	–

<sup>1</sup>Segundo a World Health Organization (1997). <sup>2</sup>Segundo Lipschitz (1994). <sup>3</sup>Segundo Lohman (1992).

<sup>4</sup>Segundo a World Health Organization (1998). <sup>5</sup>Segundo a World Health Organization (2000).

O risco metabólico de doenças crônicas que se configura pela razão da cintura pelo quadril acima de 0,85 apresentou-se elevado na amostra estudada conforme mostra a Tabela 3, onde o referido indicador variou entre 0,69 a 1,08 com média de  $0,87 \pm 0,07$ .

#### **5.4 Dados de estresse oxidativo e lipoproteínas**

O estresse oxidativo foi avaliado nas amostras de sangue das 114 pacientes arroladas na pesquisa, sendo encontrado que 55,3% apresentaram elevação dos níveis de estresse oxidativo. Os níveis de estresse oxidativo variaram de 0,61 a 15,08  $\mu\text{M}$  com média de  $4,38 \pm 0,43 \mu\text{M}$  conforme apresentado na Tabela 4.

O colesterol total foi analisado nas pacientes estudadas e o resultado encontrado aponta para colesterol total desejável em maior parte da amostra (65,8%). O colesterol total da população foi de  $171,62 \pm 12,09 \text{ mg/dL}$ , variando entre 27,1 e 432,70 mg/dL.

O HDL-colesterol analisado mostrou que maior parte da população (53,5%) apresentou HDL baixo, com média de  $39,55 \pm 2,24 \text{ mg/dL}$ . Vale ressaltar que apenas 24,6% das pacientes apresentaram HDL em níveis maiores que 60 mg/dL, ou seja, níveis desejáveis.

A média de triacilgliceróis da amostra foi de  $150,09 \pm 13,65 \text{ mg/dL}$ , entretanto, houve um percentual importante de pacientes que estavam com triacilgliceróis (45,6%) acima do valor considerado desejável (Tabela 4).

Em relação ao LDL-colesterol grande parte da amostra estudada (44,8%) apresentou níveis séricos elevados ou muito elevados e apenas 24,6% das pacientes apresentou níveis ótimos. A média de LDL-colesterol encontrada na amostra foi de  $162,09 \pm 80,29 \text{ mg/dL}$ . A distribuição dos valores de lipídios séricos encontrados pode ser visualizada na Tabela 4.

Tabela 4. Distribuição das pacientes avaliadas segundo o estresse oxidativo e lipídios séricos.  
Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

Variáveis	N	%	Média ± DP
<b>Valores de MDA (µM)*</b>			
> 3,31	63	55,3	6,28 ± 2,35
< 3,31	51	44,7	1,94 ± 0,63
Total	114	–	4,38 ± 0,43
<b>Colesterol (mg/dL) **</b>			
< 200	75	65,8	129,13 ± 45,39
200 – 239	18	15,8	217,99 ± 11,01
> 240	21	18,4	283,61 ± 49,09
Total	114	–	171,62 ± 12,09
<b>HDL (mg/dL) **</b>			
< 40	61	53,5	16,31 ± 10,77
40 – 60	25	21,9	48,82 ± 5,73
> 60	28	24,6	81,90 ± 19,61
Total	114	–	39,55 ± 2,24
<b>Triacilgliceróis (mg/dL) **</b>			
< 150	62	54,4	79,94 ± 40,53
150 – 199	23	20,2	174,64 ± 16,28
200 – 499	29	25,4	280,58 ± 68,90
Total	114	–	150,09 ± 13,65
<b>LDL (mg/dL) **</b>			
< 100	28	24,6	72,10 ± 21,59
100 – 129	20	17,5	118,84 ± 6,32
130 – 159	15	13,2	144,62 ± 9,26
160 – 189	14	12,3	175,11 ± 9,25
> 190	37	32,5	248,33 ± 46,70
Total	114	–	162,09 ± 80,29

\*Segundo Antunes *et al.* (2008) \*\* National Cholesterol Education Program - NCEP (2002).

### 5.5 Dados de minerais séricos

No que diz respeito aos minerais, comparando os níveis séricos das mulheres com câncer de mama e mulheres saudáveis, observou-se que apenas o mineral Zn ( $p = 0,032$ ), se encontrava em menores níveis séricos no grupo das mulheres com câncer de mama (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição das pacientes avaliadas segundo os níveis de minerais. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

<b>Minerais</b> ( $\mu\text{g/g}$ )	<b>Mulheres com</b> <b>câncer de mama</b> (N=114) <b>Média <math>\pm</math> DP</b>	<b>Mulheres</b> <b>Saudáveis</b> (N=37) <b>Média <math>\pm</math> DP</b>	<b>Teste*</b> Valor de $p$
Cálcio (Ca)	103 $\pm$ 35,88	80 $\pm$ 36	0,232
Ferro (Fe)	2,20 $\pm$ 1,15	1,03 $\pm$ 0,60	0,235
Cobre (Cu)	1,19 $\pm$ 0,47	1,38 $\pm$ 47	0,840
Zinco (Zn)	0,93 $\pm$ 0,53	1,07 $\pm$ 0,47	0,032
Fósforo (P)	199 $\pm$ 57,13	144,3 $\pm$ 63,9	0,533
Enxofre (S)	610 $\pm$ 174,22	539 $\pm$ 191,7	0,556
Cloro (Cl)	2889 $\pm$ 871,28	1647 $\pm$ 537,7	0,934
Potássio (K)	100 $\pm$ 31,22	73 $\pm$ 25,7	0,986
Bromo (Br)	3,21 $\pm$ 1,0	2,14 $\pm$ 0,86	0,965

\* Teste  $t$  de Student.

### 5.6 Correlação entre estresse oxidativo e outros fatores de risco para o câncer de mama

A correlação entre o estresse oxidativo e as categorias de fatores de risco envolvidos no câncer de mama foi feita através do teste de qui-quadrado ( $\chi^2$ ). Para essa análise, foi considerada a amostra total de 114 pacientes. De acordo com os resultados



apresentados na Tabela 6, nenhum fator de risco avaliado teve correlação estatisticamente significativa com o estresse oxidativo quando foi considerada a totalidade da amostra.

Tabela 6. Correlação das pacientes segundo o estresse oxidativo e outros fatores de risco envolvidos no câncer de mama. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

*(Continua)*

Variáveis	Estresse oxidativo		Estresse oxidativo		r	p
	baixo		alto			
	N	%	N	%		
<b>Lipoproteínas</b>						
<b>Colesterol</b>					- 0,132	0,158
Colesterol normal	30	40,0	45	60,0		
Colesterol alterado	21	53,8	18	46,2		
<b>HDL</b>					0,116	0,214
HDL adequado	27	50,9	26	49,1		
HDL baixo	24	39,3	37	60,7		
<b>Triacilgliceróis</b>					0,151	0,107
Triacilgliceróis normais	32	51,6	30	48,4		
Triacilgliceróis alterados	19	36,5	33	63,5		
<b>LDL</b>					- 0,124	0,185
LDL normal	18	37,5	30	62,5		
LDL alterado	33	50,0	33	50,0		
<b>Idade</b>					0,045	0,649
Menor que 50 anos	23	50,0	23	50,0		
Maior que 50 anos	25	45,5	30	54,5		
<b>Filhos</b>					- 0,076	0,446
Com filhos	39	45,9	46	54,1		
Sem filhos	9	53,6	7	43,8		
<b>Tratamento</b>					- 0,011	0,916
Nenhum tratamento	6	46,2	7	46		
Com tratamento	42	47,7	53,8	52,3		
<b>Estadiamento</b>					0,073	0,512
inicial	10	55,6	8	44,4		
avançado	29	46,8	33	53,2		
<b>Condição ginecológica</b>					- 0,068	0,495
Pré e menopausadas	23	44,2	29	55,8		
Pós - menopausadas	25	51,0	24	49,0		

Tabela 6. Correlação das pacientes segundo o estresse oxidativo e outros fatores de risco envolvidos no câncer de mama. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

					<i>(Conclusão)</i>	
<b>Comorbidades</b>					- 0,093	0,351
Sem comorbidades	20	42,6	27	57,4		
Com comorbidades	28	51,9	26	48,1		
<b>Estilo de vida</b>					0,02	0,842
Adequado	7	50,0	7	50,0		
Inadequado	41	47,1	46	52,9		
<b>Estado nutricional</b>					- 0,058	0,561
Adequado	12	42,9	16	57,1		
Inadequado	36	49,3	37	50,7		
<b>Gordura corporal</b>					0,10	0,319
Normal	4	66,7	2	33,3		
Elevada	43	45,7	51	54,3		
<b>Risco metabólico</b>					0,003	0,973
Baixo	7	47,2	19	52,8		
Alto	30	46,9	34	53,1		

O teste de correlação foi reproduzido após a estratificação da amostra, com a finalidade de comparar os grupos de adultas e idosas. Nas mulheres adultas, encontrou-se correlação estatisticamente significativa entre estresse oxidativo e o colesterol total ( $p = 0,039$ ) e a gordura corporal ( $p = 0,028$ ), entretanto, esta correlação foi fraca ( $r = - 0,022$  e  $r = 0,223$  respectivamente). Já no grupo das idosas, não se verificaram tais resultados. Os parâmetros avaliados nas duas amostras estão descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Correlação das pacientes adultas e idosas avaliadas segundo o estresse oxidativo e outros fatores de risco envolvidos no câncer de mama. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013 (Continua)

Variáveis	Adultas				r	ρ	Idosas				r	ρ
	Estresse oxidativo		Estresse oxidativo				Estresse oxidativo		Estresse oxidativo			
	baixo	alto	baixo	alto			baixo	alto	baixo	alto		
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
<b>Colesterol</b>					-0,022	0,039					0,134	0,464
Colesterol normal	21	35,6	38	64,4			9	56,3	6	42,9		
Colesterol alterado	15	60,0	10	40,0			7	43,8	8	57,1		
<b>HDL</b>					0,180	0,100					-0,067	0,715
HDL adequado	20	52,6	18	47,4			7	46,7	8	53,3		
HDL baixo	16	34,8	30	65,2			8	53,3	7	46,7		
<b>Triacilgliceróis</b>					0,098	0,371					0,336	0,065
Triacilgliceróis normais	23	46,9	26	53,1			9	69,2	4	30,8		
Triacilgliceróis alterados	13	37,1	22	62,9			6	35,3	11	64,7		
<b>LDL</b>					- 0,200	0,067					0,151	0,409
LDL normal	13	32,5	27	67,5			5	62,5	3	37,5		
LDL alterado	23	52,3	21	47,7			10	45,5	12	54,5		
<b>Idade</b>					0,084	0,466					-	-
Menor que 50 anos	23	50,0	23	50,0			-	-	-	-	-	-
Maior que 50 anos	12	41,4	17	58,6			-	-	-	-	-	-

Tabela 7. Correlação das pacientes adultas e idosas avaliadas segundo o estresse oxidativo e outros fatores de risco envolvidos no câncer de mama. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013 (Continua)

Variáveis	Adultas				r	ρ	Idosas				r	ρ
	Estresse oxidativo		Estresse oxidativo				Estresse oxidativo		Estresse oxidativo			
	baixo	alto	baixo	alto			baixo	alto	baixo	alto		
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
<b>Filhos</b>					- 0,029	0,801					- 0,213	0,277
Com filhos	29	46,0	34	54,0			10	45,5	3	75,0		
Sem filhos	6	50,0	6	50,0			12	54,5	1	25,0		
<b>Tratamento</b>					0,065	0,571					- 0,289	0,086
Nenhum tratamento	6	54,5	5	45,5			0	0,00	2	100,0		
Com tratamento	29	45,3	35	54,7			13	54,2	11	45,8		
<b>Estadiamento</b>					0,06	0,648					0,108	0,611
inicial	7	53,8	6	46,2			3	60,0	2	40,0		
avançado	21	46,7	24	53,3			8	47,1	9	52,9		
<b>Condição ginecológica</b>					-0,019	0,87					- 0,289	0,141
Pré e menopausadas	23	46,0	27	54,0			0	0,00	2	100,0		
Pós - menopausadas	12	48,0	13	52			13	54,2	11	45,8		
<b>Comorbidades</b>					-0,196	0,089					0,260	0,185
Sem comorbidades	15	37,5	25	62,5			5	71,4	2	28,6		
Com comorbidades	20	57,1	15	42,9			8	42,1	11	57,9		

Tabela 7. Correlação das pacientes adultas e idosas avaliadas segundo o estresse oxidativo e outros fatores de risco envolvidos no câncer de mama. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

(Conclusão)

Variáveis	Adultas				r	ρ	Idosas				r	ρ
	Estresse oxidativo		Estresse oxidativo				Estresse oxidativo		Estresse oxidativo			
	baixo	alto	baixo	alto			baixo	alto	baixo	alto		
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
<b>Estilo de vida</b>					0,105	0,364					- 0,213	0,277
Adequado	6	60,0	4	40,0			1	25,0	3	75,0		
Inadequado	29	44,6	36	55,4			12	54,5	10	45,5		
<b>Estado nutricional</b>					-0,115	0,321					0,081	0,680
Adequado	7	36,8	12	63,2			5	55,6	4	44,4		
Inadequado	28	50,0	28	50,0			8	47,1	9	52,9		
<b>Gordura corporal</b>					0,223	0,028					- 0,120	0,536
Normal	3	100,0	0	0,00			1	33,3	2	66,7		
Elevada	31	43,7	40	56,3			12	52,2	11	47,8		
<b>Risco metabólico</b>					-0,74	0,527					0,260	0,185
Baixo	12	41,4	17	58,6			7	71,4	2	28,6		
Alto	22	48,9	23	51,1			8	42,1	11	57,9		

### **5.7 Comparação de médias de estresse oxidativo e minerais séricos de mulheres com câncer de mama.**

Com relação às concentrações médias séricas dos minerais observadas entre as pacientes adultas e idosas e os grupos de estresse oxidativo alto e baixo foi observado maiores níveis séricos dos minerais P ( $p = 0,054$ ), S ( $p = 0,035$ ), Ca ( $p = 0,001$ ), Cu ( $p = 0,018$ ) e Zn ( $p = 0,001$ ) nas mulheres adultas com estresse oxidativo alto, quando comparadas ao grupo de menor estresse oxidativo

Já em relação às idosas, maiores valores médias foi observado nos minerais P, S, Cl, Ca, Cu, Zn, porém a diferença entre as médias não foi estatisticamente significativa, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Comparação das médias de pacientes adultas e idosas avaliadas segundo o estresse oxidativo e minerais séricos. Centro Regional Integrado de Oncologia. Fortaleza-Ce, 2013

Minerais	Adultas		Teste	Idosas		Teste*
	Estresse oxidativo baixo	Estresse oxidativo alto	Valor de $\rho$	Estresse oxidativo baixo	Estresse oxidativo alto	Valor de $\rho$
	M $\pm$ DP	M $\pm$ DP		M $\pm$ DP	M $\pm$ DP	
P	184,15 $\pm$ 43,27	209,01 $\pm$ 66,51	0,054	195,71 $\pm$ 50,03	207,56 $\pm$ 59,46	0,559
S	560,57 $\pm$ 129,84	641,53 $\pm$ 197,17	0,035	572,48 $\pm$ 154,82	663,98 $\pm$ 190,25	0,160
Cl	2783,11 $\pm$ 723,76	2950,75 $\pm$ 1015,27	0,402	2865,60 $\pm$ 700,55	2971,89 $\pm$ 933,17	0,727
K	95,23 $\pm$ 26,65	104,62 $\pm$ 36,59	0,197	100,7 $\pm$ 126,85	95,97 $\pm$ 28,20	0,641
Ca	86,33 $\pm$ 21,11	112,26 $\pm$ 40,14	0,001	96,75 $\pm$ 31,51	121,45 $\pm$ 39,39	0,068
Fe	1,72 $\pm$ 0,91	2,27 $\pm$ 1,13	0,019	2,73 $\pm$ 1,60	2,55 $\pm$ 0,87	0,711
Cu	1,04 $\pm$ 0,45	1,30 $\pm$ 0,50	0,018	1,12 $\pm$ 0,44	1,27 $\pm$ 0,39	0,366
Zn	0,66 $\pm$ 0,42	1,01 $\pm$ 0,51	0,001	0,91 $\pm$ 0,49	1,27 $\pm$ 0,61	0,087
Br	3,03 $\pm$ 1,01	3,34 $\pm$ 1,07	0,172	3,39 $\pm$ 0,92	3,05 $\pm$ 0,88	0,313

\* Teste  $t$  de Student

## 6 DISCUSSÃO

Neste capítulo os resultados serão discutidos divididos em dois subcapítulos: fatores de risco envolvidos no câncer de mama das pacientes avaliadas e inter-relações entre o estresse oxidativo, lipídios e minerais das pacientes avaliadas.

### 6.1 Perfil clínico-epidemiológico das pacientes com câncer de mama

É importante ressaltar que na amostra avaliada, fatores citados na literatura relacionados com o câncer de mama foram verificados nas pacientes do presente estudo, tais como a idade (54,4% estavam na faixa etária de risco para o câncer de mama); a nuliparidade (15,5%), carcinoma mamário ductal infiltrante (80,7%), estadiamento clínico avançado (56,1%), condição ginecológica pós-menopausada (45,6%), história de tabagismo, etilismo e sedentarismo (70,2%), estado nutricional de sobrepeso (45,54%) ou obesidade (26,73%), gordura corporal elevada (58%) e risco metabólico associado à adiposidade abdominal (58%).

No presente estudo, os achados se destacam porque as pacientes avaliadas apresentam mais de uma condição relacionada ao câncer de mama. A literatura não destaca qual condição é mais preponderante no processo de carcinogênese do câncer de mama, porém, os relatos apontam que quanto mais fatores etiológicos presentes, maior será o risco de acometimento de tumores e recidiva do câncer de mama (BEVERS *et al.*, 2010).

No tocante à idade os estudos demonstram que maior número de casos de câncer se desenvolve em pacientes entre a quarta e quinta década de vida (ABREU; KOIFMAN, 2002) ou com mais de 50 anos (BOYLE, 2005) ou entre 45 e 65 anos (BORGHESAN; PELLOSO; CARVALHO, 2008).

A importância da idade vai além de sua relação como fator etiológico da doença, uma vez que ela é determinante na sobrevida da paciente. A influência da idade no momento do diagnóstico como fator preditivo para melhora da sobrevida ainda tem papel controverso, pois não se sabe qual idade representaria um melhor prognóstico para a paciente. Porém, estudos apontam que a sobrevida é maior entre mulheres de 40 a 49 anos quando comparadas às mulheres com menos de 30 anos ou mais de 75 anos (ABREU; KOIFMAN, 2002).



No presente estudo, a média de idade das pacientes estudadas foi de  $52,29 \pm 11,56$  anos, sendo compatível com achados observados nos estudos de Sampaio *et al.* (2012), com 182 mulheres que apresentaram média de 51,8 anos, Borghesan, Pelloso e Carvalho (2008) encontraram em pacientes atendidas em Cuiabá (MT) idade média de 51,33 anos e Kolling e Santos (2009), cuja população de mulheres com câncer de mama da zona rural e urbana atendidas pelo Sistema Único de Saúde do Rio Grande do Sul apresentaram em média 50,4 anos. Em relação à idade, o mesmo não se verificou no estudo de Verde *et al.* (2009) cuja idade média das paciente ( $n = 25$ ) foi de  $46 \pm 9$  anos.

A nuliparidade está elencada dentre os fatores predisponentes para o câncer de mama devido sua relação hormônio-dependente. Já é bem estabelecido na literatura que a idade cada vez mais cedo para a primeira gestação diminui o risco para o surgimento do câncer de mama. A nuliparidade apresenta o mesmo risco para o câncer de mama que mulheres que tiveram o primeiro filho em torno dos 30 anos, sendo quanto maior a paridade, menor o risco para o desenvolvimento do câncer de mama (BOYLE, 2005).

Na amostra em questão observou-se nuliparidade de 15,8% do total de pacientes. Estudo de Marchioni, Lima e Fisberg (2008) encontraram resultados similares em 89 mulheres com câncer de mama, onde 15,7% das pacientes estudadas eram nulíparas.

Nas mulheres da amostra estudada a paridade foi prevalente, com destaque para as mulheres com menor paridade (82,2%) quando comparadas com mulheres de maior paridade (17,82%). Sabendo-se que mulheres com maior paridade apresentariam menor risco de câncer de mama, denota-se pelos achados que as mulheres sem filhos ou que tiveram até três filhos exibem essa condição na amostra estudada.

Estudo com mulheres de várias etnias em São Francisco aponta para achados semelhantes ao da população em questão, onde dos 672 casos verificou-se maior prevalência de câncer de mama nas mulheres com 1 a 3 filhos, seguidas das nulíparas e das mulheres com maior paridade (JOHN *et al.*, 2011).

O tipo de tumor e o grau histológico são decisivos para a escolha e eficácia da terapia antineoplásica, no prognóstico e na qualidade de vida de pacientes com câncer de mama. O carcinoma ductal infiltrante tem alta incidência e limitado sucesso na melhora das taxas de curas, tornando-se crescente o interesse em compreender a precursão das lesões

mamárias. Em geral, apresentam maior envolvimento linfático e pior prognóstico que os demais tipos de carcinoma (ABREU; KOIFMAN, 2002; GEBREAMLAK; NIU, 2011).

Índices prognósticos para câncer da mama feminina através do estadiamento clínico da doença é frequentemente utilizado, podendo melhorar a predição do resultado, mesmo tendo utilização controversa devido à dificuldade de reprodutibilidade e subjetividade do diagnóstico entre os patologistas (ABREU; KOIFMAN, 2002).

Verde *et al.* (2009) investigaram as aversões alimentares adquiridas e qualidade de vida de 25 mulheres em tratamento quimioterápico e identificaram que 96% da amostra tinham carcinoma ductal infiltrante e 68% estavam no EC I a II. Neste estudo, observou-se que mulheres no EC I e II apresentaram redução das aversões no seguimento do tratamento, o que reflete uma tendência descrita na literatura que mulheres com EC iniciais apresentam menores níveis de aversões alimentares adquiridas.

No presente estudo, 80,70% das pacientes tinham carcinoma ductal infiltrante e 56,1% apresentaram EC de III a IV, caracterizando-se câncer de mama avançado, estando associado a um pior prognóstico no seguimento do tratamento e podendo levar às repercussões nutricionais como as mencionadas previamente. Vale ressaltar que outros tipos de carcinoma da mama, relatados na literatura como sendo menos prevalentes, também foram encontrados na amostra.

No que concerne à condição ginecológica das pacientes anterior ao diagnóstico, os achados apontam que 45,6% da amostra encontrava-se em pós-menopausa quando tiveram o diagnóstico de câncer de mama. Sabe-se que as mulheres pós-menopausadas apresentam maior risco de desenvolverem o câncer de mama, fator de risco que foi encontrado neste estudo.

É importante ressaltar que o risco de câncer de mama entre as mulheres pós-menopausadas está associado há vários fatores, dentre eles, os antropométricos como o IMC, circunferência da cintura e ganho de peso na pós-menopausa (LAHMAN *et al.*, 2002). Além disso, outros fatores estão relacionados com este risco aumentado assim como o uso de terapia de reposição hormonal (TRH), menarca precoce e idade do nascimento do primeiro filho e a nuliparidade (LAHMANN *et al.*, 2003; BOYLE, 2005).

A distribuição de gordura corporal influencia o risco de câncer de mama nas mulheres pós-menopausadas, uma vez que há elevada expressão da enzima aromatase, responsável pela conversão de tecido adiposo em estrógeno, o que predispõe ao câncer de mama devido à relação hormônio-dependente deste tipo de câncer (GUTIÉRREZ; FONTAN, 2009).

Na TRH, as mulheres pós-menopausadas tem maiores chances de desenvolverem câncer mama quanto maior o tempo de duração deste tipo de terapia, porém uma vez cessado, este risco diminui consideravelmente (BOYLE, 2005).

A relação do tabagismo com o câncer de mama parece ter uma base fisiopatológica e os polimorfismos associados à carcinogênese mamária tem uma susceptibilidade que depende do efeito do mesmo no organismo. Sabe-se que essa relação é maior de acordo com o tempo de duração do hábito de fumar e que o tabaco associado ao álcool potencializa o risco do câncer de mama, porém são necessários mais estudos para compreender a relação do tabagismo isoladamente com o câncer de mama (BOYLE, 2005, GUTIÉRREZ; FONTAN, 2009).

A relação do álcool com o câncer de mama já está estabelecida na literatura, uma vez que sua ingestão regular leva ao incremento de estrógenos circulantes, entretanto esse risco é diminuído com a diminuição gradual. Esse risco é maior quando iniciado cedo, durante largos anos e em mulheres pós-menopausadas com genótipo metabolizador rápido da enzima álcool-desidrogenase. O consumo de mais de 20g/dia de álcool parece aumentar a incidência, em contrapartida, a dose de 0,4g/dia parece não influenciar o risco de câncer de mama (BOYLE, 2005, GUTIÉRREZ; FONTAN, 2009).

Outro dado importante a ser considerado é a falta de prática de exercício físico e sua associação com doenças crônicas. A atividade física é um fator de proteção pela diminuição dos níveis de estrogênio e de progesterona, bem como da atividade proliferativa das células da glândula mamária e a manutenção do IMC entre 18,5 e 25,0 kg/m<sup>2</sup> também constituem importantes fatores de proteção (BORGHEAN; PELLOSO; CARVALHO, 2008).

Borghesan, Pelloso e Carvalho (2008) verificaram ainda que 63,15% das mulheres nunca fumaram e 73,68% nunca praticavam atividade física, mostrando um percentual elevado de mulheres sedentárias e percentual menor de usuárias do tabaco. A presente

pesquisa apontou 70,2% da amostra com história prévia de tabagismo, etilismo e falta de atividade física, refletindo a exposição da amostra a esses fatores de risco para o surgimento do câncer de mama.

Com relação ao estado nutricional, verificou-se na amostra estudada predomínio de mulheres adultas e idosas com fatores de risco relacionados ao estado nutricional como o excesso de peso em mulheres adultas e idosas (72,27%), elevado percentual de gordura corporal (58%) e adiposidade abdominal associada à circunferência da cintura (58%). Sampaio *et al.* (2012) em estudo realizado com 182 mulheres atendidas pelo SUS em Fortaleza – CE, encontraram resultados semelhantes, onde houve prevalência de excesso ponderal com acúmulo de gordura abdominal observada através da cintura, independente da modalidade terapêutica.

Após a estratificação da amostra, observou-se que as pacientes adultas apresentaram 38,7% de sobrepeso, 36% de obesidade, 46,5% com CC muito aumentada e 57,4% de risco metabólico associado à RCQ. Felden e Figueiredo (2011) em estudo com 100 mulheres encontraram resultados semelhantes de 34,3% de sobrepeso, 40,4% de obesidade, 70,1% de CC muito aumentada e 68% de risco metabólico ( $RCQ \geq 0,85$ ).

O IMC médio da presente população foi de  $28,43 \pm 4,30 \text{ Kg/m}^2$ , indicando excesso ponderal das mulheres estudadas. Em estudo caso-controle de Kolling e Santos (2009) apresentou resultado semelhante com IMC médio de 20 portadoras de câncer de mama de  $28,8 \pm 4,93 \text{ Kg/m}^2$ , sendo este estatisticamente significativo com a amostra controle de 20 pacientes ( $p = 0,018$ ) que apresentou o IMC médio de  $25,4 \pm 3,52$ .

Estudos internacionais apresentaram faixa de IMC médio menor que o da presente amostra. Um estudo de coorte de Heideman *et al.* (2009) a população apresentou média de IMC de  $25,5 \pm 4,4 \text{ Kg/m}^2$  e Lahmann *et al.* (2003) em estudo caso-controle com 12.159 mulheres pós-menopausadas, encontraram IMC médio de  $25,9 \pm 4,3 \text{ Kg/m}^2$ .

A inter-relação do peso e composição corporal está associada ao risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, porém, parece ter efeito protetor na pré-menopausa (BORGHESAN; PELLOSO; CARVALHO, 2008; INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011).

A gordura corporal é referida como fator de risco convincente na literatura, entretanto, este risco pode ser modificado de acordo com a vigência ou não de receptores

hormonais para estrógeno ou progesterona positivos em tumores de mama (JOHN *et al.*, 2011; INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011; CANTWELL, 2012). O tecido adiposo aumenta os níveis de insulina, IGF-1, estradiol, androgênios, progesterona e fator de necrose tumoral circulantes, promovendo a diferenciação celular e diminuindo a apoptose, aumentando o risco de recidiva do câncer mamário (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011; CANTWELL, 2012).

Além disso, mulheres obesas produzem menos toxinas, já que estas últimas são sequestradas pelo tecido adiposo. Nas mulheres pré-menopausadas, o efeito protetor pode ser devido à interrupção de ciclos ovulatórios, diminuindo a circulação de hormônios e ainda, porque o estradiol é depurado mais rapidamente pelo fígado de mulheres jovens com excesso de peso (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011).

É importante enfatizar que a o ganho de peso pode ser exarcebado na quimioterapia por contribuir na redução do metabolismo, como consequência da indução da falência ovariana durante o tratamento. Além disso, o nível de atividade física é reduzido após o diagnóstico de câncer de mama (DEMARK-WAHNEFRIED; CAMPBELL; HAYES, 2012).

Como a obesidade é um achado frequente nas mulheres com câncer de mama, se tornam eficazes a redução e manutenção do peso corporal nas sobreviventes, a fim de evitar a recorrência da doença entre 10 e 15 anos após o diagnóstico da doença (DIGNAM *et al.*, 2003).

A relação entre obesidade e prognóstico de câncer de mama tem sido amplamente estudada já que mulheres com alto IMC ou outros parâmetros antropométricos indicativos de elevada gordura corporal apresentam resultados menos favoráveis (DIGNAM *et al.*, 2003).

No presente estudo, foi obtida elevada gordura corporal em 57,4% população com média de  $37,76 \pm 2,91\%$ . Lahmann *et al.* (2003) encontraram prevalência de  $31,6 \pm 4,7\%$  de gordura corporal, enquanto Mellemkajaer *et al.* (2006) verificaram percentual mediano de gordura corporal de 34,0% em 633 mulheres com câncer de mama. Em estudo nacional, estudo de caso-controle com 62 pacientes encontrou  $37,3 \pm 5,7\%$  de gordura corporal aferida pelas dobras cutâneas e  $39,8 \pm 8,2\%$  pela impedância bioelétrica. O primeiro resultado foi mais condizente com a amostra do presente estudo.

Estudo de Battaglini *et al.* (2007) propôs um programa de exercícios físicos de 15,5 semanas para modificação da composição corporal de mulheres com câncer de mama. No início, o grupo caso apresentava 29% de gordura corporal e ao término da pesquisa, houve redução para 25,9%. Enquanto que no grupo controle, mulheres com câncer de mama que tinham na primeira mensuração 30,1%, ao término teve aumento de gordura corporal para 31,2%. Os resultados comprovam que exercícios promovem mudanças na composição corporal e força de paciente com câncer de mama após tratamento, ressaltando a relevância desta estratégia na prevenção da reincidência da doença.

## **6.2 Inter-relações entre o estresse oxidativo, lipídios e minerais das pacientes avaliadas**

No presente estudo, o estresse oxidativo alto, HDL baixo, triacilgliceróis altos e LDL alto foram às alterações bioquímicas mais frequentes nas portadoras de câncer de mama.

O estresse oxidativo é responsável pelos danos ao DNA, lipídios e proteínas e tem papel importante no desenvolvimento de doenças em humanos, incluindo o câncer de mama. Na presente pesquisa, foi avaliado o estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama, encontrando-se prevalência de 55,35% de estresse oxidativo alto com média de  $6,28 \pm 2,35 \mu\text{M}$ . Vieira *et al.* (2011) ao verificar o estresse oxidativo em 55 mulheres com neoplasia mamária, encontraram concentrações  $4,93 \pm 0,87 \mu\text{M}$ , podendo ser considerado alto estresse oxidativo na amostra quando comparados com os valores séricos de estresse oxidativo de indivíduos saudáveis de  $3,31 \mu\text{M}$  verificados por Antunes *et al.* (2008).

Além disso, as categorias de estresse alto e baixo em mulheres adultas mostraram correlação inversa e fraca com o colesterol total ( $p = 0,039$ ;  $r = - 0,022$ ) e positiva e fraca com a gordura corporal ( $p = 0,028$   $r = 0,223$ ).

Vijayalakshmi, Mahalakshmi e Priya (2006) avaliaram os níveis de MDA em 30 pacientes com câncer de mama na Índia e verificaram que os níveis estavam significativamente aumentados em relação ao normal ( $p < 0,001$ ).

Rockenbach *et al.* (2011) observaram as alterações nos marcadores de estresse oxidativo em 40 mulheres em Santa Catarina, antes e depois da terapia antineoplásica. Verificaram que o TBARS plasmático foi elevado a  $6,78 \pm 7,09$  (mol/L) entre as duas fases, mostrando que a cirurgia, quimioterapia e radioterapia aumentaram os biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama.

Durante o tratamento, os agentes utilizados podem levar à formação de espécies reativas, aumentando a carga oxidativa nas pacientes, podendo afetar o tratamento e contribuir para a recorrência de tumores na mama. Portanto, esses achados reforçam que uma dieta rica em antioxidantes deve ser encorajada não só para como meio de prevenir a doença e a progressão, bem como a recidiva do câncer de mama durante e após o tratamento (ROCKENBACH *et al.*, 2011).

É importante destacar que os níveis de estresse aumentados foram predominantes, independente da realização de tratamento. Segundo De Rossi *et al.* (2009), na vigência da terapia antineoplásica, a quimioterapia exerce um efeito tumoricida, na indução de estresse oxidativo e apoptose assim como as células tumorais.

O organismo apresenta mecanismo antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos, porém se estes mecanismos falharem, haverá maior produção de radicais livres. Durante a quimioterapia, os metabólitos do tratamento levam à produção de radicais livres e esta produção, provoca a peroxidação lipídica. Esses eventos levam à hiperlipidemia, encontrada nas pacientes com câncer de mama. Ao passo que os radicais livres eliminam as células cancerígenas, podem atacar as células saudáveis, sendo necessária a intervenção com nutrientes antioxidantes (VIJAYALAKSHMI; MAHALAKSHMI; PRIYA, 2006; DE ROSSI *et al.*, 2009; ROCKENBACH *et al.*, 2011).

A presente pesquisa pretendeu verificar esta associação entre a terapêutica utilizada e a hiperlipidemia e os achados revelam que as lipoproteínas séricas podem ser alteradas durante a realização do tratamento. Destacam-se os níveis plasmáticos de HDL ( $39,55 \pm 2,24$ ), que estiveram baixo em 53,5% da amostra; triacilgliceróis ( $150,09 \pm 13,65$ ) aumentados em 45,6% das pacientes e LDL - colesterol ( $162,09 \pm 80,29$  mg/dL), que esteve aumentado em 32,5% das pacientes.

Vijayalakshmi, Mahalakshmi e Priya (2006) avaliaram os níveis de lipoproteínas em pacientes pós-menopausadas com câncer de mama antes e depois do tratamento e

observaram redução do HDL em comparação com grupo de mulheres saudáveis. As mesmas alterações foram verificadas com relação aos triacilgliceróis e LDL, que estiveram significativamente aumentados após o tratamento, quando comparados os valores de mulheres saudáveis ( $p < 0,001$ ).

Estudo caso-controle de Martins *et al.* (2012) analisou os níveis séricos de lipoproteínas em 62 pacientes com câncer de mama em Goiás e encontraram HDL baixo em 67,7% da amostra, triacilgliceróis em 29% e LDL alto em 25,8% das pacientes, entretanto, o perfil lipídico não apresentou associação com o câncer de mama no referido estudo ( $p = 0,1$ ;  $p = 0,2$ ;  $p = 0,5$  respectivamente).

Estudo de Hozumi *et al.* (2011) com 154 pacientes com câncer de mama em tratamento hormonioterápico verificaram que o perfil lipídico difere de acordo com a medicação utilizada e encontraram níveis diminuídos de HDL com o uso de Exemestano, níveis elevados de triacilgliceróis associado ao uso de Tamoxifeno e variações de LDL associado ao Exemestano e Anastrozol.

Os achados permitem inferir que a escolha da medicação adequada é fundamental, uma vez que alterações importantes como a elevação do LDL, pode contribuir para o processo aterosclerótico e associado ao baixo HDL, predispor a problemas cardiovasculares nas pacientes com hiperlipidemia (HOZUMI *et al.*, 2011).

A utilização de fluidos corporais como o soro humano é de fundamental importância para o monitoramento do organismo. Elementos essenciais como Ca, Fe, Zn tem importância biológica e grande impacto sobre a vida. A depleção desses minerais implica em mau desempenho do organismo; bem como o acúmulo, pode indicar risco de toxicidade (CARVALHO *et al.*, 2007).

No tocante aos níveis dos minerais séricos estudados (Ca, Fe, P, S, Cl, K, Cu, Br e Zn), apenas elemento-traço o Zn mostrou-se reduzido nas portadoras de câncer de mama quando comparadas com mulheres saudáveis. No entanto, no que concerne aos minerais, foram vistas alterações importantes quando comparadas as médias dos grupos com estresse oxidativo alto e baixo. Verificou-se que todos os minerais estiveram aumentados na vigência do estresse oxidativo alto em mulheres adultas, com destaque para os minerais P, S, Ca, Cu e Zn que tiveram médias estatisticamente diferentes.



Segundo Feng *et al.* (2011), alterações séricas têm sido encontradas em pacientes com câncer de mama. Comparadas com mulheres saudáveis, as pacientes com tumores malignos de mama têm níveis significativamente mais baixos de todas as enzimas antioxidantes, enquanto as de doença benigna da mama, só mostram elevação na glutatona-peroxidase e Cu-Zn superóxido dismutase.

O Zn é um componente essencial de numerosas proteínas envolvidas na defesa contra o estresse oxidativo. Tem sido mostrado que a depleção de Zn pode aumentar o dano ao DNA, através de deficiências de mecanismos de reparo ao DNA. Além disso, o Zn exerce função importante no sistema imunológico (JOMOVA; VALKO, 2011).

Isso poderia explicar o achado do presente estudo, no qual os níveis de Zn estavam reduzidos em mulheres com câncer de mama, uma vez que a amostra era constituída de mulheres com tumores avançados e a mobilização de Zn se torna necessária nos mecanismos antioxidantes e imunológicos neste grupo específico.

O cobre é um elemento-traço que participa de papel central no organismo humano, podendo existir nas formas oxidada e reduzida, estando envolvido em diversos mecanismos enzimáticos. O cobre é componente da ceruloplasmina, maior proteína carreadora responsável pelos mecanismos de transporte e metabolismo, mantendo a homeostase. O excesso de cobre está associado às reações oxidantes, portanto, níveis de cobre normalmente estão aumentados nos portadores de câncer, em especial, o câncer de mama (GUPTE; MUMPER, 2009).

O Fe é um micronutriente essencial envolvido e metal mais abundante de transição no corpo humano, participa de uma variedade de funções fisiológicas, incluindo transporte de oxigênio, transporte de elétrons, produção de energia e síntese de DNA. Entretanto, o ferro pode catalisar reações de formação de espécies reativas de oxigênio, resultando no aumento do estresse oxidativo. Estudos relatam a associação entre o ferro e o risco de câncer de mama em mulheres pré-menopausadas (JOO *et al.*, 2009).

Portanto, os minerais podem estar alterados no câncer de mama, Feng *et al.* (2011) encontraram níveis de Cu e Zn diminuídos e de Fe aumentado. Bae *et al.* (2009) encontraram em amostra de 270 pacientes com câncer de mama níveis elevados de Fe. Carvalho *et al.* (2007) encontraram concentrações elevadas dos minerais K, Fe, Cu, Zn e Br

em tecidos mamários. Verifica-se que a maioria dos achados destes estudos citados é concordante com os resultados encontrados na presente amostra.

No grupo das idosas, maiores valores médias foi observado nos minerais P, S, Cl, Ca, Cu, Zn, porém a diferença entre as médias não foi estatisticamente significativa. De acordo com estudo de JALUUL (2010) com 101 indivíduos idosos não portadores de doenças, quando levado em conta a variável idade os elementos-traço tais como o Ca, Fe, Zn estavam dentro dos valores de referência, entretanto o Br e Cl estavam com as concentrações reduzidas neste grupo, o que poderia ser explicado pela redução da absorção intestinal de oligoelementos nos idosos.

Portanto, segundo Carvalho *et al.* (2007) e Feng *et al.* (2011), ao passo que alguns minerais poderiam estar elevados em decorrência da ativação de mecanismos enzimáticos antioxidantes, alguns estariam reduzidos nas pacientes idosas devido ao processo natural de envelhecimento.

É importante ressaltar que os metais têm sido relatados na literatura como fatores que predisõem à formação de radicais livres e perturbações na homeostase, poderia levar ao estresse oxidativo, aumento da formação de espécies reativas de oxigênio, afetando o sistema antioxidante, induzindo a peroxidação lipídica e concorrendo para o desenvolvimento de doenças crônicas, dentre elas o câncer (JOMOVA; VALKO, 2011).

Dessa forma, parece que estes mecanismos estão intimamente relacionados e não se pode definir qual o ponto de partida, uma vez que um processo pode predispor ao outro. Vale frisar que este estudo identificou na maioria das pacientes estudadas, prevalência de estresse oxidativo, alterações das lipoproteínas e de minerais séricos, mostrando concordância com as publicações científicas que abordam a temática.

O presente estudo encontrou várias alterações dos fatores de risco envolvidos no câncer de mama, porém, as correlações não foram significantes. Algumas limitações foram encontradas como a manutenção das pacientes na pesquisa, já que a mesma foi realizada durante o tratamento. Houve desistências e algumas pacientes não puderam ser avaliadas em tempo. Tais correlações poderiam ser observadas com a ampliação da amostra, bem como maior tempo de acompanhamento, já que o seguimento das pacientes pode chegar a 5 anos.

Os resultados corroboram o que está descrito na literatura científica atual, tornando os achados de extrema importância para auxiliar no acompanhamento das pacientes com câncer de mama. As perspectivas direcionam para o controle do peso corporal, redução do percentual de gordura total e monitoramento dos parâmetros bioquímicos estudados, uma vez que em algum momento do tratamento há a manifestação de um ou mais eventos, além da proteção antioxidante através da alimentação, garantindo melhor resposta ao tratamento e concomitantemente, evitando a recidiva da neoplasia mamária.

## 7 CONCLUSÕES

- O perfil clínico-epidemiológico do grupo estudado foi: idade acima de 50 anos, carcinoma mamário ductal infiltrante, estadiamento clínico avançado, condição ginecológica pós-menopausada, história de tabagismo, etilismo e sedentarismo, estado nutricional de sobrepeso ou obesidade, gordura corporal elevada e risco metabólico associado à adiposidade abdominal.
- O estresse oxidativo alto, HDL baixo e LDL alto foram às alterações bioquímicas mais frequentes nas portadoras de câncer de mama.
- Apenas o nível do Zn mostrou-se reduzido nas portadoras de câncer de mama em relação às mulheres saudáveis.
- Nas pacientes adultas, os níveis séricos dos minerais P, S, Ca, Cu, Zn apresentaram-se elevados no grupo com estresse oxidativo alto. Entre as idosas não foram verificadas diferenças nos níveis séricos dos minerais estudados entre as pacientes com alto ou baixo estresse oxidativo.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, E. de; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, p. 113-131, 2002.
- ANDRADE, P. VB.; LAMEU, E.; GERUDE, M. F. Antropometria. In: LAMEU, E. **Clínica Nutricional**, Rio de Janeiro: Revinter. 2005. cap. 24, p.215-230.
- ANGELIS, R. C. Novos conceitos em nutrição: reflexões a respeito do elo dieta e saúde. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 269-271, out., 2001.
- ANTUNES, M.V.; LAZZARETTI, C.; GAMARO, G. D.; LINDEN, R. Estudo pré-analítico e de validação para determinação de malondialdeído em plasma humano por cromatografia líquida de alta eficiência, após derivatização com 2,4-dinitrofenilhidrazina. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 2, p. 279-287, abr./jun., 2008.
- ALMEIDA, V. L. de; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p.118-129, 2005.
- BAE, Y-J.; YEON, J-Y.; SUNG, C.-J.; KIN, H- S.; SUNG, M-K. Dietary Intake and Serum Levels of Iron in Relation to Oxidative Stress in Breast Cancer Patients. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v.45, p.355–360, nov. 2009.
- BATTAGLINI, C.; BOTTARO, M.; DENNEHY, RAE, E.; SHIELDS, E.; KIRK, D.; HACKNEY, A. The effects of an individualized exercise intervention on body composition in breast cancer patients undergoing treatment. **São Paulo Medical Journal**, v. 125, n. 1, p. 22-28.
- BENZ, C. C.; YAU, C. Ageing, oxidative stress and cancer: paradigms in parallax. **Nature Reviews Câncer**, v. 8, p.875-879, nov., 2008.
- BEVERS, T. V.; ARMSTRONG, D. K.; ARUN, B.; CARLSON, R.W.; COWAN, K, W.; DALY, M. B.; FLEMING, I.; GARBER, J.E.; GEMIGNANI, M.; GRADISHAR, W.J.; KRONTIRAS, H.; KULKARNI, S.; LARONGA, C.; LOFTUS, L.; MACDONALD, D.J.;

MAHONEY, M.C.; MERAJVER, S.D.; MESZOELY, I.; NEWMAN, L.; PRITCHARD, E.; SEAWALDT, V.; SELLIN, R. V.; SHAPIRO, C. L.; WARD, J. H. Breast Cancer Risk Redution. **The Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 8, p. 1112-1146, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância alimentar e nutricional - SISVAN: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde**. Brasília, 2004.

BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Síntese de Indicadores 2009**. Rio de Janeiro, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Estimativas 2012. In: **Incidência de Câncer no Brasil**. 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2011>.

BRENNAN, S. F.; CANTWELL, M. M.; CARDWELL, C. R.; VELENTZS, L. S.; WOODSIDE, J. V. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and metaanalysis. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n.5, p. 1294-1302, 2010.

BOYLE, P. Breast cancer control: Signs of progress, but more work required. **The Breast**, v.14, p. 429–438, 2005.

BORGHEAN, D. H.; PELLOSO, S. B.; CARVALHO, M. D. de B. Câncer de mama e fatores associados. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 7 (Suplem. 1) p. 62-68, 2008.

BUEGE, J. A.; AUST, S. D. Microsomal lipid peroxidation. **Methods in Enzymology**, v. 52, p. 302-310, 1978.

CANTWELL, M. M. The Role of Diet in Cancer Development and Prevention. **Current Nutrition Reports**, v. 1, n. 1, p 1-7, mar., 2012.

CARVALHO, M. F.; MAGALHÃES, T.; BECKER, M.; BOHLEN, A. VON. Trace elements in human cancerous and healthy tissues: A comparative study by EDXRF, TXRF, synchrotron radiation and PIXE. **Spectrochimica Acta Part B**, v. 62, p. 1004–1011, 2007.

CIBEIRA, G. H.; GUARAGNA, R. M. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 1, p. 65-75, 2006.

DEMARK- WAHNEFRIED, W; CAMPBELL, A. L.; HAYERS, S. C. Weight management and its role in breast cancer rehabilitation. **Cancer**, v. 118, n.8 (suppl), p. 2277–87, 2012.

DEMETRIOU, C. A.; HADJISAVVAS, A.; LOIZIDOU, M. A.; LOUCAIDES, L. G.; NEOPHYTOU, I.; SIERI, S.; KAKOURI, E.; MIDDLETON, N.; VINEIS, P.; KYRIACOU, K. The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study. **BMC Cancer**, v. 12, n. 113, p. 1-12, 2012.

DE ROSSI, T., PANIS, C., VICTORINO, V. J., FREITAS DE FREITAS, L., HERRERA, A. C. S. A., CECCHINI, A. L., CECCHINI, R. Breast Cancer and Oxidative Stress in Chemotherapy. **Applied Cancer Research**, v. 29, n. 4, p. 150-156. 2009.

DIAS, M. C. G.; HORIE, L. M.; WAITZBERG, D. L. Exame físico e antropometria. In: WAITZBERG, D. L. **Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica**, 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2009, p. 392-394.

DIGNAM J. J.; WIEAND, K.; JOHNSON, K, A.; FISHER, B.; XU, L.; MAMOUNAS, E. P. Obesity, Tamoxifen Use, and Outcomes in Women With Estrogen Receptor–Positive Early-Stage Breast Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 95, n. 19, oct., 2003.

FELDEN, J. B. B., FIGUEIREDO, A. C. L. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controlado no Sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.16, n.5, p. 2425-2433, 2011.

FENG, J. F.; LU, L.; ZENG, P.; YANG, Y. H.; LUO, J.; YANG, Y. W.; WANG, D. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. **The International Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 6, p. 575-83, dec., 2011.

FONSECA, L. A. M.; ELUF-NETO, J.; WUNSCH FILHO, V. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, p. 309-12, 2010.

FRANCA, C. A. S., NOGUEIRA, C. R., RAMALHO, A., CARVALHO, A. C. P., VIEIRA, S. R., PENNA, A. B. R. C. Serum levels of selenium in patients with breast cancer before and after treatment of external beam radiotherapy. **Annals of Oncology**. Vol 22, No. 5, 2011.

FRIEDEWALD, W. T., LEVY, R. J., FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, p. 499-509, 1972.

GEBREAMLAK; E. P.; NIU, Y. Low-Grade and High-Grade Invasive Ductal Carcinomas of the Breast Follow Divergent routes of Progression. **Clinical Oncology and Cancer Research**, v. 8, p. 123–127, 2011.

GORDON, B. M.; JONES, K. W. Design criteria and sensitivity calculations for multielemental trace analysis at the NSLS X-ray microprobe. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B**, v.10, n. 11, p.293-8, 1985.

GUPTE; A.; MUMPER, R. J. Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment. **Cancer Treatment Reviews**, v. 35, p. 32– 46, 2009.

GUTIÉRREZ, I. Z.; FONTAN, J. S. Sabemos qué causa el cáncer de mama? Influencia actual de los diferentes factores de riesgo. **Progresos de Obstetricia y Ginecología**, v. 52, n. 10, p. 595-608, 2009.

HARRIS, H. R., WILLETT, W. C., TERRY, K. L., MICHELS, K. B. Body Fat Distribution and Risk of Premenopausal Breast Cancer in the Nurses' Health Study II. **The Journal of the National Cancer Institute**, v. 103, n. 3, p. 273-278. Feb., 2010.

HEBER, D.; BLACKBURN. G. Breast Cancer. In: \_\_\_\_\_. **Nutritional Oncology**, cap. 21. 2006. Los Angeles: Academic press. p 393- 404.

HEIDEMAN, W. H.; RUSSELL, N. S.; GUNDY, C.; ROOKUS, M. A., VOSKUIL, D. W. The frequency, magnitude and timing of post-diagnosis body weight gain in Dutch breast cancer survivors. **European Journal of Cancer**, v. 45, p. 119 –126, 2009.

HIROSE, K.; MATSUO, K.; IWATA, H.; TAJIMA, K. Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women. **Cancer Science**, v. 98, n. 9, p. 1431-38, set, 2007.



HOZUMI, Y.; SUEMASU, K.; TAKEI, H.; AIHARA, T.; TAKEHARA, M.; SAITO, T.; OHSUMI, S.; MASUDA, N.; OHASHI, Y. The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: final results of National Surgical Adjuvant Study BC 04, the Team Japan sub-study. **Annals of Oncology**, v. 22, p. 1777-1782, 2011.

INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n.7, p.1259-1270, jul., 2011.

JACKSON, A. S., POLLOCK, M. L. Practical assessment of body composition. **The Physician and Sports medicine**, v. 13, n. 5 p. 76-90. 1985.

JALUUL, O. **Análise da dosagem sérica de elementos traço e sua correlação com aspectos clínicos de uma população de idosos saudáveis**. São Paulo, 2010. 80p. Tese (Doutorado em Educação e Saúde), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Programa de Ciências Médicas. São Paulo, 2010.

JEMAL, A. D. V. M.; BRAY, F.; CENTER, M. M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global Cancer Statistics. **CA A Cancer Journal for Clinicians**. v. 61, p.69-90, 2011.

JOHN, E. M.; SANGARAMOORTHY, M.; PHIPPS, A. I.; KOO, J.; HORN-ROSS, P. L. Adult Body Size, Hormone Receptor Status, and Premenopausal Breast Cancer Risk in a Multiethnic Population. **American Journal of Epidemiology**, v. 173, p. 201–216, 2011.

JOMOVA; K.; VALKO, M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. **Toxicology**, v. 283, p. 65–87, 2011.

JOO, N-S.; KIM, S-M.; JUNG, Y-S.; KIM, K. M. Hair iron and other minerals' level in breastcancer patients, **Biological Trace Element Research**, v.129, p. 28–35, 2009.

KOLLING, F. L.; SANTOS, J. S. A influência dos fatores de risco nutricionais no desenvolvimento de câncer de mama em pacientes ambulatoriais do interior do Rio Grande do Sul, Brasil. **Scientia Medica**, v.19, n. 3, p.115-121, jul/set., 2009.

LAHMANN, P. H.; LISSNER, L.; GULLBERG, B.; OLSSON, H.; BERGLUND, G. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the malmo diet and cancer stud. **International Journal of Cancer**, v. 103, p. 246–252, 2003.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.

LOF, M.; SANDIN, S.; LAGIOU, P.; HILAKIVI-CLARKE, L.; TRICHOPOULOS, D.; ADAMI, H. O.; WEIDERPASS, E. Dietary fat and breast cancer risk in the Swedish women's lifestyle and health cohort. **British Journal of Cancer**, v. 97, n. 11, p. 1570-1576, 2007.

LOHMAN, T.G. **Advances in body composition assessment**: current issues in exercises science. Illinois: Human Kinetic Publisher, 1992.

MALZYENER, A.; CAPONERO, R. Consequências nutricionais do tratamento quimioterápico. In: WAITZBERG D.L. **Dieta, Nutrição e Câncer**, 1. ed. Atheneu, p. 339-406, São Paulo, 2004.

MARCHIONI, D. M. L.; LIMA, F. E. L. de; FISBERG, R. M. Dietary patterns and risk of breast cancer: a case-control study in the Northeast of Brazil. **Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, v. 33, n. 1, p. 31-42, abr., 2008.

MARTINS, L.C FERREIRA FILHO, C.; GIGLIO, A. D.; MUNHOES, D. A.; BALSALOBRE, L. L.T.; HERBST, L. G.; VIERA' M. C.; TARANTO, P.; PACHON, S. C. Desempenho profissional ou doméstico das pacientes em quimioterapia para câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 2, p. 158-162, 2009.

MARTINS, K. A.; FREITAS-JUNIOR, R.; GO, T.; MONEGO, E. T.; PAULINELLI, R. R. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 39, v. 5, p. 358-363, 2012.

MATHEW, A., GAJALAKSHMI, V.; RAJAN, B.; KANIMOZHI, V.; BRENNAN, P.; MATHEW, B.S.; BOFFETTA. P. Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. **British Journal of Cancer**, v. 99, p. 207-13, 2008.

MELLEMKAJAER, L.; BIGAARD, J.; TJØNNELAND, A.; CHRISTENSEN, J.; THOMSEN, B.; JOHANSEN, C.; OVERVAD, K.; OLSEN, J. H. Body Composition and

Breast Cancer in Postmenopausal Women: A Danish Prospective Cohort Study. **Obesity**, v. 14, n. 10, out, 2006.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, p. 3143-3421. 2002.

OGUNDIRAN, T. O.; HUO, D.; ADENIPEKUN, A.; CAMPBELL, O.; OYESEGUN, R.; AKANG, E.; ADEBAMOWO, C.; OLOPADE, O. I. Case-Control Study of Body Size and Breast Cancer Risk in Nigerian Women. **American Journal of Epidemiology**, v. 172, p. 682–690. 2010.

ROBERTS, D. L., DIVE, C., RENEHAN, A.G. Biological Mechanisms Linking Obesity and Cancer Risk: New Perspectives. **Annual Review of Medicine**, v. 61, p. 301-16. 2010.

ROCKENBACH, G.; PIETRO, P. F. DI; AMBROSI, C.; BOAVENTURA, B. C. B.; VIEIRA, F. G. K.; CRIPPA, C. G. Dietary intake and oxidative stress in breast cancer: before and after treatments. **Nutrición Hospitalaria**, v. 26, p. 737-744. 2011.

SAMPAIO, H. A. de C.; OLIVEIRA, N. M.; SABRY, M. O. D.; CARIOCA, A. A. F.; PINHEIRO, L. G. P. Influência do Tipo de Terapia Antineoplásica sobre Marcadores Antropométricos e Dietéticos em Mulheres Portadoras de Câncer de Mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, v. 2, p. 223-230, 2012.

SCLOWITZ, M.L.; MENEZES, A. M. B.; GIGANTE, D. P.; TESSARO, S. Condutas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. **Saúde Pública**, v. 39, n. 3, p. 340-349, jun., 2005.

SALEH, F.; BEHBEHANI, A.; ASFAR, S.; KHAN, I.; IBRAHIM, G. Abnormal blood levels of trace elements and metals, DNA damage, and breast cancer in the state of Kuwait. **Biological Trace Element Research**, v. 141, p. 96-109, 2011.

SILVA, L.C. Câncer de mama e sofrimento psicológico: aspectos relacionados ao feminino. **Psicologia em Estudo**, v. 13, n. 2, p. 231-237, jun., 2008.

SILVA, R. L. A.; FERREIRA, C.G. Oncogenes. In: GUIMARÃES, J. L. M., ROSA, D. D. **Rotinas em Oncologia**, Porto Alegre: Artmed, 2008. p 39.

SILVA, G. A.; GAMARRA, C. J.; GIRIANELLI V. R.; VALENTE, J. G. Tendência da mortalidade por câncer nas capitais e interior do Brasil entre 1980 e 2006. **Revista de Saúde Pública**, v 45, n. 6, p. 1009-1018. 2011.

TAN, C.; CHEN, H.; WU, T. Classification models for detection of lung cancer based on nine element distribution of urine samples **Biological Trace Element Research**, v. 142, p. 18-28, 2011.

TARTARI, R. F.; BUSNELLO, F. M.; NUNES, C. H. A. Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em um Ambulatório Especializado em Quimioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 56, n. 1, p. 43-50. 2010.

TRAMM, R.; McCARTHY, A. L.; YATES, P. Dietary modification for women after breast cancer treatment: a narrative review. **European Journal of Cancer Care**, v. 20, p. 294-304, Jan., 2011.

VERDE, S. M. L.; SÃO PEDRO, B. M. O.; MOURÃO NETO, M.; DAMASCENO, N. R. T. Aversão alimentar adquirida e qualidade de vida em mulheres com neoplasia mamária. **Revista de Nutrição**. Campinas, v. 22, n. 6, p.795-807, nov./dez., 2009.

VIEIRA, F. G. K.; PIETRO, P. F. Di; BOAVENTURA, B. C. B.; AMBROSI, C.; ROCKENBACH, G.; FAUSTO, M. A.; CRIPPA, C. G.; DA SILVA, E. L. Factors associated with oxidative stress in women with breast cancer. **Nutricion Hospitalaria**. v. 26, n. 3, p. 528-536, 2011.

VIJAYALAKSHMI, K.; MAHALAKSHMI, P.; PRIYA, V. Levels of Lipids, Lipoproteins and Status of Antioxidative Defense System in Breast Cancer Patients. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**. v. 39, p. 11-17, Jul., 2006.

WAITZBERG, A. F. L.; BRENTANI, M. M. Nutrição e Câncer de Mama. In: WAITZBERG, D. L. **Dieta, Nutrição e Câncer**. São Paulo: Atheneu, 2006. cap 25; p. 224- 230.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry**, WHO technical report, series 854. Geneva: WHO; 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the total epidemic.** Report of a WHO Consultation Group. Geneva: WHO; 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic.** Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO; 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: WHO, p. 256. **WHO Obesity Technical Report Series**, n. 284, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Cancer.** Disponível em: <http://www.who.int/cancer/en/>. Acesso em: 28 fev. 2012.

## ANEXO A

### Formulário de avaliação nutricional

#### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Contato: \_\_\_\_\_

Nome da paciente: \_\_\_\_\_

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

Estado civil: \_\_\_\_\_ Filhos: ( ) Não ( ) Sim Quantos: \_\_\_\_\_

Nível de Escolaridade (anos de estudo): ( )  $\leq$  8 anos ( ) 9 – 11 anos ( )  $\geq$  12 anos

#### DADOS CLÍNICOS

Diagnóstico: \_\_\_\_\_ Estadiamento: \_\_\_\_\_

Tratamento atual: ( ) Quimioterapia ( ) Radioterapia ( ) Hormonioterapia ( ) Outro \_\_\_\_\_

Condição ginecológica: ( ) Pré-menopausada ( ) Menopausada ( ) Pós-menopausada

Cirurgias: \_\_\_\_\_ Medicação: \_\_\_\_\_

Comorbidades: ( ) DM ( ) HAS ( ) DCV ( ) Dislipidemia ( ) Outras \_\_\_\_\_

Estilo de vida: ( ) Tabagista ( ) Etilista ( ) Sedentária ( ) Atividade física \_\_\_\_\_

Sintomas: ( ) Náuseas ( ) Vômitos ( ) Constipação ( ) Diarreia ( ) Outro: \_\_\_\_\_

#### DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso atual: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Altura<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Diagnóstico Nutricional: \_\_\_\_\_

Dobras cutâneas:

PCT: \_\_\_\_\_ PCAbd: \_\_\_\_\_ PCS ilíaca: \_\_\_\_\_ PCcoxa: \_\_\_\_\_

% de GC: \_\_\_\_\_

Circunferências: CC: \_\_\_\_\_ CQ: \_\_\_\_\_

Razão cintura-quadril: \_\_\_\_\_

## ANEXO B

### Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará



**Governo do Estado do Ceará**  
**Fundação Universidade Estadual do Ceará**  
**Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UECE**  
 Av. Paranjana, 1700 - Campus do Itaperi  
 CEP 60.740-000 - Fortaleza-Ce  
 Fone: (085) 3101.9890 - E-mail: cep@uece.br



Fortaleza (CE), 15 de setembro de 2011

#### IDENTIFICAÇÃO

**Título:** “Perfil de minerais em pacientes oncológicos”.

**Processo:** Nº 11223873-4

**FR:** 453439.

**Pesquisador:** Daniel Cordeiro Gurgel

**Instituição responsável:** UECE – Curso de Nutrição

**Área temática:** Grupo I

#### RESUMO

O projeto tem como objetivo geral: avaliar os níveis de minerais em pacientes portadores de câncer e como objetivos específicos: avaliar o estado nutricional e determinar o gasto energético total dos participantes; correlacionar as alterações no peso e na ingestão alimentar; correlacionar os sintomas gastrointestinais mais frequentes e os níveis dos minerais estudados; e comparar os níveis de selênio, zinco, cobre e ferro em indivíduos saudáveis e oncológicos. Este estudo será de caráter descritivo e terá abordagem quantitativa. A amostra será composta por 80 pacientes, do sexo masculino e feminino, que estejam realizando tratamento oncológico no Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO), no período de outubro de 2011 a outubro de 2012. Tais pacientes devem possuir o diagnóstico de câncer, confirmados pelos laudos histopatológicos, e registrados nos arquivos da instituição. Tendo como base os prontuários e os laudos histopatológicos, as variáveis estudadas serão: sexo, idade, diagnóstico clínico, sintomatologia e localização anatômica do tumor e variáveis antropométricas (peso, altura, circunferência do braço e prega cutânea tricipital). A seleção dos participantes será feita no ambulatório, recepções e casa de apoio do CRIO através da adesão espontânea dos pacientes devidamente cadastrados e atendidos pela instituição, após explicações sobre os objetivos da pesquisa e como serão coletadas as amostras. Serão incluídos no estudo todos os participantes acima de 19 anos, diagnosticados com câncer, confirmados pelo laudo histopatológico, que estejam em tratamento clínico e que não apresentem comorbidades, tais como diabetes mellitus, síndrome da imunodeficiência adquirida, artrite reumatóide, tireoidepatias e hepatopatias. Serão utilizadas amostras de indivíduos saudáveis, do sexo masculino e feminino, em número igual ao de participantes do estudo. Será realizada a antropometria por meio de métodos convencionais, com auxílio de um estadiômetro (Sanny) e uma balança antropométrica digital (Filizola). Para aferição da altura, o paciente deve estar em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos a lateral do corpo, com a cabeça ereta e os olhos fixos à frente, na linha do horizonte. Para aferição do peso, o paciente se posicionará em pé, no centro da balança com o peso corporal igualmente distribuído entre os pés e com roupas leves. Para obtenção da prega cutânea tricipital será medida na direção vertical, na face posterior do braço não-dominante, paralelamente ao eixo longitudinal, no ponto médio entre a borda súpero-lateral do acrômio e o olécrano, deve-se segurar com o polegar e o indicador, 1 cm acima do ponto médio, colocar as hastes do adipômetro perpendiculares à dobra e soltar a pressão das hastes lentamente. A circunferência do braço será obtida a partir do ponto médio citado anteriormente. Serão obtidas amostras de 10 ml de sangue coletado por punção venosa de sangue periférico de todos os indivíduos em jejum de 12 horas, sempre em torno das 7h da manhã. As amostras de cabelo devem ter entre 3 a 5 cm, pesar cerca de 3g, sendo retiradas da região occipital, a 0,5 cm do couro cabeludo com uma tesoura teflon/tesoura de plástico. Serão coletadas amostras de urina referentes a primeira micção da manhã. Todas as amostras serão armazenadas em frascos de polietileno a -18°C. Para estimativa do gasto energético será utilizada a equação de Harris & Benedict e Ireton-Jones. A análise estatística dos resultados será realizada utilizando o Microsoft Office Excel e SPSS (versão 13). O orçamento importa em R\$ 8.846,35, com previsão de ser financiado, em parte, pelo pesquisador e pelo CRIO. O TCLE para os sujeitos está adequado ao projeto. A folha de rosto classifica apropriadamente a pesquisa como diagnóstica.

#### PARECER

O projeto está bem estruturado e é relevante, havendo retorno para o sujeito e a comunidade. O projeto atende aos ditames da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – CNS e, portanto, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UECE.

O relatório final deverá ser apresentado ao CEP.

Prof.ª Dra. Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro  
 Coordenadora do CEP/UECE



## ANEXO C

### Aprovação da Plataforma Brasil

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ - UECE

#### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** NÍVEIS SÉRICOS DE ESTRESSE OXIDATIVO, LIPOPROTEÍNAS, MINERAIS E PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

**Área Temática:**

**Pesquisador:** Fernanda Maria Machado Maia

**Versão:** 1

**Instituição:** FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ ((FUNECE ))

**CAAE:** 04121512.5.0000.5534

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 77167

**Data da Relatoria:** 30/07/2012

#### Apresentação do Projeto:

O câncer caracteriza-se pelo acúmulo progressivo de mutações genéticas nas células, causando alterações nas funções responsáveis pela manutenção da homeostasia celular. O câncer apresenta algumas peculiaridades referentes à doença, tipo de tratamento utilizado e estado nutricional dos pacientes acometidos e alterações bioquímicas. O objetivo da pesquisa será de avaliar a associação entre o estado nutricional, ingestão alimentar, estresse oxidativo, perfil lipídico e mineral de pacientes com câncer. Serão avaliados 300 indivíduos com câncer, adultos de ambos os sexos. A avaliação do estado nutricional será realizada através da determinação do índice de massa corporal, avaliação subjetiva global e do percentual de gordura corporal; o padrão alimentar será determinado pela aplicação de no mínimo dois recordatórios de 24h; o perfil lipídico, por meio da dosagem de lipoproteínas plasmáticas através de kits enzimáticos; os minerais como ferro, zinco e cobre, serão determinados por fluorescência de raios X por reflexão total com radiação síncrotron (SR-TXRF); o estresse oxidativo será determinado pelas espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico. Espera-se com essa pesquisa traçar um perfil bioquímico e nutricional de pacientes com câncer. Além disso, se for encontrado inadequações de estado nutricional, perfil lipídico e estresse oxidativo, será elaborado um plano alimentar que possa contribuir para a melhoria desses pacientes nestes aspectos. A amostra será constituída de pacientes portadores de câncer em tratamento oncológico encaminhados para o Ambulatório de Nutrição de uma clínica de especializada em tratamento oncológico no município de Fortaleza, Ceará. Na avaliação nutricional do estado nutricional dos pacientes serão incluídos dados antropométricos como peso atual, peso habitual e altura, circunferência da cintura e dobras cutâneas. O peso atual será obtido no momento da avaliação e a altura será aferida no estadiômetro acoplado à balança. O peso habitual será obtido de acordo com o peso referido pelo paciente. As dobras cutâneas serão aferidas com adipômetro científico da marca Lange® e as medições serão realizadas em triplicata; Os dados de avaliação do estado nutricional também serão coletados através da aplicação de um formulário de avaliação subjetiva global ASG-PPP). Serão aferidas as dobra cutânea tricipital (DCT); dobra cutânea supraíliaca (DCSI), (DCAb), e dobra cutânea da coxa (DCC). Além da circunferência da cintura e do quadril a fim de mensurar a adiposidade abdominal presente nestes pacientes e através da razão cintura/quadril. O percentual de gordura corporal será analisado de acordo com Jackson, Pollock (1985). Para avaliação do consumo alimentar será aplicado questionário contendo o recordatório de 24 horas de 3 dias, preferências e aversões alimentares. Uma coleta de sangue das pacientes será agendada em momento posterior ao da avaliação nutricional. O paciente será orientado pela pesquisadora a realizar jejum de 12 horas e a amostra será colhida no dia previamente marcado. Será colhido 10mL de sangue por auxiliar de enfermagem habilitada para o procedimento e estocado até preparo das amostras para análise. Os ensaios serão realizados no Laboratório de Nutrição Funcional da UECE. Serão analisadas as concentrações plasmáticas de lipoproteínas (colesterol total, HDL-colesterol e LDL-colesterol), dos níveis plasmáticos de triacilgliceróis e do nível de estresse oxidativo (peroxidação lipídica). Para determinação do estresse oxidativo serão dosadas as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico. As determinações de ferro, cobre e zinco também serão determinadas por fluorescência de raios X por reflexão total com radiação síncrotron (SR-TXRF). Serão incluídos na pesquisa os pacientes com diagnóstico de câncer de mama, próstata e de cólon e reto que estejam realizando ou concluído tratamento oncológico, com idade maior de 19 anos. Serão excluídos pacientes com outros tipos de câncer e com idade inferior a 19 anos. Avaliação do estado nutricional Para classificação dos pacientes adultos segundo o estado nutricional, será utilizado o índice de massa corpora IMC e será adotada a classificação para adultos da Organização Mundial de Saúde



(WHO, 1998). A interpretação do percentual de gordura será de acordo a classificação descrita no por Lee e Nieman (1996). O risco metabólico associado à razão cintura/quadril será avaliado pelo ponto de corte  $>0,85$  (ANDRADE et al., 2005). Avaliação do consumo alimentar Os recordatórios serão avaliados através do software de avaliação nutricional Dietwin Professional 2008® e serão utilizadas as tabelas de medidas caseiras para auxiliar na avaliação das porções, além de serem disponibilizadas informações de rótulos de alimentos. Em seguida será calculado o consumo médio do valor calórico, macronutrientes e adequação de micronutrientes segundo as Dietary Recommended Intake<sub>z</sub> (DRI) (OTTEN et al., 2006). Os dados serão apresentados em gráficos e tabelas. Os resultados de colesterol total, do HDL-colesterol, dos triacilgliceróis e LDL-colesterol serão comparados aos valores de referência. A determinação da peroxidação lipídica será baseada nas espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e os resultados serão calculados de acordo com uma curva padrão feita com malondialdeído a 4  $\mu$ M. Médias e desvios padrão dos dados serão calculados. O valor de p 0,05 será definido como estatisticamente significativo. A correlação entre os pares de elementos será analisada utilizando correlação de Pearson. Posteriormente, as variáveis serão agrupadas e analisadas.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

Fazer associação entre o estado nutricional, estresse oxidativo e perfil lipídico e mineral de pacientes com câncer de próstata, mama e cólon e reto

##### **Objetivo Secundário:**

Avaliar o estado nutricional dos pacientes com câncer; Identificar a presença de estresse oxidativo; Determinar as lipoproteínas séricas dos pacientes; Identificar os níveis séricos de minerais dos pacientes Analisar a ingestão de nutrientes antioxidantes

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Como riscos tem-se o desconforto da retirada de sangue, mas será realizada por um profissional de enfermagem devidamente treinada e apta a contornar um possível dano. Os métodos de coleta dos outros dados serão não invasivos como medidas de peso, altura, dobras cutâneas, circunferência da cintura e dados de ingestão alimentar através de questionário. Também serão garantidas a confidencialidade dos dados e a utilização das informações apenas para fins descritos neste projeto.

##### **Benefícios:**

Como benefícios, os participantes receberão um plano alimentar, bem como, os resultados dos exames de lipídios séricos e do estado nutricional.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto está bem estruturado, tem valor científico e é relevante e dará suporte a uma dissertação de mestrado.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Estão incluídos o termo de anuência da CRIO, o TCLE elaborado em forma de convite, com esclarecimentos e respeitando os aspectos éticos, e a Folha de Rosto que está preenchida adequadamente. O cronograma está adequado.

#### **Recomendações:**

Rever o cronograma para a coleta de dados, respeitando a emissão do parecer do CEP.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O protocolo de pesquisa está adequado, é relevante, traz retorno aos sujeitos da pesquisa e respeita os preceitos éticos da Resolução 196/96 do CNS.

**Situação do Parecer:**

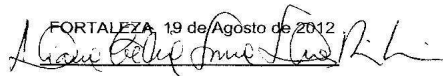
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O protocolo de pesquisa foi aprovado na reunião ordinária de 30 de julho de 2012, respeita as recomendações éticas da pesquisa que envolve seres humanos.  
Após o término da pesquisa relatório deverá ser enviado ao CEP.

FORTALEZA, 19 de Agosto de 2012  


Assinado por:  
DIANA CÉLIA SOUSA NUNES PINHEIRO

Profa. Dra. Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro  
Coordenadora do CEP/UECE

## APÊNDICE A

### Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado a participar da pesquisa, cujo título é: Níveis de Estresse Oxidativo, Lipoproteínas, Minerais e Perfil Nutricional de Mulheres com Câncer de Mama. Essa pesquisa é vinculada ao curso de Mestrado Acadêmico em Nutrição e Saúde da Universidade Estadual do Ceará (UECE). O estudo tem por finalidade avaliar a associação do estresse oxidativo, lipoproteínas, minerais e perfil nutricional de pacientes com câncer de mama. Assim, gostaríamos que a senhora respondesse a algumas perguntas e permitisse que sejam feitas algumas medidas físicas, como peso, altura, dobras cutâneas, circunferências corporais e coleta de amostra de sangue. Informamos que a pesquisa pode trazer um desconforto relacionado à coleta de 12mL de sangue e que sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição. As informações obtidas através dessa pesquisa serão mantidas em segredo sem tornar possível a sua identificação. Os dados poderão ser divulgados e/ou publicados no meio científico e servirão para embasar o planejamento de ações que possam beneficiar o estado nutricional dos pacientes portadores de doenças crônicas. Além disso, cada participante receberá o seu diagnóstico nutricional. Qualquer dúvida contatar a orientadora da pesquisa, Professora Dra. Fernanda Maria Machado Maia (085) 8898.4112 / fernandamm3@yahoo.com.br ou o Comitê de Ética em Pesquisa da UECE, (085) 3101.9890, onde a pesquisa está arquivada sob o processo nº 10726934 1 e nº 77167 de 30/07/2012.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do participante da pesquisa: \_\_\_\_\_

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante da pesquisa

