



MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR NA TOXICIDADE
HEMATOLÓGICA E NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES
PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA SOB REGIME
QUIMIOTERÁPICO ADJUVANTE**

SANDRA MARIA ROSA DE AGUIAR

GOIÂNIA
2008



MESTRADO EM CIÊNCIAS
AMBIENTAIS E SAÚDE

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE

**IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR NA TOXICIDADE
HEMATOLÓGICA E NA QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES
PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA SOB REGIME
QUIMIOTERÁPICO ADJUVANTE**

SANDRA MARIA ROSA DE AGUIAR

Orientadora: Prof^a. Dra. Nusa de Almeida Silveira
Co-orientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Jr.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

GOIÂNIA
2008

A282i Aguiar, Sandra Maria Rosa de.

Impacto da suplementação alimentar na toxicidade hematológica e na qualidade de vida de mulheres portadoras de câncer de mama sob regime quimioterápico adjuvante / Sandra Maria Rosa de Aguiar. – 2008.

98 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Goiás, Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, 2008.

“Orientadora: Prof^a. Dra. Nusa de Almeida Silveira”.

“Co-orientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Jr.”.

1. Mama – câncer – suplementação alimentar – impacto. 2. Toxicidade hematológica – suplementação alimentar – mulher – tratamento quimioterápico. 3. Mulher – câncer de mama. 4. Quimioterapia – mulher – câncer de mama. I. Título.

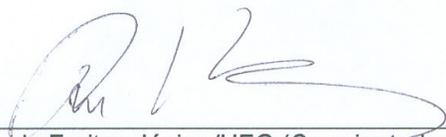
CDU: 618.19-006-055.2:615.28:613.2(043.3)



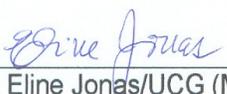
DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE
DEFENDIDA EM 09 DE ABRIL DE 2008 E CONSIDERADA aprovada
PELA BANCA EXAMINADORA:

1) 

Dra. Nusa de Almeida Silveira/UCG (Presidente)

2) 

Dr. Ruffo de Freitas Júnior /UFG (Co-orientador)

3) 

Dra. Eline Jonas/UCG (Membro)

4) 

Dra. Mara Reis Silva/UFG (Membro)

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha mãe que para mim simboliza tudo que um amor incondicional pode ser e fazer.

AGRADECIMENTOS

À orientadora Prof^a Dr^a Nusa de Almeida Silveira pelo acolhimento e pelo alto grau de profissionalismo e responsabilidade demonstrados.

Ao Dr. Ruffo de Freitas Júnior pela boa vontade e exemplo de amor à pesquisa.

Aos professores do MCAS, especialmente à prof^a Dr^a Eline Jonas pela forma que interpretou e se posicionou diante deste trabalho para enriquecê-lo e torná-lo útil futuramente.

Aos funcionários do MCAS pela colaboração, especialmente ao Carlos pela boa vontade constante em disponibilizar seus préstimos a todos os alunos.

Às minhas irmãs e ao meu irmão, grandes incentivadores.

À diretoria do Hemolabor, em especial ao Dr. Augusto, amigo de uma cordialidade sem igual que além de disponibilizar o serviço de quimioterapia desta instituição, muito auxiliou no incentivo e encaminhamento de suas pacientes para esta pesquisa além dos esclarecimentos em oncologia e troca de idéias no decorrer do trabalho.

À Enfermeira Idelma pela intensa colaboração e boa vontade com que sempre me auxiliou no ambulatório de quimioterapia do Hemolabor.

Ao Dr. Juan pelo apoio e encaminhamento de suas pacientes para a pesquisa.

À Josetti Parada pelas sugestões e auxílio na confecção deste trabalho.

À Support que forneceu as dietas que foram a base da suplementação neste estudo e à colega e amiga Raquel que foi a intermediária neste processo.

A todas as mulheres do grupo de estudo, pela colaboração e por representarem lições vivas de paciência, superação e esperança mesmo diante de um quadro no mínimo incômodo que envolve o tratamento do câncer de mama.

RESUMO

O tratamento quimioterápico adjuvante está associado à neutropenia com complicações das defesas orgânicas, alterações no estado nutricional e impacto negativo na qualidade de vida, comprometendo os aspectos físico, emocional e social de portadoras de câncer. Ensaio clínico não controlado, do tipo antes e depois, este trabalho é uma primeira aproximação na análise do impacto da suplementação alimentar com nutrientes imunomoduladores sobre o perfil hematológico de pacientes com neoplasia mamária, submetidas à quimioterapia adjuvante. Foi realizado no HEMOLABOR, centro especializado em oncologia e hematologia, em Goiânia, Goiás, no período compreendido entre os meses de novembro de 2007 a janeiro de 2008. A oferta do suplemento dietético foi feita antes de um ciclo de quimioterapia, nas formulações: FAC (combinação de fluorouracil, adriplastina e ciclofosfamida) e CMF (Combinação de ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil). Participaram do estudo pacientes com idade entre 18 e 62 anos, pré ou pós-menopausadas e com índice de Karnofsky igual ou maior que 70. Foram excluídas aquelas que apresentaram neoplasia associada, afecção crônica transmissível (HIV) ou não transmissível (diabetes, insuficiência hepática ou renal), problemas neurológicos ou psiquiátricos. A inclusão dos casos foi independente do número de ciclos quimioterápicos já realizados e foi feita na medida dos agendamentos da instituição. Desenhou-se o perfil sócio-econômico, cultural e clínico das pacientes, utilizando-se o questionário WHOQOL-*bref*(OMS), a partir da análise de seus prontuários e de entrevista orientada. As questões foram respondidas de forma a estratificar o peso da doença sobre a qualidade de vida na opinião da própria paciente. O suplemento alimentar utilizado é descrito como fórmula enteral para suplementação oral, nutricionalmente completa, própria para situações metabólicas especiais; enriquecida com nutrientes imunomoduladores (arginina, glutamina, nucleotídeos, ácidos graxos ômega 3). Foi ingerido durante a semana que antecedeu um novo ciclo de quimioterapia. O perfil hematológico foi desenhado a partir dos resultados de hemograma completo avaliado em três momentos: um ciclo prévio à suplementação alimentar; um ciclo que incluiu a oferta do suplemento alimentar e um terceiro ciclo posterior à suplementação. A diferença entre estes perfis hematológicos foi utilizada como indicador do impacto da suplementação alimentar sobre o estado imunológico da paciente, de acordo com a padronização da Organização Mundial de Saúde, na análise da toxicidade hematológica. Os resultados mostraram uma recuperação de leucócitos totais e, em particular, de neutrófilos, após a ingestão do suplemento. Não se presente associação entre aumento ou redução nos níveis celulares do hemograma e as variáveis idade, índice de Karnofsky, regime de quimioterapia e nem mesmo com a qualidade de vida, quando examinada de forma global. Os dados parecem indicar também que os ganhos são menores quando o estadiamento da doença está mais avançado e induz ao pensamento de que o saldo positivo nos indicadores hematológicos possa representar um ganho em função do suporte nutricional utilizado.

Palavras-chave: Câncer de mama; quimioterapia; toxicidade hematológica; suplementação alimentar; imunonutrientes.

ABSTRACT

The chemotherapeutic adjuvant treatment is associated to neutropenia, complications of organic defense, alterations in the nutritional status, and negative impact on quality of life, which compromises the physical, emotional, and social aspects of cancer patients. Not controlled clinical trial, the type before and after, this work is a first attempt to analyze the impact of food supplementation with immunomodulatory nutrients on the hematological profile of patients with breast neoplasia submitted to chemotherapeutic adjuvant treatment. This research was carried out in HEMOLABOR, an oncology/hematology center in Goiânia, state of Goiás, from November 2007 to January 2008. The dietary supplement was offered before a chemotherapy cycle, using the following formulations: FAC (a combination of fluorouracil, adriablastin, and cyclofosfamide) and CMF (a combination of cyclofosfamide, metotrexate, and 5-fluorouracil). Pre- or post-menopause patients between 18 and 62 years old, presenting Karnofsky index ≥ 70 participated in the study. Patients presenting associated neoplasia, chronic transmittable (HIV) or non-transmittable diseases (diabetes, hepatic or renal insufficiency), neurologic or psychiatric problems were excluded. Case inclusion occurred regardless of the number of chemotherapy cycles already performed and according to the appointment scheduling of the institution. The sociodemographic, cultural, and clinic profile of the patients was designed using the *WHOQOL-bref(WHO)* questionnaire, based on the analysis of their medical records and oriented interview. The questions were answered aiming at stratifying the importance of the disease on quality of life according to the patient's opinion. The food supplement used is described as an enteral formula for oral supplementation, nutritionally complete, adequate for special metabolic situations, enriched with immunomodulatory nutrients (arginine, glutamin, nucleotids, omega-3 fatty acids), which was consumed during the week preceding a new chemotherapy cycle. The hematological profile was designed based on the results of complete blood counts evaluated at three different moments: one cycle before the food supplement intake, one cycle including the offer of the food supplement, and one cycle after the food supplement intake. The difference among these hematological profiles was used as an indicator of food supplementation impact on the patient's immune status according to the standard of the World Health Organization, in the analysis of hematological toxicity. The results showed recovery of total white blood cells and, specially, of neutrophils after the food supplement intake. An association between the increase or decrease of cellular levels in the complete blood counts and the variables age, Karnofsky index, chemotherapy regime, and quality of life as a whole was not perceived. The data presumably indicate that the gain is lower when the disease staging is more advanced and induces the thought that the positive balance of hematological indicators may represent gain as a function of the nutritional support used.

Key words: Breast cancer; chemotherapy; hematological toxicity; food supplementation; immunomodulatory nutrients.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iv
AGRADECIMENTOS	v
RESUMO.....	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xii
1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1. Informações epidemiológicas	17
2.2. Fisiopatologia e Estadiamento do Câncer de Mama	20
2.3. Aspectos terapêuticos	23
2.4. Qualidade de vida e aspectos sócio-psicológicos.	29
2.5. Inter-relações entre Nutrição, Imunidade e Câncer	33
2.6. Nutrição Enteral Imunomoduladora.....	38
2.6.1. Nutrientes imunomoduladores mais utilizados	40
2.6.1.1. Glutamina	40
2.6.1.2. Arginina	41
2.6.1.3. Ácidos Graxos Poliinsaturados.....	42
2.6.1.4. Nucleotídeos	44
2.7. Nutrição enteral e integridade da mucosa gastrintestinal (GI).....	45

3. OBJETIVOS	47
3.1. Objetivo geral	47
3.2. Objetivos específicos	47
4. METODOLOGIA.....	48
4.1. Delineamento e população do estudo	48
4.2. Local e seleção do grupo de estudo.....	48
4.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	49
4.4. O estudo.....	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	56
6. CONCLUSÕES	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS	89

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Fluxograma dos exames hematológicos e da suplementação alimentar entre ciclos quimioterápicos.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Domínios e Facetas do WHOQOL , 1998. Versão em Português.

TABELA 2. Toxicidades hematológicas em quimioterapia segundo padronização da OMS.

TABELA 3. Distribuição das pacientes de acordo com o índice de Karnofsk.

TABELA 4. Perfil sócio-cultural das pacientes.

TABELA 5. Distribuição dos resultados obtidos através do questionário WHOQOL-*bref* no intervalo entre dois ciclos de quimioterapia.

TABELA 6. Valores da Mediana do número de células hematológicas por mm^3 nos exames I, II e III.

TABELA 7. Distribuição percentual de pacientes segundo grau de toxicidade em ciclo anterior à suplementação nutricional.

TABELA 8. Distribuição percentual de pacientes segundo graus de toxicidades entre os ciclos em que houve suplementação nutricional.

TABELA 9. Distribuição percentual de pacientes segundo graus de toxicidades em ciclo posterior à suplementação nutricional.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CMF: ciclofostamida, metotrexate e 5-fluoracil

CMLA: câncer de mama localmente avançado

DHA: ácido graxo docosahexaenóico

DNA ou ADN: Desoxiribonucleic acid ou ácido desoxiribonucleico

EMTN: Equipes Multiprofissionais de Terapia Nutricional

EORTC QLC 30: European Organization for research on treatment of cancer
Quality life questionnaire

EPA: ácido graxo eicosapentaenóico

FAC: 5-fluoracil, adriplastina, ciclofosfamida

GI: mucosa gastrintestinal

GLOBOCAN: Global Cancer Control

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale

HIV: vírus da Imunodeficiência adquirida

IDR: Ingestão diária recomendada ()

IFN- γ : interferon gama

IgA: imunoglobulina A

IL-1: interleucina um

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LT: leucotrienos

MO: medula óssea

mOsm/l: miliosmóis por litro

MS: Ministério da Saúde

NK: células *natural killer*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PG: prostaglandinas

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

RNA ou ARN: Ribonucleic acid ou ácido ribonucleico

SUS: Sistema Único de Saúde

TN: Terapia Nutricional

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

TNM: tamanho do tumor, linfonodos regionais e metástases à distância.

TX: tromboxano

WHOQOL: World Health Organization Quality of Life

ω -3: ômega 3

ω -6: ômega 6

ω -9: ômega 9

1. INTRODUÇÃO

O câncer representa importante causa de mortalidade e morbidade mundial. O Brasil passou por um acelerado processo de industrialização–urbanização que teve profundo impacto na dinâmica populacional, cultural e sanitária do país. Mudanças de estilos de vida da população refletiram-se no quadro sanitário do país em um grande aumento da prevalência de doenças e agravos não transmissíveis (DANT), entre as quais se destacam os cânceres. (Brasil, 2004).

No Brasil, o câncer de mama figura como o mais freqüente tipo de neoplasia em incidência e mortalidade, entre mulheres. Justifica-se, portanto, a realização de pesquisas acerca de sua epidemiologia, fatores de risco, etiologia, métodos diagnósticos e, especialmente sobre os fatores protetores e a abordagem terapêutica (Brasil, 2003).

O câncer de mama é uma doença cuja etiologia e prognóstico são muito variáveis e as interações entre fatores genéticos e ambientais parecem exercer um peso importante tanto em relação ao risco quanto na evolução dos casos (Moura - Gallo, 2004).

A compreensão dos mecanismos básicos envolvidos no crescimento tumoral é importante para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, especialmente para as formas mais avançadas da doença para as quais as opções atuais têm impacto limitado na sua progressão e cuja seqüência de eventos envolve uma série de interações entre células tumorais, imunes e endoteliais, em processos tão diversos quanto angiogênese, invasão e evasão imune (Torrezini . & Athanazio, 2008).

O desenvolvimento do câncer pode ser visto, esquematicamente, como um processo seqüencial consistindo de três etapas distintas: a iniciação, a promoção e a progressão (Gomes-Carneiro, 1997). O foco do presente estudo está centrado nesta última etapa, a progressão, onde o tumor já está instalado.

Em pacientes portadores de câncer é comum a ocorrência de comprometimento do sistema imune, associado ao efeito do próprio tumor e à intervenção (cirurgia, quimioterapia e radioterapia). Este sistema se ativa em estados mórbidos, como no câncer, permitindo a produção de citocinas pró-inflamatórias. Para que isto ocorra com reação orgânica de equilíbrio, há necessidade de células imunologicamente competentes que se diferem pela reatividade específica contra antígeno ou determinante antigênico (Loss, 1999; Duarte, 2003).

O tipo de tratamento em curso aqui estudado foi a quimioterapia cuja toxicidade pode ser fator limitante de sua própria continuidade e afetar a qualidade de vida. Na vigência desse quadro, se faz necessário um tratamento intensivo de suporte nutricional.

Nutrientes com propriedades imunomodulatórias, dentre os quais se destacam glutamina, arginina, ácidos graxos ômega 3 e nucleotídeos são utilizados com o intuito de melhorar a resposta imunológica e reduzir a frequência de infecções (Novaes, 1998; Berrigo, 1999; Waitzberg, 2001).

O presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto da ingestão de suplemento nutricional imunomodulador sobre o perfil hematológico de pacientes portadoras de câncer de mama após quimioterapia adjuvante, como estratégia de reforço na recuperação dos índices hematológicos, com enfoque na série branca e manutenção da melhor qualidade de vida.

Quanto ao método de suporte selecionado, a nutrição enteral por meio de suplemento oral foi escolhida em função da situação que comumente envolve pacientes em tratamento quimioterápico, sob risco de agravo de suas funções orgânicas com maior suscetibilidade do sistema imune pelas toxicidades das drogas que ainda levam à aversão alimentar.

A qualidade de vida passa ao âmbito da saúde quando se considera que a doença e as intervenções realizadas pelos profissionais geram alterações na vida do paciente, influenciam na perspectiva de sobrevivência e geram subsídios para o desenvolvimento de políticas de saúde que estructure ações para o seu controle. (Fleck *et al.*, 2000). Para analisar a qualidade de vida, envolvendo aspectos de entendimento da própria paciente: físico, psicológico, social e ambiental foi utilizado um instrumento quantitativo, desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) denominado World Health Organization Quality of Life, simplificado para o WHOQOL**brief**.

Pacientes em tratamento antineoplásico necessitam de suporte nutricional intensivo, face as injúrias orgânicas que envolvem este quadro, como estratégia de melhora das opções de terapêutica e aprimoramento da qualidade de vida.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Informações epidemiológicas

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) informam que o câncer mata cerca de cinco milhões de pessoas a cada ano e é a segunda causa de morte por doença na maioria dos países. Alerta para uma possível duplicação desses números nos próximos 20 anos, se não forem tomadas medidas de prevenção e controle (Cuppari, 2005).

Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13% de todas as mortes. Os principais tipos de câncer com maior mortalidade foram: de pulmão (1,3 milhão); de estômago (cerca de 1 milhão); de fígado (662 mil); de cólon (655 mil) e de mama (502 mil). Do total de óbitos por câncer ocorridos em 2005, mais de 70% ocorreram em países de média ou baixa renda (WHO, 2006). Estima-se que, em 2020, o número de casos novos anuais seja da ordem de 15 milhões, sendo que cerca de 60% desses novos casos ocorrerão em países em desenvolvimento (Brasil, 2007).

No Brasil a mortalidade por neoplasias vem aumentando ao longo dos anos o que pode ser explicado através dos processos de transição demográfica, epidemiológica e nutricional (Neves *et al.*, 2005).

Entre os diferentes tipos de neoplasia, o câncer de mama representa, mundialmente, a segunda forma mais comum de câncer com estimativa anual de 1,15 milhões de novos casos e mais de 400 mil mortes (GLOBOCAN, 2002), emergindo como uma doença de importância cada vez maior em todas as partes

do mundo, por sua freqüência elevada e pela dimensão do problema, enfatizando a situação atual de morbidade e mortalidade da doença (Brasil, 2003).

No período de 1979 a 1998, as taxas de mortalidade por câncer de mama e de colo de útero apresentaram um aumento percentual de 68% e 29%, respectivamente. Isto mostra o crescente aumento da exposição a fatores de risco de câncer de mama, devido ao acentuado processo de urbanização da população brasileira. Tal urbanização se traduz no aumento do consumo de alimentos industrializados, redução da atividade física e mudanças no comportamento reprodutivo (nuliparidade e idade avançada na primeira gestação), além da precariedade dos serviços de saúde (IBrasil, 2001).

As neoplasias malignas da mama feminina, segundo dados do INCA para 2005, ocupam o segundo lugar entre os cânceres de maior incidência no Brasil. Estimativas atuais predizem o desenvolvimento de câncer de mama ao longo da vida para uma em cada oito mulheres.

Estudos epidemiológicos e pesquisas básicas têm identificado várias condições e interações que predispõem mulheres ao câncer de mama: idade, parentes em primeiro grau com câncer de mama, menarca precoce, menopausa tardia, exposição a hormônios sexuais femininos, hiperplasia, nuliparidade, alteração no gene BRCA e fatores ambientais como dieta e peso corpóreo (Giuliano, 1998; Winer *et al.*, 2001; GLOBOCAN, 2002).

A dieta contribui em cerca de 35% das mortes por câncer atribuídas a fatores ambientais, seguida pelo tabaco (30%) e outros, como condições e tipo de trabalho, álcool, poluição e aditivos alimentares (que contribuem com menos do que 5%). Acredita-se que uma dieta adequada poderia prevenir de três a quatro milhões de casos novos de cânceres a cada ano (Glanz , 1997).

A maior incidência e mortalidade do câncer de mama se concentram nos estados considerados economicamente mais desenvolvidos do Brasil, em especial nas regiões sul e sudeste. Em Goiás, a mortalidade por câncer ocupa o terceiro lugar, responsável por 10% do total de mortes (Paulinelli *et al.*, 2003).

Em 2008, são esperados 231.860 novos casos de câncer para o sexo masculino, e 234.870 para o sexo feminino. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma (115 mil casos novos) venha a ser o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (49 mil), de mama feminina (49 mil), de pulmão (27 mil), de cólon e reto (27 mil), de estômago (22 mil) e de colo do útero (19 mil).

Em relação às regiões brasileiras, as estimativas de 2008 sobre Incidência do Câncer no Brasil projetam para a região centro-oeste, em 2008 e 2009, a incidência de cerca de 28.000 novos casos de câncer para cada ano, 6,1% do total de casos no país. Recairá sobre o centro-oeste a terceira maior taxa de incidência de câncer de próstata, pulmão e estômago, entre os homens e também a terceira maior taxa de incidência de câncer de mama e colo do útero nas mulheres (Brasil, 2007).

A distribuição dos casos novos de câncer segundo sua localização primária é bem heterogênea entre as regiões brasileiras. As regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentam as maiores taxas, enquanto as regiões Norte e Nordeste mostram as menores taxas. As taxas da região Centro-Oeste apresentam um padrão intermediário (Brasil, 2007).

2.2. Fisiopatologia e Estadiamento do Câncer de Mama

O processo de conversão de uma célula normal a um estado maligno é chamado carcinogênese e o agente que promove e induz esse processo denomina-se carcinogênico. Os fatores que predispõe a malignidade podem ser características genéticas ou fatores ambientais. Algumas pessoas são mais sensíveis a fatores ambientais que outras (Clementes, 1991).

O processo de carcinogênese é lento e passa por vários estágios: 1- Estágio de Iniciação: as células sofrem transformações pela interação de DNA com agentes cancerígenos. A célula atingida permanece num período variável de latência até que um agente promotor acabe ativando-a; 2. Estágio de Promoção: a célula é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual; 3. Estágio de progressão: ocorre à multiplicação descontrolada das células alteradas. Desenvolvimento de uma lesão pré-maligna para uma lesão maligna, mediada pelos fatores hereditários e/ou ambientais. Nesse estágio o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas (Clementes, 1991).

As células mamárias, localizadas nos ductos ou lóbulos, a cada mês, em determinado momento do ciclo menstrual, recebem estímulos, por meio de estrógenos e progesterona, para iniciar o crescimento celular e se preparar para os períodos de gestação e lactação. Entretanto, se não ocorrer fecundação, as células recebem novo sinal e voltam ao seu tamanho normal. Esse processo ocorre desde a menarca até o climatério e, e em algum momento, pode ocorrer um erro no processo de multiplicação celular devido ao crescimento rápido,

permanente e repetitivo da célula (Diaz & Conde Garcia, 2000; Lancheros *et al.*, 2004).

O câncer de mama pode se originar nos ductos de tamanho intermediário ou nos ductos terminais e nos lóbulos. Pode ser invasivo (carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobular infiltrante) ou *in loco* (Carcinoma ductal *in situ* ou carcinoma lobular *in situ*) (Giuliano, 1998).

O sintoma do câncer de mama palpável é o nódulo ou tumor no seio, acompanhado ou não de dor mamária. Podem surgir alterações na pele que recobre a mama, como abaulamentos ou retrações ou um aspecto semelhante à casca de uma laranja. Podem também surgir nódulos palpáveis na axila (Brasil, 2006).

De acordo com a *International Union Against Cancer* (UICC, 1998) a neoplasia de mama é classificada de acordo com tamanho do tumor (T), linfonodos regionais (N), metástases à distância (M), (TNM) e em estágios 0, I, II, III, IV. Esta nomenclatura é utilizada para comunicação entre investigadores e clínicos (Brasil, 2004) da seguinte forma:

1. Estágio 0: é o chamado carcinoma *in situ* que não se infiltrou pelos ductos ou lóbulos, sendo um câncer não invasivo.
2. Estágio I: o tumor é pequeno e não se espalhou pelos linfonodos.
3. Estágio IIa: qualquer das condições abaixo:
 - O tumor tem menos que 2 centímetros e infiltrou linfonodos axilares.
 - O tumor tem entre 2 e 5 centímetros, mas não atinge linfonodos axilares.

Não há evidência de tumor na mama, mas existe câncer nos linfonodos axilares;

4. Estágio IIb: qualquer das condições abaixo:

O tumor tem de 2 a 5 centímetros e atinge linfonodos axilares;

O tumor é maior que 5 centímetros, mas não atinge linfonodos axilares;

5. Estágio IIIa: qualquer das condições abaixo:

O tumor é menor que 5 centímetros, se espalhou pelos linfonodos axilares que estão aderidos uns aos outros ou a outras estruturas vizinhas;

O tumor é maior que 5 centímetros, atinge linfonodos axilares os quais podem ou não estar aderidos uns aos outros ou a outras estruturas vizinhas.

6. Estágio IIIb:

O tumor infiltra a parede torácica ou causa inchaço ou ulceração da mama é diagnosticado como câncer de mama inflamatório. Pode ou não ter se espalhado para os linfonodos axilares, mas não atinge outros órgãos do corpo.

7. Estágio IIIc:

Tumor de qualquer tamanho que não se espalhou para partes distantes, mas que atinge linfonodos acima e abaixo da clavícula ou para linfonodos dentro da mama ou abaixo do braço.

8. Estágio IV:

Tumor de qualquer tamanho que tenha se espalhado para outros locais do corpo como ossos, pulmões, fígado ou cérebro.

O diagnóstico precoce de câncer de mama é de fundamental importância para o tratamento e cura. Faz-se pela história clínica, pelo exame físico, testes de imagem e achados anátomo-patológicos. Mamografia e exame físico são responsáveis pela detecção de mais de 40% dos cânceres de mama em estágio

inicial e a combinação desses com a biópsia tem sido a melhor alternativa tanto para o diagnóstico, quanto para o tratamento (Giuliano, 1998; Netto *et al.*, 2002).

Nas últimas décadas, em função das mais avançadas formas de diagnóstico, maior número de casos de neoplasia mamária têm sido registrados nos estágios iniciais da doença (Bóer *et al.*, 2003).

Na grande maioria das instituições de câncer no Brasil, os estadiamentos III e IV chegam a corresponder a cerca de 60% dos diagnósticos iniciais. (Abreu e Koifman, 2002).

2.3. Aspectos terapêuticos

O tratamento do câncer é complexo e envolve o trabalho de diversos especialistas. A cada dia procuram-se formas de tratamento que sejam mais efetivas, menos mutilantes e, portanto, mais sociais (Lopes *et al.*, 2002; Oliveira & Angelis, 2003). Apesar dos mecanismos exatos serem desconhecidos, a nutrição pode influenciar o processo de carcinogênese em qualquer etapa, porém exercerá maiores influências nos períodos de iniciação ou promoção do câncer (Boring, 1994).

Entre as mortes por câncer atribuídas a fatores ambientais, a dieta contribui com cerca de 35%. Acredita-se que uma dieta adequada poderia prevenir de três a quatro milhões de casos novos de cânceres a cada ano: (Garófolo, *et al.* 2004).

Há várias evidências de que a alimentação tem um papel importante nos estágios de iniciação, promoção e propagação do câncer, com possibilidade de interferir nos cursos hormonais seqüenciais que o desenvolve, reparar o DNA do material genético, desativar substâncias químicas nocivas e enzimas que estimulam reações, encontrar e eliminar células mutantes, com atuação

antioxidante e inibitória do crescimento tumoral. (Rosenfeld et al, 2000; Garófolo, et al. 2004).

Tradicionalmente, cirurgia, radioterapia, hormonioterapia e quimioterapia, se constituem em arsenais terapêuticos disponíveis e, mais recentemente, imunoterapia com indícios de resultados promissores (Lopes et al., 2002).

A escolha do tratamento cirúrgico para neoplasia mamária é dependente da localização e tamanho do tumor, da análise da mamografia, tamanho da mama e da opção terapêutica da paciente (Netto & Oliveira, 2002).

A quimioterapia é o método que utiliza compostos quimioterápicos no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral (Brasil, 2006).

O primeiro quimioterápico antineoplásico foi desenvolvido a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Após a exposição de soldados a este agente, observou-se que eles desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. A partir da publicação, em 1946, dos estudos clínicos feitos com o gás mostarda e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, verificou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Atualmente, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica. Os avanços verificados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado consideravelmente a aplicação de outros tipos de tratamento de câncer e permitido maior número de curas (Brasil, 2006).

Aplicada em ciclos periódicos por via oral ou intravenosa, geralmente a sua administração não requer internação. A combinação de várias drogas quimioterápicas tem maior eficácia por promover maior resposta por dose administrada. (Bonassa, 2000).

A quimioterapia como tratamento anti-neoplásico sistêmico é classificada em três grandes setores: neoadjuvante, terapêutica e adjuvante (Chu & DeVita, 2001)

A quimioterapia pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia. De acordo com as suas finalidades, é classificada de acordo com o Instituto Nacional do Câncer, 2006 em:

- Curativa - quando é usada com o objetivo de se conseguir o controle completo do tumor, como nos casos de doença de Hodgkin, leucemias agudas, carcinomas de testículo, coriocarcinoma gestacional e outros tumores.
- Adjuvante - quando se segue à cirurgia curativa, tendo o objetivo de esterilizar células residuais locais ou circulantes, diminuindo a incidência de metástases à distância. Exemplo: quimioterapia adjuvante aplicada em caso de câncer de mama operado em estágio II
- Neoadjuvante ou prévia - quando indicada para se obter a redução parcial do tumor, visando permitir uma complementação terapêutica com a cirurgia e/ou radioterapia. Exemplo: quimioterapia pré-operatória aplicada em caso de sarcomas ósseos e de partes moles.

- Paliativa - não tem finalidade curativa. Usada com a finalidade de melhorar a qualidade da sobrevivência do paciente. É o caso da quimioterapia indicada para carcinoma indiferenciado de células pequenas do pulmão

O risco de recorrência do tumor é 23,5% menor nas pacientes que fazem uso da terapia anti-neoplásica e a morte nessas pacientes é 15,3% inferior em relação àquelas que não recebem essa terapia (Perez & Muss, 2005).

As limitações encontradas neste tratamento são: a toxicidade para tecidos normais e desenvolvimento de resistência celular aos agentes anti-neoplásicos (Chu & DeVita, 2001).

Existem vários efeitos que podem ocorrer após a administração de fármacos citotóxicos. Cada quimioterápico tem seu perfil de toxicidade e os efeitos colaterais têm relação direta com a droga utilizada. São considerados efeitos secundários os sinais e sintomas que surgem após a sua administração e que se prolongam mesmo após a terapêutica ter cessado, podendo causar lesões reversíveis ou mesmo irreversíveis no doente. (Bonassa, 1998; Gimenes, 2003).

Os efeitos colaterais mais comuns são: a mielotoxicidade, cistite, toxicidade pulmonar, cardiotoxicidade, mucosite, náuseas e vômitos (Gimenez, 2003).

A mielotoxicidade é um problema clínico muito freqüente em vários regimes de quimioterapia, sendo dose e droga dependente. Representa o efeito secundário mais importante e comum desses tratamentos e está ligada diretamente a capacidade da medula óssea em repor os elementos sanguíneos circulantes destruídos pelos mesmos (Bonassa, 1998; Gimenez, 2003).

Os componentes da medula óssea mais vulneráveis à quimioterapia são os leucócitos e as plaquetas. Desta forma, há um aumento de risco de ocorrência de

sangramentos e infecções nos pacientes que estão recebendo quimioterapia (Gimenez, 2003).

A toxicidade hematológica se expressa sobre as três linhas medulares: hemácias, leucócitos e plaquetas. Em função da longa semi-vida de hemácias, o desenvolvimento de anemia é tardio. A concentração de hemoglobina guarda relação com a contagem de hemácias e é utilizada para monitorar a resposta à terapia. A neutropenia é a principal alteração hematológica vista em vários estudos sobre quimioterapia adjuvante. A literatura afirma que pessoas de raça negra apresentam valores aceitáveis mais baixos para normalidade de número de leucócitos (Haddy, 1999). (Starlin *et al.*, 2004; Salud *et al.*, 2004).

O tempo decorrido entre a administração da droga e a constatação do menor valor de contagem hematológica chama-se NADIR. A recuperação medular deve seguir-se a esse período, até atingir valores próximos do normal. A maioria dos agentes antineoplásicos tem um NADIR que varia entre sete e catorze dias (Bonassa, 1998).

De acordo com Chu & DeVita (2001) e Gimenez (2003), os quimioterápicos se classificam em:

- A. Agentes alquilantes: capazes de quebrar a seqüência da molécula de DNA. Exemplos: ciclofosfamida, melfalan, mitomicina.
- B. Análogos da platina: interferem na replicação do DNA, atuam também na replicação do RNA e síntese de proteínas. São exemplos: cisplatina, carboplatina, oxaliplatina.
- C. Antimetabólicos: classe de drogas antineoplásicas com maior espectro de ação na prática oncológica. Exemplos: metotrexate, 5-fluorouracil.

- D. Agentes que atuam na topoisomerase: inibem a topoisomerase I e II, impedindo a síntese de DNA. Exemplos: antracíclicos, análogos da campitotecina, mitoxantrona.
- E. Agentes que atuam nos microtúbulos: bloqueiam a progressão do ciclo celular agindo sobre os microtúbulos. Exemplos: alcalóides da vinca, taxanos, extramustine.

Entre os agentes quimioterápicos que favorecem a melhor sobrevida estão os agentes alquilantes, principalmente a ciclofosfamida; antimetabólicos, como metotrexato e 5-fluorouracil; os antracíclicos, epirrubina e doxorrubicina e mais recentemente os taxanos. Com base nesses agentes antineoplásicos, os regimes quimioterápicos CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil), FAC (5-fluorouracil, adriplastina, ciclofosfamida) e AC (adriplastina, ciclofosfamida) têm mostrado eficácia no tratamento de pacientes com neoplasia mamária (Perez & Muss, 2005).

De acordo com consensos internacionais e a realidade nacional latino americana, estes esquemas são recomendados principalmente para pacientes com câncer de mama acompanhado de comprometimento da axila. Outros esquemas podem envolver maior complexidade, com maiores custos e toxicidades (Aranibar *et al.*, 2005).

O regime de quimioterapia varia com o tipo e estágio da neoplasia e condições clínicas do paciente. É realizado em ciclos que podem ser constituídos apenas de um dia de aplicação até uma combinação de vários dias. Cada ciclo é repetido dentro de um intervalo pré-fixado de dias, cuja finalidade é a recuperação do organismo aos efeitos colaterais da quimioterapia (Gimenez, 2003).

No tratamento sistêmico adjuvante em câncer de mama, a opção do regime quimioterápico envolverá o tamanho do tumor, o comprometimento de linfonodos regionais, a idade da paciente, a performance pelo índice de Karnofsky, o estado nutricional, as funções orgânicas e a presença de co-morbidades (Baker *et al.*, 1995; Perry, 2001).

Os principais problemas nutricionais durante a quimioterapia relacionam-se a sintomas gastrointestinais causados pelo efeito das drogas tóxicas sobre as células da mucosa que se desenvolvem rapidamente, uma situação de anemia associada a efeitos da medula óssea, e a um efeito da toxicidade sistêmica generalizada sobre o apetite. Estomatite, náusea, diarreia e má absorção contribuem para várias intolerâncias alimentares (Perry, 2001).

A maior dificuldade na quimioterapia antineoplásica é a resistência às drogas. Esta resistência porque as populações celulares desenvolvem nova codificação genética (mutação) ou porque são estimuladas a desenvolver tipos celulares resistentes ao serem expostas às drogas, o que lhes permite enveredar por vias metabólicas alternativas, através da síntese de novas enzimas. É também observada resistência nos casos em que o tratamento é descontinuado, quando a população tumoral é ainda sensível às drogas, em que a quimioterapia é aplicada a intervalos irregulares e em que são administradas doses inadequadas (Brasil, 2006).

2.4. Qualidade de vida e aspectos sócio-psicológicos

A Organização Mundial de saúde define qualidade de vida como “a percepção do indivíduo sobre sua vida no contexto da cultura e sistemas de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões

e preocupações”. A qualidade de vida se refere ainda à apreciação dos pacientes em relação a si mesmos e apresenta conceito amplo que aborda domínios como bem-estar físico, social e psicológico (Cella & Cherin, 1988; Pandey *et al.*, 2006).

As tecnologias utilizadas no mundo moderno reduziram distâncias, aproximaram as diferenças culturais e viabilizaram a construção de instrumentos como o World Health Organization Quality of Life - WHOQOL-100, posteriormente simplificado para o WHOQOL**brief**, para avaliar a qualidade de vida.

O termo qualidade de vida passou a representar aspectos que transcendem valores apenas quantitativos, como índices epidemiológicos e econômicos e passou a considerar também o bem-estar físico, mental e social de uma população, incluindo as diferenças culturais que estão baseadas em aspectos objetivos e subjetivos da percepção humana (Pontes *et al.*, 2004; Oliveira, 2006; Conde, 2006).

Ao avaliar a qualidade de vida, é fundamental envolver os aspectos subjetivos e objetivos. O aspecto subjetivo leva em consideração o entendimento do sujeito sobre sua condição de saúde/doença, sua satisfação com a vida e o seu bem-estar psicológico. O componente objetivo está relacionado aos indicadores fisiológicos e às estatísticas populacionais. Ao considerar que qualidade de vida também é um valor subjetivo, a mesma só pode ser avaliada pela própria pessoa cuja qualidade de vida está sendo mensurada (Fleck, 2000; Minayo *et al.* 2000; Nahas, 2003; Vilela J. & Barros, 2004).

Quando se evoca o termo qualidade de vida, aparece a relação saúde e doença. Surgem questionamentos acerca da percepção e do enfrentamento da pessoa que está passando pela doença, principalmente uma doença ainda estigmatizada como o câncer, mais especificamente o câncer de mama, com sua

significativa expressão e incidência entre as mulheres no Brasil e no mundo ocidental (Mendonça, 2004; Cantinelli *et al.* 2006; Brasil, 2006).

Fatores como idade, relacionamento familiar, imagem corporal alterada em função da mastectomia, fadiga persistente e alteração de peso, podem afetar diretamente a qualidade de vida das pacientes com neoplasia mamária. (Vacek *et al.*, 2003).

Incidências maiores do câncer de mama ocorrem em pacientes com idade superior a 35 anos, com crescimento rápido e progressivo (Gebrim *et al.*, 2005; Brasil, 2006). Ressalta-se a necessidade de incentivo a ações preventivas para mulher com mais de 35 anos (Corrêa, 2004).

O envelhecimento leva a instabilidade genética, resultando na ineficiente restauração do DNA após um insulto à sua cadeia de nucleotídeos, algumas vezes letal para a célula, ao induzi-la a transformações malignas (Bohr, 1989). A referida ineficiência contribui para o aumento da incidência de câncer, aumento da mortalidade na população que envelhece e redução da imunocompetência ou imunossensibilidade, levando à maior suscetibilidade das células para a sua transformação (Doll, 1992).

Alguns estudos mencionam baixo índice de câncer de mama em mulheres negras, o que é, entretanto, interpretado como indicador do menor acesso aos exames preventivos e ao tratamento. Outros trabalhos sobre fatores de risco para o câncer de mama não consideram a raça como fator preponderante, atribuindo as diferenças de frequência às condições sócio-econômicas e ao acesso ao serviço médico. Maiores índices de mortalidade e morbidade correspondem a mulheres com nível sócio econômico baixo e maior espaço de tempo entre diagnóstico e tratamento (Caplam *et al.*, 2000; Campbell, 2002).

O tratamento quimioterápico acarreta vários efeitos colaterais que, muitas vezes são responsáveis por receios e recusas à terapia, mesmo quando indicado para melhora dos sintomas e com possibilidades de cura em alguns tipos de tumor. Registrou-se pior qualidade de vida em pacientes com câncer de mama que receberam quimioterapia adjuvante, nos aspectos relacionados com o bem-estar social, fadiga, imagem corporal e perspectivas em relação ao futuro, em comparação com aquelas que não receberam o tratamento (Ganz *et al.*, 2003; Janz *et al.*, 2005).

Rhodes & McDaniel (2001) deram destaque à relação entre quimioterapia, mudanças nos hábitos alimentares e qualidade de vida, afirmando que alterações no paladar de pacientes com neoplasia mamária em tratamento quimioterápico podem modificar o sabor de alguns alimentos. O desconforto destas sensações se associa às deficiências nutricionais, alteração de peso, desidratação e desequilíbrio eletrolítico, levando a um impacto negativo na qualidade de vida daquelas pacientes, afetando o seu funcionamento físico, cognitivo, social e emocional (Bodinsky, 2001; Cuppari, 2005).

Alguns estudos identificam a disfunção sexual como uma seqüela do diagnóstico e tratamento de câncer de mama (Schover, 1995, Morris, 1997). Mulheres com câncer de mama que freqüentam grupos de apoio relatam com freqüência secura vaginal e dispareunia e mostram-se frustradas com a falta de tratamento para estes sintomas (Young, 1996). O peso da atividade sexual no contexto da qualidade de vida realça a importância de que se valorizem tais queixas e se busquem alternativas para evitar ou minimizar este problema.

A avaliação da qualidade de vida foi introduzida nos ensaios clínicos randomizados, como um terceiro aspecto a ser analisado juntamente com a

eficácia e a segurança das drogas. A oncologia é uma das especialidades que são premidas pela necessidade de avaliar as condições de vida de pacientes que logram maior sobrevida em decorrência da evolução terapêutica, quando, muitas vezes, na busca de acrescentar "anos à vida" descuida-se de acrescentar "vida aos anos" (THE WHOQOL GROUP, 1998).

Com enfoque multidimensional, Adamsen *et al.* (2003) avaliaram pacientes submetidas a quimioterapia, utilizando os instrumentos EORTC QLC 30 (European Organization for research on treatment of câncer Quality life questionnaire) para avaliar qualidade de vida e o HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) para avaliar o bem estar psicológico, e observaram as mesmas alterações psicológicas e físicas. Sugeriram programas de exercício físico para minimizar a perda de massa muscular e a fadiga.

A utilização de instrumentos validados internacionalmente, que estudam as relações pessoais, o meio ambiente e as atividades cotidianas em suas relações com o mundo viabiliza a oferta de subsídios para o desenvolvimento de políticas que incrementem a melhoria e o bem-estar das pacientes com câncer de mama.

2.5. Inter-relações entre Nutrição, Imunidade e Câncer

Devido à maior suscetibilidade do sistema imune e à debilidade orgânica associada às toxicidades terapêuticas das drogas administradas, os pacientes com câncer estão, geralmente, sob grande risco de agravo de suas condições clínicas durante o tratamento. A desnutrição se apresenta entre 30 e 50% dos casos. Conhecida como caquexia, manifesta-se através de anorexia, perda tecidual, atrofia da musculatura esquelética, miopatia, perda de tecido gorduroso, atrofia de órgãos viscerais e anergia (Cuppari, 2005).

A interação entre estado nutricional e infecção é de conhecimento antigo e atualmente tem sido muito discutida e estudada. Os primeiros estudos correlacionando as ciências da nutrição e da imunologia apareceram em 1970 e muito se tem feito na tentativa de discutir os nutrientes e seus possíveis efeitos na ação de minimizar as alterações metabólicas, perdas nutricionais e supressão do sistema imune (Duarte, 2003).

O Sistema imunológico é uma rede perfeita, harmônica e complexa para a defesa do organismo vivo, distinguindo o que é próprio do que não é e efetuando uma seqüência de reações para a manutenção da saúde. Esta rede é composta de células, enzimas, mediadores químicos e outros.

O suprimento nutricional é essencial para que o sistema imune responda à alta e rápida capacidade proliferativa de suas células. O timo é o maior sítio de diferenciação das células-T, porém não é o único local de desenvolvimento desta população de células. A diferenciação das células-T pode ocorrer também através de vias extratímicas, na mucosa intestinal e no fígado (Mackal, 1993; Rocha, 1995). Durante um processo de desnutrição pode ocorrer atrofia linfóide, com suas conseqüências para o sistema imunológico (Duarte, 2003).

Os diferentes tipos de resposta imunológica constituem as categorias de resposta adaptativa, imune inata, ou não-adaptativa, da qual participam células com capacidade fagocítica, como monócitos, macrófagos e neutrófilos que atuam de forma inespecífica (quimiotaxia, barreira mecânica, fagocitose e sistema complemento) na destruição de um antígeno, constituindo a primeira linha de defesa humana (Male & Roit, 1999; Duarte, 2003).

Na resposta imune adaptativa, a característica principal é o reconhecimento específico de um antígeno, pelo sistema linfóide, tendo os

linfócitos como células centrais. Os mecanismos efetores podem ser mediados por anticorpos (imunidade humoral), a cargo dos linfócitos B, ou por linfócitos T-auxiliares (imunidade mediada por células). Após reconhecerem um antígeno previamente fagocitado pelas células da resposta imune inata (monócitos e macrófagos), por meio do processo de apresentação de antígenos, produzem citocinas (proteínas produzidas por muitos tipos celulares, que modulam a função de outras células). As citocinas promovem a ativação de outros componentes do sistema imunológico e ainda dos linfócitos B, que, por sua vez, se encarregam de produzir anticorpos específicos para aquele antígeno. Neste processo são formadas células de memória, que respondem de forma mais rápida e eficiente a uma reinfecção (Male & Roit, 1999; Collins, 2000; Duarte, 2003).

A resposta imunológica é regulada inicialmente pelo antígeno e posteriormente pelas interações entre os linfócitos, as células apresentadoras de antígenos, os anticorpos e as citocinas. A imunoregulação pode ser no intuito de estimular como de suprimir a resposta imune, sempre objetivando a harmonia da resposta imunológica (Duarte, 2003; Helm, 2004).

A defesa do sistema imunológico não é um "mecanismo", mas sim um resultado, uma consequência possível da integração de vários mecanismos celulares e moleculares (Vaz & Pordeus, 2005).

Durante a fase em que o sistema imune está ativado há um grande consumo energético e protéico. Portanto, se o organismo não estiver provido de qualquer um destes aportes, não haverá adequada resposta imunológica, caracterizando uma imunodeficiência secundária à desnutrição. Esta imunodeficiência poderá ser celular, humoral ou ambas, tanto quantitativa quanto qualitativamente (Duarte, 2003).

Além da deficiência de proteínas e calorias, existem deficiências de outros nutrientes como oligoelementos, vitaminas, principalmente do ácido fólico e com uma interação intensa entre si, tornando-se difícil relacionar as falhas da resposta imunológica ao déficit ou ausência de um único nutriente (Naspitz, 1994).

A desnutrição e as infecções formam um binômio inseparável e ambas interferem nas respostas imunológicas normais. As alterações na imunidade mediada por células e pelo sistema de complemento ocorrem precocemente na desnutrição e iniciam-se com a diminuição da povoação de linfócitos T (Naspitz, 1994).

Existem alterações do metabolismo intermediário no hospedeiro de câncer que podem levar à desnutrição. Estudo medindo por calorimetria indireta o gasto energético em 200 pacientes com câncer, hospitalizados, mostrou que 59% deles apresentaram alterações metabólicas, das quais 33% do tipo hipometabólico e 26% do tipo hipermetabólico (Waitzberg, 2002).

A caquexia nos pacientes com câncer envolve anorexia, perda muscular, disfunção orgânica, debilidade geral e muitas vezes se desenvolve de forma desproporcional à ingestão calórica limitada. Isto é um indício de que há interação entre as células tumorais e o indivíduo mediante secreção de citocinas que por sua vez interagem no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras, podendo agir no sistema nervoso central e interferir no apetite (Espat *et al.*, 1996; Shils, 2003).

A desnutrição no paciente com câncer pode estar associada ao aumento de morbidade e mortalidade pós-operatória e menor tolerância a procedimentos de quimio e radioterapia. Pacientes sob tratamento antineoplásico estão submetidos a estresse metabólico com alterações hormonais semelhantes às do

trauma e infecção. Há uma associação entre a desnutrição pré-operatória e má evolução pós-operatória em pacientes cancerosos (Waitzberg, 2002).

Recentes estudos clínicos e experimentais em portadores de câncer permitem observar que os efeitos adversos ocasionados pela alteração do estado nutricional sugerem o uso de terapia nutricional agressiva, com o uso de combinações dietéticas, especialmente com nutrientes imunomoduladores, como ácidos graxos de cadeia curta e média, nucleotídeos e aminoácidos arginina e glutamina. Isto pode melhorar a resposta imunológica, promover redução na frequência de infecções e suas complicações, além do tempo de internação hospitalar (Novaes & Lima, 1998; Waitzberg, 2002; David *et al.*, 2001; Correa, 2004).

Apesar de todos os avanços terapêuticos, processos patológicos que se iniciam com uma simples infecção, passando pela sepse até a falência de múltiplos órgãos, permanecem ainda como a maior causa de mortalidade, comumente associada à imunossupressão. O início de infecções sépticas leva à redução transitória da capacidade oxidativa do sangue, com aumento de citocinas inflamatórias que vão exigir de seu hospedeiro capacidade para utilizar e melhorar suas defesas. Esta capacidade depende da ingestão prévia e concomitante de nutrientes específicos. A síntese de proteínas de fase aguda e da glutathione é influenciada pela disponibilidade de aminoácidos sulfúricos, que provêm da ingestão de proteínas. Portanto, a possibilidade de melhorar o estado imunológico, através da modulação nutricional e conseqüente restauração do equilíbrio orgânico, tem sido motivo de interesse de vários estudos e pesquisas (Cerra, 1988; Ziegler, 2003; Waitzberg, 2002; Duarte, 2003).

2.6. Nutrição Enteral Imunomoduladora

O metabolismo de energia está diretamente relacionado com o metabolismo dos macronutrientes, observando-se relação direta entre a glicose e os tumores. As células neoplásicas mostram taxa metabólica elevada, característica de metabolismo anaeróbico, produzindo lactato como produto final. Esse acúmulo de lactato requer maior taxa de gliconeogênese do hospedeiro pela ativação do Ciclo de Cori, que se mostra aumentado em pacientes portadores de síndrome consuptiva do câncer (Krause e Mahan, 2002). Assim a degradação de proteínas e a lipólise também se elevam para manter as altas taxas de síntese de glicose.

Embora a célula tumoral seja altamente dependente da glicose, não se pode reduzir o aporte glicídico da dieta. Têm se buscado estratégias alternativas a partir da substituição de carboidratos simples por carboidratos complexos como a maltodextrina. Nos últimos anos, além da necessidade de fornecer os nutrientes básicos para corrigir a desnutrição, existe a preocupação de identificar nutrientes específicos para determinadas situações patológicas, órgãos, tecidos e células (Waitzberg, 2002).

A resposta imunoinflamatória individual pode ser estimulada de acordo com a administração de certos nutrientes (Waitzberg, 2020; Méier *et al.*, 2004)).

Nos últimos anos foram identificados alguns nutrientes com propriedades imunomodulatórias capazes de melhorar a resposta orgânica e inflamatória naqueles pacientes, dentre os quais se destacam glutamina, arginina, ácidos graxos ômega 3 e nucleotídeos (Berrigo, 1999).

As fórmulas imunomoduladoras são misturas nutritivas, em grande parte nutricionalmente completas, que possuem em sua composição suplementação de imuno nutrientes. Em 2001, um consenso publicado na revista *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, o JPEN, estabeleceu que a dieta imunomoduladora deve ser iniciada, quando possível, nas primeiras 96 horas após o evento desencadeador da resposta catabólica e mantido por cinco a sete dias no mínimo (Waitzberg, 2002 ; Duarte, 2003).

Os nutrientes , como arginina, glutamina, ácidos graxos ômega-3 e nucleotídeos, exercem efeitos sobre o sistema imunológico e a resposta inflamatória. Assim, as dietas imunomoduladoras aproveitam a ação conjunta desses nutrientes para auxiliar o tratamento de pacientes com desnutrição, caquexia ou câncer, que são algumas situações em que há alterações metabólicas, seja por um estado inflamatório sistêmico ou por um conjunto de modificações das citocinas circulantes, além de evitar prejuízos à saúde por suas deficiências (Alexander, 2002; Zaloga *et al.*, 2004; Grimble, 2005).

Em estudos randomizados com dieta enteral imunomoduladora, Braga *et al.* (1999) observaram em pacientes que receberam a dieta no período pré-operatório de cirurgia de grande porte para câncer gastrointestinal, menor depressão do sistema imune no pós-operatório e melhor fluxo sangüíneo visceral no intra-operatório.

Alguns estudos mostraram redução do índice de infecções, redução do tempo de ventilação mecânica e diminuição da permanência hospitalar quando comparado o uso de nutrição enteral imunomoduladora e a dieta enteral padrão. Não foi possível estabelecer associação com a redução de mortalidade (Beale *et al.*, 1999; Heys *et al.*, 1999; Heyland *et al.*, 2002).

Numa abordagem baseada em evidências, Waitzberg (2002) avaliou a imunonutrição para qualificar os trabalhos já desenvolvidos. Definiu um índice de melhora mínimo que foi composto pela incidência de complicações infecciosas e tempo de internação hospitalar e fez uma pesquisa no Medline entre os anos 1970 e 1999. Restringiu trabalhos com adultos que receberam terapia nutricional imunomoduladora em ambiente hospitalar, admitidos por trauma, intervenção ou complicação cirúrgica ou infecção. Foram encontrados 32 estudos susceptíveis à análise, 28 randomizados e controlados. Dezoito estudos foram com pacientes submetidos a cirurgia do trato gastrointestinal. Quinze estudos analisaram células e funções imunológicas específicas (função de neutrófilos, linfócitos, produção de citocinas e eicosanóides). A análise mostrou que as alterações da função imunológica com aumento das infecções adquiridas parecem ser uma das conseqüências da resposta inflamatória pós-trauma e que a terapia nutricional pode modular este efeito.

As evidências nessa linha de investigação motivaram a formulação de dietas enterais e parenterais com ações no sistema imunológico.

2.6.1. Nutrientes imunomoduladores mais utilizados

2.6.1.1. Glutamina

A glutamina é um aminoácido condicionalmente essencial, sendo o mais abundante no organismo humano. Tem despertado interesse em pesquisas por sua capacidade de interferir no funcionamento de células do sistema imunológico (Castell, 1998; Koyama, 1998; Duarte, 2007). A glutamina parece ser um dos primeiros aminoácidos mobilizados do meio intra para o extracelular, em resposta à injúria. No estado hipercatabólico há um aumento na captação da glutamina

pelos rins, fígado e intestino, o que sugere que a suplementação possa ser um fator importante (Curi, 1999; Koretz, 2002). A glutamina é utilizada em altas taxas por células isoladas do sistema imune, como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, seja em uma resposta sistêmica ou local (Placa de Peyer). É importante na proliferação de linfócitos T e B, na produção de citocinas, em atividades de fagocitose e secreção dos macrófagos, e morte bacteriana pelos neutrófilos (Newsholme, 2001; Duarte, 2007).

O aumento da utilização de glutamina pelos macrófagos também é devido ao aumento da demanda de arginina, pois ocorre um aumento da secreção das enzimas arginase e óxido nítrico sintase. Portanto, a conversão de glutamina em arginina e a de arginina em óxido nítrico aumentam (Murphy & Newsholme, 1998).

A glutamina é importante para manter uma baixa concentração de amônia pela formação de uréia, mantendo o equilíbrio ácido-básico do organismo e com isto evitar distúrbios do sistema nervoso central (Freitas, 2000).

2.6.1.2. Arginina

A arginina é um aminoácido condicionalmente essencial para humanos. Em situações catabólicas, deixa de ser sintetizado pelo organismo em quantidade suficiente para suprir sua necessidade. Seu maior efeito farmacológico parece ser na função imune, mas estimula também a secreção de hormônios anabolizantes. É absorvida principalmente no jejuno e no íleo (Vissers, 2003; Duarte, 2007).

Esse aminoácido tem sido relacionado ao aumento da imunidade, através do aumento de linfócitos T e da produção de hidroxiprolina com a síntese de colágeno e conseqüente cicatrização. Esse aumento parece estar relacionado à maior liberação do hormônio do crescimento, atuando por meio do ganho de

massa muscular e pela melhora da resposta cicatricial em feridos (Wu, 1998; Curley, 2003).

Tem importante papel como reguladora da função cardiovascular por ser precursora do óxido nítrico, com função vital na dilatação e constrição de pequenos vasos sanguíneos e no cérebro. O óxido nítrico desempenha importante função na modulação da resposta imune, possivelmente através da regulação da síntese de citocinas, macrófagos e outros tipos celulares que podem induzir a formação de interferon gama (IFN- γ), fator de necrose tumoral (TNF) e lipopolissacarídeo bacteriano (Wu & Morris, 1998).

2.6.1.3. Ácidos Graxos Poliinsaturados

Ácidos graxos são ácidos orgânicos de moléculas lineares que podem ter de 4 a 22 carbonos em sua estrutura. Eles são classificados em saturados (sem dupla ligação), monoinsaturados (com uma dupla ligação) e poliinsaturados (com duas ou mais duplas ligações) (Mahan, 1998; Colli, 2003).

Em situações em que há alteração das respostas metabólicas, o equilíbrio entre os lipídeos da dieta tem como propósito controlar a resposta inflamatória exacerbada, por meio da relação entre os tipos de ácidos graxos poliinsaturados ingeridos (Calder, 2003).

Existem três famílias importantes de ácidos graxos comumente consumidos na dieta (ω -9, ω -6 e ω -3) e apenas as duas últimas representam os ácidos graxos essenciais para o organismo. Existem duas classes de lipídios essenciais para a síntese dos eicosanóides: ω -3 e ω -6, por meio dos seus derivados ácidos eicosapentaenóico e araquidônico. O ácido linoléico é precursor da síntese de eicosanóides com características pró-inflamatórias, como o

tromboxano (TX), as prostaglandinas (PG) e os leucotrienos (LT) todos da série par. Estes últimos são os mediadores que possuem o maior potencial pró-inflamatório (James, 2000; Bistran, 2003).

Por outro lado, a PG da série par inibe a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina um (IL-1), apresentando, nesse aspecto, característica antiinflamatória. Tem potencial imunossupressor, pois inibe a proliferação de linfócitos, a atividade das células *natural killer* (NK) e a produção de IL-2 e Interferon gama (IFN- γ). O LT da série par aumenta a permeabilidade vascular, o fluxo sangüíneo e a quimiotaxia dos leucócitos, induz a liberação de enzimas lisossomais e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e de TNF- α , IL-1 e IL-6. Em todos esses aspectos, o LT da série par é pró-inflamatório. Os tromboxanos (TX) também provêm do metabolismo dos eicosanóides. Entre eles, o TX da série ímpar é o principal subproduto, promovendo agregação plaquetária, adesão leucocitária e contração da musculatura lisa (Grimble, 2001; Calder, 2003). O aumento da oferta de ácidos graxos da família ω -3, como o ácido linolênico ou de EPA (Eicosapentaenóico) e de DHA (Docosahexaenóico), favorece a síntese de eicosanóides da série ímpar que possuem características antiinflamatórias. Esse equilíbrio proporciona menor formação de mediadores pró-inflamatórios, reduzindo alguns dos efeitos imunossupressores.

Recentes ensaios clínicos controlados, com suplementação de ω -3, isolado ou combinado com arginina e/ou ácido ribonucléico (RNA) e placebo, demonstrou-se a redução do risco relativo para complicações após cirurgia de câncer em todos os pacientes (Barber, 2001; Hardman, 2002; Maclean, 2005).

A produção dos mediadores inflamatórios é determinada e regulada geneticamente, sendo a síntese do TNF- α regulada por várias unidades do

genoma. Tal característica determina a existência de indivíduos respondedores e não respondedores à suplementação com ω -3 (Grimble, 2002).

Estudos que mostraram resultados contrários, em que os ácidos graxos poliinsaturados dessa família inibiram a resposta imune mediada por linfócitos T, sugerem que a imunossupressão ocorreu, em parte, devido ao aumento da peroxidação lipídica pela oferta reduzida de antioxidantes, em particular de vitamina E, e que pode ser prevenida com a sua suplementação (Wu & Meydani, 1998; Thies, 2001).

2.6.1.4. Nucleotídeos

São substratos utilizados para construção do ácido desoxiribonucléico (ADN ou DNA) e ribonucléico (ARN ou RNA), participam de praticamente todos os processos metabólicos fundamentais para atividade celular e são altamente dependentes de energia, sendo o fígado seu principal órgão de produção (Duarte, 2007).

Os nucleotídeos da dieta (DNA e RNA) são considerados fatores importantes para a manutenção da imunidade normal. Em situações de estresse metabólico, um suprimento maior de nucleotídeos é solicitado para permitir o crescimento celular. Sua isenção pode levar à diminuição da hipersensibilidade tardia, supressão seletiva dos linfócitos T auxiliares, redução das enzimas necessárias à maturação dos linfócitos T e à redução da barreira intestinal (Duarte, 2007).

2.7. Nutrição enteral e integridade da mucosa gastrointestinal (GI)

Entre 50% e 60% da imunidade total do organismo humano localiza-se subjacente às superfícies mucosas das vias respiratórias altas e baixas, do intestino delgado e do colo, responsáveis por 70% a 80% da produção de anticorpos (basicamente a imunoglobulina A de secreção - IgAs) do organismo. A IgAs é a principal imunoglobulina encontrada em todas as secreções orgânicas externas e o componente estratégico desse sistema. O sítio primário e responsável pela sensibilização dessa massa imunológica é a Placa de Peyer, que se localiza em todo o intestino delgado (Kudsk, 2002).

Orientações atuais da Terapia Nutricional para paciente com estresse metabólico falam do fornecimento de um aporte protéico-calórico que não incremente o estado hipercatabólico vigente e da nutrição do tubo digestivo, que é intensamente alterado e agredido nesta fase, com perda funcional e estrutural de sua barreira mucosa. A permeabilidade intestinal é alterada em resposta a várias situações de injúria, a exemplo do trauma, da queimadura, da quimioterapia, da doença inflamatória intestinal e da endotoxina bacteriana (Ziegler, 1988; Kudsk, 2002).

O manejo nutricional pode acarretar alterações na membrana celular, uma vez que acarreta efeitos benéficos e estimulantes na manutenção da integridade intestinal e principalmente com a presença de nutrientes imunomoduladores, a exemplo da glutamina, da arginina e dos ácidos graxos que suprem os enterócitos. Esta conduta ocasiona melhoras da função imunológica sistêmica (Moore, 1992; Kudsk, 2000).

A Terapia Nutricional (TN) é uma das áreas que mais avançou nos últimos anos. Procedimentos que antes envolviam somente dietas artesanais, passaram a envolver uma gama maior de profissionais, a exemplo de médicos, enfermeiros, nutricionistas, farmacêuticos, fisioterapeutas. Diante de tal diversificação, as autoridades sanitárias reconheceram a complexidade das ações de cunho nutricional na doença e resolveram normatizar os procedimentos em TN. Exigiram através da Portaria 272 do Ministério da Saúde (MS), seguida da Resolução 63 de 2000, a criação das Equipes Multiprofissionais de Terapia Nutricional (EMTN) em todos os hospitais brasileiros que quisessem utilizar nutrição parenteral ou enteral, independentemente de serem conveniados ao SUS. Isto abriu espaço para maior equidade na utilização de procedimentos nutricionais a pacientes com baixas condições socioeconômicas.

A mais recente resolução do MS, a portaria nº 343/2005, determina que Unidades e Centros de Referência de Alta Complexidade em Terapia Nutricional proporcionem condições técnicas, instalações físicas, equipamentos e recursos humanos adequados à prestação de assistência hospitalar e especializada a pacientes em risco nutricional ou desnutridos. Incluir ainda, na sua solicitação de credenciamento, os critérios da Política Nacional de Humanização.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o impacto da ingestão de suplemento nutricional imunomodulador sobre o perfil hematológico de pacientes portadoras de câncer de mama após quimioterapia adjuvante, como estratégia de reforço na recuperação dos índices hematológicos e manutenção da melhor qualidade de vida.

3.2. Objetivos específicos

São objetivos específicos para o presente estudo:

- Avaliar a *performance* clínica das pacientes;
- Estratificá-la segundo a qualidade de vida, na sua percepção;
- Descrever seu perfil hematológico antes da intervenção;
- Fazer intervenção nutricional com suplemento alimentar enriquecido com nutrientes imunomoduladores antes do início da quimioterapia;
- Descrever o perfil hematológico depois da quimioterapia;
- Sugerir mecanismos de controle nutricional de pacientes submetidos a quimioterapia.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento e população do estudo

O estudo é um ensaio clínico não controlado, do tipo antes e depois, segundo Flether, 1996. Possui caráter exploratório segundo Gil, 1999 e apresenta abordagem quanti-qualitativa, em forma de entrevista, com aplicação de questionários fechados e entrevista semi-estruturada baseada nos conceitos de Richardson (1999).

A população de estudo foi composta de mulheres portadoras de câncer de mama, com prescrição de tratamento quimioterápico antineoplásico adjuvante, por aplicação intravenosa das formulações intituladas FAC (combinação de fluorouracil, adriplastina e ciclofosfamida) e CMF (Combinação de ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluorouracil).

4.2 Local e seleção do grupo de estudo

A seleção de inclusão para a formação deste grupo de estudo foi feita a partir de trinta e cinco (35) prontuários de pacientes atendidas pelo ambulatório de quimioterapia do HEMOLABOR - Hematologia e Pesquisas Clínicas (Goiânia), no período compreendido entre os meses de novembro de 2007 a janeiro do ano 2008. De um total de catorze (14) mulheres, consideradas elegíveis, três (3) fariam mais um ciclo e teriam alta, duas (2) tiveram modificação do regime quimioterápico e uma (1) desistiu. Desta forma, o grupo de estudo foi constituído por oito (8) pacientes do sexo feminino onde cada uma foi admitida segundo os critérios de seleção descritos a seguir.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Para participar do estudo, além do diagnóstico de câncer de mama em regimes quimioterápicos dos tipos FAC e CMF, as pacientes deveriam ter idade entre 18 e 62 anos, pré ou pós-menopausadas e com índice de Karnofsky igual ou maior que 70 (Anexo II). Este índice de *performance status* (PS) classifica as pacientes através da observação do entrevistador e consta de dez variáveis expressas em percentagem de 0 a 100%, de acordo com a capacidade da paciente exercer suas atividades cotidianas e grau de independência física e mental. Assim, pacientes com PS de 10 a 40% podem ser considerados como em mau estado geral, os com PS de 50 a 70%, como em regular estado geral e os com PS de 80 a 100%, como em bom estado geral.

Foram consideradas excluídas do estudo as pacientes que apresentaram perfis clínicos caracterizados pela presença de neoplasia associada, afecção crônica transmissível (HIV) ou não transmissível (diabetes, insuficiência hepática ou renal) e problemas neurológicos ou psiquiátricos.

4.4. O estudo

O estudo consistiu na oferta de suplemento dietético contendo nutrientes imunomoduladores, prévia a um ciclo de quimioterapia. Foi realizado em um centro especializado em oncologia e hematologia que presta atendimento particular e conveniado, na cidade de Goiânia (HEMOLABOR - Hematologia e Pesquisas Clínicas), no período compreendido entre os meses de novembro de 2007 a janeiro do ano 2008. O projeto recebeu prévia aprovação do Comitê de

Ética da Universidade Católica de Goiás e foi desenvolvido com autorização da diretoria do HEMOLABOR (Anexo I).

As pacientes que se enquadraram nos critérios definidos foram convidadas a participarem da pesquisa, depois de devidamente informadas sobre seus objetivos e métodos e com seu consentimento dado por escrito (Anexo III).

Todas as participantes foram entrevistadas no ambulatório de quimioterapia do Hemolabor.

A inclusão dos casos foi independente do número de ciclos quimioterápicos já realizados por cada paciente e foi feita na medida dos agendamentos da instituição.

O perfil sócio–econômico cultural e clínico das pacientes foi composto a partir da análise de seus prontuários e de entrevista orientada utilizando-se formulário elaborado como protocolo de estudo (Anexo IV) e questionário WHOQOL-*brief*, entre dois ciclos de quimioterapia (Anexo V). A estrutura deste instrumento é composta por 26 questões, sendo duas questões gerais de qualidade de vida e as demais 24 representam as facetas que compõem os 4 domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio-ambiente (Tabela 1).

Tabela 1. Domínios e Facetas do WHOQOL , 1998. Versão em Português.

Domínio I - Domínio físico

1. Dor e desconforto
2. Energia e fadiga
3. Sono e repouso
9. Mobilidade
10. Atividades da vida cotidiana
11. Dependência de medicação ou de tratamentos
12. Capacidade de trabalho

Domínio II - Domínio psicológico

4. Sentimentos positivos
5. Pensar, aprender, memória e concentração
6. Auto-estima
7. Imagem corporal e aparência
8. Sentimentos negativos
24. Espiritualidade/religião/crenças pessoais

Domínio III - Relações sociais

13. Relações pessoais
14. Suporte (Apoio) social
15. Atividade sexual

Domínio IV- Meio ambiente

16. Segurança física e proteção
 17. Ambiente no lar
 18. Recursos financeiros
 19. Cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade
 20. Oportunidades de adquirir novas informações e habilidades
 21. Participação em, e oportunidades de recreação/lazer
 22. Ambiente físico: (poluição/ruído/trânsito/clima)
 23. Transporte
-

Fonte: Fleck *et al.* 1999.

O registro das informações foi feito pela pesquisadora responsável, devido ao fato de as pacientes estarem no leito com um dos braços imobilizado pela aplicação endovenosa dos quimioterápicos. Ademais, segundo Sobell *et al.* (1989) a entrevista oportuniza um relato mais fidedigno do que as respostas registradas em questionário auto-administrado.

As questões foram respondidas de forma a estratificar a influência da doença sobre a qualidade de vida na opinião da própria paciente, onde o peso

das respostas variou de um a cinco, mostrando que pontuações mais próximas do valor máximo revelam maior grau de satisfação em relação ao item avaliado. A mediana foi considerada ponto de corte na classificação individual em relação ao grupo. Pontuações de respostas com valores superiores ao da mediana foram traduzidos pela letra N (significando um peso menor da doença sobre a qualidade de vida) e valores inferiores foram traduzidos pela letra S (peso maior).

A suplementação alimentar teve início catorze dias após aplicação da quimioterapia em função de coincidir com o NADIR (período de ponto máximo da depleção de leucócitos e início da recuperação medular pós quimioterapia e que varia entre sete e catorze dias) aliado ao fato de já não existir mais sintomas de náuseas.

O suplemento alimentar utilizado é descrito como fórmula enteral para suplementação oral, nutricionalmente completa, própria para situações metabólicas especiais; enriquecida com nutrientes imunomoduladores: arginina, glutamina, nucleotídeos, ácidos graxos ω 3 ; isenta de sacarose, lactose e glúten. Tem como principal fonte de proteína a lactalbumina; como fonte de carboidrato a maltodextrina e como principal fonte de gordura o óleo refinado de peixe e triglicerídeos de cadeia média. Apresenta densidade calórica igual a 1,0 caloria por mililitro e osmolaridade igual a 306mOsm/l de água. Sua distribuição calórica consta de 18% de proteína, 53% de carboidrato e 29% de gordura. Incluídas dentro do total das proteínas, estão, a arginina, a glutamina e o nucleotídeo (RNA), representando, em termos percentuais respectivamente, 20,8, 9,8, e 3 da mesma. É devidamente embalado em pacotes hermeticamente fechados, envelope de 90g, em forma de pó para reconstituição em água ou outro veículo líquido. A diluição padrão recomendada pelo fabricante é de 400ml de água para um

envelope de 90g. Este volume conte m, a média de 50% da Ingestão diária recomendada (IDR) para adultos, de vitaminas e minerais (RDC 269/2005). Enquadra-se na Resolução RDC nº 63, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, de 06/07/00 que define nutrição enteral como:

“Alimento para fins especiais, com ingestão controlada de nutrientes, na forma isolada ou combinada, de composição definida ou estimada, especialmente formulada e elaborada para uso por sondas ou via oral, industrializada ou não, utilizada exclusiva ou parcialmente para substituir ou completar a alimentação oral em pacientes desnutridos ou não, conforme suas necessidades nutricionais, em regime hospitalar, ambulatorial ou domiciliar, visando à síntese ou manutenção dos tecidos, órgãos ou sistemas”.

O suplemento foi ingerido de forma oral, após reconstituição em água, duas vezes por dia, na quantidade de 200 mL cada vez, durante a semana que antecedeu um novo ciclo de quimioterapia.

Os responsáveis pela administração do suplemento e por sua correta utilização foram as próprias pacientes ou seus cuidadores, que foram devidamente orientados verbalmente e através de informação escrita, depois de suficiente demonstração. O verso da embalagem do produto traz também a indicação sobre a forma correta de diluição em água e sobre os cuidados de assepsia das mãos e utensílios.

Considerou-se como devidamente ingerido o produto quando todo o conteúdo foi esgotado, sem perda durante a ingestão ou posteriormente (vômitos). As pacientes foram informadas sobre o dia exato do início da suplementação, de acordo com o agendamento dos procedimentos hospitalares propostos. Foram feitos, naqueles dias, contatos telefônicos entre a pesquisadora

e as pacientes, dando-lhes suporte no caso de eventuais dúvidas, permanecendo a pesquisadora disponível via telefones e e-mails.

O perfil hematológico foi estruturado a partir dos resultados de um hemograma completo, feito no laboratório próprio do HEMOLABOR, na rotina de seus procedimentos. Foi utilizada a metodologia de contagens eletrônicas automatizadas em equipamento Abx Pentra – 60. Estes exames fazem parte da rotina clínica dos pacientes submetidos à quimioterapia nesta instituição, uma vez que seus resultados são de fundamental importância para avaliação médica no seguimento destes ciclos e foram feitos, em média, até três dias antes da realização dos mesmos.

A partir da leitura dos exames (hemogramas) que precederam três ciclos consecutivos ocorridos em intervalos de vinte e um (21) dias um do outro, as análises foram feitas. A suplementação alimentar teve início no décimo quarto (14^o) dia após a realização do primeiro ciclo (A) deste seguimento, exatamente a uma semana do ciclo seguinte (B) que é o único imediatamente posterior à suplementação. O ciclo (C) finaliza o acompanhamento e se caracteriza por ser pós-suplementação e pós-quimioterapia (realizada no ciclo B) ao mesmo tempo. (Figura 1).

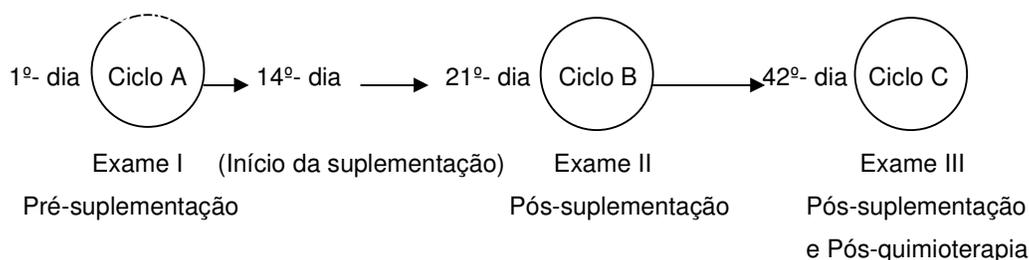


Figura 1. Fluxograma dos exames hematológicos e da suplementação alimentar entre ciclos quimioterápicos.

A avaliação do impacto da suplementação alimentar sobre o estado imunológico da paciente utilizou como indicador a diferença entre os perfis hematológicos nos diferentes momentos, com destaque para os neutrófilos. Utilizou a padronização proposta pela Organização Mundial de Saúde como referência na análise da toxicidade hematológica (Tabela 2).

Tabela 2. Toxicidades hematológicas em quimioterapia segundo padronização da OMS.

Toxicidades em graus	Níveis de hemoglobina no hemograma em g/dl	Níveis de neutrófilos no leucograma em $10^9/l$	Níveis de plaquetas no hemograma em $10^9/l$
Grau zero	1,1	2,0 a 10	100
Grau I	entre 9,5 e 10,9	entre 1,5 e 1,9	Entre 75 e 99
Grau II	entre 8,0 e 9,4	entre 1,0 e 1,4	Entre 50 e 74
Grau III	entre 6,5 e 7,9	entre 0,5 e 0,9	Entre 25 e 49
Grau IV	< 6,5	< 0,5	< 25

Fonte: Miller, A.B. *et al*, 1981.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo se caracteriza como uma análise preliminar dos resultados do impacto da suplementação com dieta imunomoduladora em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante.

Segundo a classificação baseada no *performance status* definido pelo índice de Karnofsky que varia de 0 a 100 em percentuais, as pacientes se distribuíram como mostrado na tabela 3, com 62,5% no limite mínimo proposto de índice 70.

Tabela 3. Distribuição das pacientes de acordo com o índice de Karnofsk.

Índice de Karnofsk	Freqüência	Percentual (%)
70	5	62,5
80	2	25,0
90	1	12,5
Total	8	100

A aplicação do questionário sobre qualidade de vida se apoiou na multidimensionalidade das questões e na subjetividade que evidenciam uma interação dinâmica entre os diferentes domínios. Alterações em qualquer um deles podem afetar a qualidade de vida como um todo (WHOQOL GROUP, 1998).

O perfil sócio-cultural das pacientes, segundo as variáveis: idade, estado civil e escolaridade (tabela 4), nos mostra que, numa variação de 0 a 100, 87% das mulheres se situam na faixa etária superior a 31 anos (média de 48,7 e

mediana em 43 anos). Dados da literatura mostram incidências maiores do câncer de mama em pacientes com idade superior a 35 anos, com crescimento rápido e progressivo (Gebrim *et al.*, 2005; Brasil, 2006).

Tabela 4. Perfil sócio-cultural das pacientes.

Variáveis	Frequência	Percentual (%)
Idade (anos)		
27 - 29	1	12,5
30 - 39	1	12,5
40 - 49	3	37,5
50 - 59	1	12,5
60 - 69	2	25,0
Total	8	100
Estado civil		
Casada	6	75,0
Solteira	1	12,5

Continua...

Tabela 4. Continuação.

outros	1	12,5
Total	8	100
Escolaridade		
Primeiro Grau	2	25,0
Segundo Grau	3	37,5
Terceiro Grau	3	37,5
Total	8	100
Etnia		
Branca	6	75,0
Negra	2	25,0
Total	8	100

A maioria das pacientes que participaram do estudo é originária de cidades do interior do estado de Goiás (62%), locais desprovidos de centros de atendimento de alta complexidade.

Estudo de Nkondjock (2003) mostrou alto índice de mulheres separadas ou que viviam sozinhas sem companheiros, entre casos de câncer de mama. No trabalho em estudo, ao contrário, 75% das pacientes eram casadas.

O perfil étnico mostrou 75% de mulheres da raça branca e 25% da raça negra. Mais de 50% das mulheres examinadas registram nível de instrução maior ou igual ao ensino médio.

O perfil descrito pelos dados analisados anteriormente se complementa com informações acerca de condições físicas, ambientais, psicológicas e sociais, que expressam a qualidade de vida e que foram avaliados com a utilização do questionário *WHOQOL-bref*. Os resultados estão mostrados na tabela V, onde N se traduz como menor reflexo da doença na qualidade de vida e S o maior reflexo, segundo a percepção da paciente.

Tabela 5. Distribuição dos resultados obtidos através do questionário WHOQOL-*brief* no intervalo entre dois ciclos de quimioterapia.

Pacientes	Domínio	Domínio	Domínio	Domínio
	Físico	Psicológico	Meio Ambiente	Relações Sociais
1	N	S	N	N
2	N	N	S	N
3	N	S	S	N
4	S	S	N	N
5	S	N	N	N
6	N	S	S	N
7	N	S	S	N
8	N	S	S	N

Os resultados mostram que na percepção das pacientes, os aspectos sociais (relacionamento com amigos e parentes) e o domínio físico foram os menos afetados pela doença naquele grupo. Sendo a maioria das mulheres procedentes de cidades do interior isto pode se justificar, uma vez que ali a proximidade entre as pessoas é maior e preservam-se os vínculos e o sentimento de solidariedade.

Apesar de serem unânimes as queixas relacionadas com o sono, outros aspectos físicos foram pouco mencionados (dor, fadiga, repouso, mobilidade e atividades cotidianas). Houve cuidado na prevenção de manifestações incômodas relacionadas com o aparelho digestivo. Não se registraram casos de diarreia e apenas um caso de vômito foi mencionado. Registraram-se queixas de náuseas nos três dias que se seguiram à quimioterapia. A maioria das pacientes,

entretanto, informou sobre a normalidade no desenvolvimento de suas atividades diárias, sem menção à fadiga que impedisse a vida normal.

Um fator que influenciou a sinalização de resultados promissores foi a boa adesão do grupo de pacientes participantes do estudo ao tratamento com a suplementação nutricional. Para isto foi imprescindível a atuação conjunta com a equipe médica envolvida com o mesmo grupo. As pacientes demonstraram através de depoimentos que estavam motivadas e confiantes. Também foi relevante a forma de abordar as pacientes, fornecendo informações claras a respeito do que se tratava o suporte nutricional e quais seus potenciais benefícios. Outras dúvidas quanto à alimentação normal foram esclarecidas à medida que as pacientes solicitavam.

Mesmo sendo o câncer de mama considerado uma doença de bom prognóstico, as pacientes demonstram certa insegurança por medo da morte, da perda da função sexual e talvez isto funcione como um fator motivador para abrirem suas percepções, colaborar e predispor na aceitação de fatores que possam ser capazes de serem aliados na melhora ou fortificação de suas condições orgânicas principalmente. Desta forma valorizam o bom estado nutricional no esforço contra o avanço da doença. Isto foi observado em relatos de pacientes ou seus cuidadores, em diversos momentos registrados à seguir:

“Observei a diferença pelo número de plaquetas da minha mãe que pela primeira vez em quatro ciclos de quimioterapia subiram e percebi que ela também ficou menos tempo deitada de repouso desta vez”.

“Eu me senti bem melhor, mais forte, até comentei com o meu médico”

“Fiquei mais disposta, senti diferença dos outros ciclos e gostaria de continuar tomando até meu último ciclo”.

“ Eu queria saber se posso misturar com escaldado de fubá porque eu prefiro sentir o gosto menos forte pois tenho receio de ficar com náusea”.

“Eu descobri que diluindo em menos água, descia melhor no estômago”.

“Eu posso dividir em mais vezes o volume? Acho mais fácil ingerir um volume menor”.

“Eu não podia ficar gripada por causa da imunidade e o ciclo de quimio que estava próximo, mas fiquei e tive até febre, liguei também para o meu médico e entre outras orientações ele me incentivou a continuar com o suplemento sem interrupção. Eu continuei e na semana seguinte quando fiz os exames antes da quimio estava tudo bem e o meu tratamento prosseguiu normal”.

“Olha, eu me senti tão bem, não tive sintoma nenhum, nem precisei de remédio após este ciclo que tomei o suplemento”.

Avaliando os aspectos relacionados com o ambiente que pertence ao domínio quatro e agrupa aspectos financeiros, percebe-se que embora todas as pacientes avaliadas dispusessem do apoio de planos de saúde para o tratamento, foram citadas questões relativas às dificuldades com recursos financeiros. A alta frequência com que foi mencionado o excesso de barulho na proximidade das residências apontou para uma grande sensibilidade ao ruído das participantes.

A maior influência da doença sobre a qualidade de vida refletiu sobre os aspectos psicológicos das pacientes. Foram mencionados sentimentos negativos, ansiedade e dificuldades de memória. O fato de saírem de suas cidades para a realização do tratamento se mostrou como fator estressante. A perda da libido e a preocupação com seus parceiros evidenciaram a angústia em relação à solução do problema em curto ou médio prazo.

Vários estudos colocam em evidência as alterações nos aspectos psicológicos de pacientes com câncer de mama (Veloso, 2002; Jong *et al.*, 2005; Okamura *et al.*, 2005.). Em estudo longitudinal, prospectivo, acompanhando pacientes com câncer de mama durante e até 06 anos após o tratamento, Ganz *et al.* (2003) observaram queda no aspecto psicológico da qualidade de vida das pacientes.

O estadiamento clínico da doença, elemento fidedigno na previsão de sobrevida a partir do diagnóstico, estratificou as mulheres classificando 37,5% delas em grau I, 12,5% em grau IIa, 25% em graus IIb e IIIb. Diagnósticos feitos no estadiamento I da doença permitem a predição de 80 a 90% de sobrevida em 5 anos. No estadiamento II aquela taxa de sobrevida fica entre 22 e 63%, nos mesmos cinco anos.

As mulheres que participaram deste estudo são pacientes com câncer de mama, com indicação para a cirurgia e quimioterapia adjuvante, conforme a classificação TNM (tamanho do tumor (T), linfonodos regionais (N) e metástases à distância (M)). O estágio III (onde se incluem 25% da amostra estudada) é identificado por câncer de mama localmente avançado (CMLA), com presença de tumores volumosos (geralmente com mais de 5 cm), envolvimento de linfonodos regionais, comprometimento direto da pele ou da parede torácica. É alta a incidência de metástases subseqüentes, atingindo quase 70% das pacientes. A terapia inclui cirurgia e/ou radioterapia e a predição é de curto intervalo livre de doença e sobrevida.

O tratamento prévio à quimioterapia naquele grupo incluiu 62% de casos submetidos à quadrantectomia e um caso de mastectomia. Estão comprovados os benefícios da quadrantectomia, preservando a auto-imagem da mulher e

favorecendo melhor qualidade de vida, embora o diagnóstico da doença possa exigir a mastectomia e o diagnóstico tardio responde por grande parte da opção por aquele procedimento (Janni *et al.*, 2001; Prado, 2001; Engel *et al.*, 2004; INCA, 2006).

Em 75% dos casos o regime quimioterápico utilizado foi a combinação intitulada CMF (Ciclofosfamida + Metotrexato + Fluoracil) e os restantes 25% se submeteram ao FAC (Fluoracil + Adriblastina + Ciclofosfamida).

Os exames hematológicos realizados no intervalo de tempo em que foi oferecida suplementação alimentar mostram ganho em relação aos leucócitos totais em todas as mulheres (período compreendido entre o primeiro e o segundo exame) e a mediana da diferença na contagem de células recaiu em um aumento de 900mm^3 (tabela 6).

Entre o segundo e o terceiro exames registrou-se perda em todos os casos. A mediana da diferença do número de leucócitos totais entre o primeiro e o terceiro exames recaiu em valor equivalente a 550mm^3 . (tabela 6).

Tabela 6. Valores da Mediana do número de Leucócitos totais, Neutrófilos e plaquetas por mm^3 nos exames I, II e III.

Células Hematológicas	Exame I	Exame II	Exame III
Leucócitos totais	4 200	5 100	4 750
Neutrófilos	2 072,5	3300	2865
Plaquetas	225000	250000	235000

A maioria das drogas utilizadas no tratamento quimioterápico induz à depressão da medula óssea em graus variáveis. As células pluripotenciais da medula óssea são de renovação rápida, portanto muito susceptíveis à ação dos

agentes, que podem levar à leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia e anemia. Os leucócitos originam-se de precursores na medula óssea (MO) que sofreram diferenciação granulocítica. A neutropenia pode ser causada por defeitos em qualquer das etapas de produção dos neutrófilos: proliferação, maturação, sobrevivência e distribuição. Com frequência, o mecanismo fisiopatológico envolve mais de uma etapa, como pode ocorrer nas neutropenias induzidas por infecções e drogas ou imunomediadas. Em contrapartida, a produção de granulócitos na medula óssea (MO) é um processo muito bem regulado onde o controle da proliferação e da maturação celular é feito pelas citocinas produzidas no microambiente da MO. (Finch, 1983; Koepke, 1994).

A glutamina é bom exemplo de suprimento para auxiliar o sistema imunológico, uma fonte energética importante para os macrófagos, linfócitos e demais células do sistema imunológico. Estimula a proliferação de linfócitos, diferenciação das células B e produção de IL-1 (Borges, 1995).

A análise dos resultados no presente estudo mostra que duas de três pacientes com idade entre 60 e 62 anos apresentaram saldo positivo menor em relação ao número de células recuperadas. A idade pode ter sido um dos fatores que contribuíram para este resultado.

A paciente mais jovem do grupo, de 27 anos, foi a única que apresentou, no exame pós-suplementação e pós quimioterapia, número total de leucócitos inferior ao exame pré-suplementação. Trata-se de paciente classificada no estadiamento III, que muitas vezes exige dosagens diferenciadas de quimioterápicos, com alta taxa de toxicidade hematológica (Glatstein, & Carter, 1982). Outra paciente deste grupo, na mesma condição clínica, não

apresentou valores menores nos referidos exames, mostrando, porém, pequeno saldo de recuperação celular.

A classificação da toxicidade hematológica, utilizando a padronização da OMS, não mostrou presença de anemia nem de plaquetopenia em nenhum dos momentos avaliados (tabelas 7, 8 e 9). Registrou-se um caso de discreta neutropenia (1400mm^3). Em uma mulher da raça negra registraram-se 1300mm^3 , estando ambas classificadas no grau I de toxicidade hematológica (tabela 9). A literatura afirma que pessoas de raça negra apresentam valores aceitáveis mais baixos para normalidade de número de leucócitos (Haddy, 1999).

Tabela 7. Distribuição percentual de pacientes segundo grau de toxicidade em ciclo anterior à suplementação nutricional.

	Grau toxicidade (OMS)				
	0	I	II	III	IV
Anemia	100	0	0	0	0
Neutropenia	62,5	12,5	25	0	0
Plaquetopenia	100	0	0	0	0

Tabela 8. Distribuição percentual de pacientes segundo graus de toxicidades entre os ciclos em que houve suplementação nutricional.

	Grau toxicidade (OMS)				
	0	I	II	III	IV
Anemia	100	0	0	0	0
Neutropenia	100	0	0	0	0
Plaquetopenia	100	0	0	0	0

Tabela 9. Distribuição percentual de pacientes segundo grau de toxicidades em ciclo posterior à suplementação nutricional.

	Grau toxicidade (OMS)				
	0	I	II	III	IV
Anemia	100	0	0	0	0
Neutropenia	87,5	12,5	0	0	0
Plaquetopenia	100	0	0	0	0

A toxicidade das drogas quimioterápicas pode ser um fator limitante da dose ou indutora do adiamento da aplicação de novo ciclo até a normalização dos índices laboratoriais e ou clínicos. Os agentes mais comumente relacionados com estas toxicidades são os antracíclicos, principalmente a adriplastina e a epirubicina. Estes agentes apresentam, entretanto, taxas de resposta objetiva de 90% e oportunizam uma sobrevida global média de cinco anos, em pacientes com câncer de mama localmente avançados (CMLA).

Estudos prospectivos mostraram graus de toxicidade hematológica maior em grupos de pacientes que receberam altas doses, com maior eficácia em casos de CMLA. Revelaram diminuição progressiva dos valores hematológicos médios a cada ciclo, alterações digestivas freqüentes com náuseas e vômitos, mucosite e diarreia com menor freqüência (Morrow *et al.* 1986; Bonadonna, 1994; Valagussa *et al.*, 1990).

Foram introduzidas várias modalidades terapêuticas no tratamento do câncer de mama localmente avançado (CMLA), a exemplo da quimioterapia com antraciclina e a intensificação de doses, levando a melhores resultados clínicos e a chances de cirurgias menos mutilantes. Estudo mais recente em Bonadonna

(2004), menciona que os méritos da antraciclina dependem da modalidade de administração e da ponderação entre risco e benefícios.

A máxima preservação da integridade do corpo é um forte motivador no tratamento do câncer de mama em todas as suas etapas, a começar pela prevenção. Para tanto são necessários esforços em uma abrangência terapêutica muito maior, o que demanda a contribuição de todas as áreas do conhecimento humano.

6. CONCLUSÕES

O presente estudo mostrou de forma satisfatória uma recuperação de leucócitos totais e, em particular, de neutrófilos. Os linfócitos também foram bem preservados, conforme mostra a mediana do percentual de variação no aumento entre os exames feitos antes e durante a suplementação, que ficou entre 8 e 11%. Entre o segundo e o terceiro exame (pós quimioterapia) o percentual de diminuição ficou entre 6 e 10%.

A proposta do trabalho e sua metodologia não permitem confirmação estatística sobre os resultados, tendo o mesmo sido desenhado como uma primeira aproximação sobre o problema, tendo em vista o tamanho da amostra e a impossibilidade de um controle direto da ingestão do suplemento alimentar e de outras substâncias que porventura alguma paciente estivesse utilizando. A análise dos resultados leva, entretanto, à afirmação de que não se presente associação entre o aumento ou redução nos níveis celulares do hemograma, com as variáveis: idade, índice de Karnofik e o regime de quimioterapia. Da mesma forma, não se percebe associação entre os indicadores hematológicos estudados e a qualidade de vida, quando examinada de forma global.

Os dados parecem indicar também que os ganhos são menores quando o estadiamento da doença está mais avançado. A mesma leitura induz ao pensamento de que o saldo positivo nos índices dos indicadores hematológicos possa representar um ganho em função do suporte nutricional utilizado.

Os resultados também suportam o reconhecimento da contribuição dos nutrientes imunomoduladores, sobretudo no perfil oxidativo das células do

sistema imunológico e que um suporte nutricional adequado poderia resultar na melhoria de todas as etapas da carcinogênese.

Pacientes em tratamento antineoplásico necessitam de atenção multidisciplinar, sobretudo nutricional, de forma a possibilitar o transcorrer do tratamento sem interrupções por falta de condições clínicas e com efeitos colaterais minimizados, aperfeiçoando ainda a terapêutica com seus objetivos de cura ou restabelecimento integral do paciente.

Novos estudos tornam-se necessários para melhor entendimento da interação entre nutrição específica e imunossupressão, principalmente em relação ao nível de estadiamento de tumores e ainda a intervenção nutricional em maior número de ciclos quimioterápicos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abreu, E.; Koifman, S. (2002). Fatores prognósticos no câncer de mama feminina. *Rev. Bras. de Cancerologia*. v. 48 (1).P p.113-131.

Adamsen, Lis. *et al.* (2006). The effect of a multidimensional exercise intervention on physical capacity, well-being and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer*. v.14. Pp.116-127.

Alves, R. (2006). *Impacto da orientação nutricional e acompanhamento dietoterápico individualizado em pacientes com câncer*. Revista Nutrição em Pauta 2000; jan-fev: 40: 49-52. VIII Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva e XI Congresso Mundial de Saúde Pública, Rio de Janeiro. Acesso em: 14/01/08. Disponível em: www.fiocruz.br.

Aranibar, HG; *et al.*(2005). Quimioterapia adjuvante en axila comprometida. Es necesario planificar esquemas distintos según cantidad de nódulos metastásicos? *Rev. Chil. de Cirurgia*. V.57(1).Pp. 81-88.

Armstrong, K. (2001). Genetic Susceptibility to Breast Cancer. From the Roll of the Dice to the Hand Women Were Dealt. *JAMA*. v. 285. Pp 2907-2909.

Alexander, J. W. (2002). Nutritional pharmacology in surgical patients. *Am J Surg*. 183(4):349-52.

Bachmann, P. (2001). Nutrition au cours des radiotherapies. *Nut. Clin. Metabol.* 15: 308-17.

Baker D. S. *et al.* (1995). Should anticancer drug dose be adjusted in the obese patient? *J Natl Cancer Inst.* 87:333 - 334.

- Baker, J. P.; Detsky, A. S.; Wesson, D. E. (1982). Nutritional assessment: a comparison of clinical judgment and objective measurements. *N Engl J Med.* 306: 967-972.
- Barber. M.D. (2001). Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. *Nutrition.* 17:751-5.
- Beale, R. J.; Bryg, D. J.; Bihari, D. J. (1999). Immuno-nutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med.* 27:2799–2805.
- Beale, R. J.; Bryg, D. J.; Bihari, D. J. (1999). Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med.* 27(12):2799-805.
- Berrigo, T. (1999). Qualidade de vida e nutrição e câncer: *Revista Nutrição em Pauta.* nov – dez: 39:34 – 36.
- Bistran, BR. (2003). Clinical aspects of essential fatty acid metabolism: Jonathan Rhoads lecture. *JPEN.* 27(3). 168
- Bodinsky, L. H. (2001). *Dietoterapia: princípios e prática.* São Paulo: Atheneu.
- Bóer, K. *et al.* (2003). Adjuvant therapy of breast cancer with docetaxel-containing combination (TAC): a Hungarian experience in the BCIRG 001 trial . *Pathol Oncol Res.* 9 (3): 166-169.
- Bonadonna, G. (1994). High risk breast cancer: from adjuvant to neoadjuvant chemotherapy. *In:* Fortner, J. G.; Rhoads, J. E. (Org). *Accomplishments in Cancer Research.* General Motors Cancer Research Foundation. Philadelphia, Lippincott. p89.
- Bonadonna, G. *et al.* (2004). Clinical relevance of different sequencing of doxorubicin and cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 22(9). Pp.1614-20.

- Bonassa, E.M; .(2000).*Enfermagem em terapêutica oncológica*. São Paulo: Editora Atheneu,
- Bonassa, E. M. (1998). *Enfermagem em Quimioterapia*. São Paulo: Atheneu.
- Bohr VA *et al.* (1989). Biology of disease: DNA repair and its pathogenetic implications. *Lab Investig.* 61:143.
- Borges, V.C. *et al.* (1995). *Imunonutrição: Uma perspectiva*. In: Waitzberg DL. Nutrição Enteral e Parenteral na Prática Clínica. 2ª Edição,; Editora Atheneu. 642 p.
- Boring, C. C. (1994). Cancer statistics. *Cancer Journal Clinic.* v. 44, p. 7-26.
- Bowers, J. M.; Dols, C. L. (1996). Subjective global assessment in HIV-infected patients. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 7:83-9.
- Braga, M.; Gianotti, L.; Radaell, G.; *et al.* (1999). Perioperative immuno-nutrition in patients undergoing cancer surgery. Results of a randomized double-blind phase 3 trial. *Arch Surg.* 134:428–433.
- Brasil. Ministério da Saúde-INCA. (2000). Controle de sintomas do câncer avançado em adultos. *Rev. Bras. de Oncol.* 46: 243 – 256. <http://www.inca.gov.br/estimativas/2000-2005>.
- Brasil. Ministério da Saúde-INCA (2004). Instituto Nacional de Câncer. *Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003*. Rio de Janeiro, 183 p.
- Brasil. Ministério da Saúde-INCA.(2004). *TNM Classificação de tumores malignos*. Traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro.

Brasil, Ministério da Saúde – INCA. (2001). Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Incidência e Mortalidade por câncer no Brasil*. Acesso em: 25 ago. 2007. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_43/v03/editorial.html. >.

Brasil. Ministério da Saúde-INCA (2003). Instituto Nacional do Câncer. *Estimativa de Incidência e Mortalidade por câncer no Brasil*. São Paulo.

Brasil, Ministério da Saúde - INCA. (2007). Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. *Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro.

Brasil, Ministério da Saúde (2006). Secretaria de Atenção à Saúde. Controles de cânceres de útero e da mama. *Cadernos de atenção básica*. n. 13. Brasília.

Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2000). *Resolução-RCD no 63, de 6 de julho de 2000*. Diretoria colegiada da. OF. EL. No 247/2000.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Resolução RCD no 63, de 6 de julho de 2000*. Regulamento técnico para terapia de nutrição enteral.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. *Portaria No 272 de 8 de abril de 1998*. Regulamento Técnico para a Terapia de Nutrição Parenteral.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária. *Portaria No 343 de 7 de março de 2005*. Institui, no âmbito do SUS, mecanismos para implantação da assistência de Alta Complexidade em Terapia Nutricional.

Buss, P. M.; Pellegrini Filho, A. (2007). A Saúde e seus Determinantes Sociais. *PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva*. 17(1):77-93

- Calder, P. C. (2003). Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Braz J. Med. Biol. Res.* 36. (4). 433.
- Campbell, J. B. (2002). Breast Cancer-race, ethnicity, and survival: literature review. *Breast Cancer Research and Treatment.* v. 74, n. 2. Pp. 187-192.
- Cantinelli, F. S. *et al.*. (2006). A oncopsiquiatria no câncer de mama – considerações a respeito de questões do feminino. *Rev. Psiq. Clín.* v.33, n.3. Pp.124-133.
- Caplan, L. S. *et al.* (2000). Time diagnosis and treatment of breast cancer: results from the National breast and Cervical Cancer Early Detection Programs. *Am. J. Public Health.* v 90. Pp. 130-134.
- Castell, LM & Newsholme, EA. (1998). Glutamine and the effects of exhaustive exercise upon the immune response. *Can J Physiol Pharmacol.* 76(5) Pp.524-32.
- Cella & Cherin. (1988). Quality of life during and after cancer treatment. *Compr Ther.* 14. Pp.68 – 76.
- Cerra FB, et al. (1988). Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery.* 104:272-33.
- Chu, E; DeVita, V. T. J. (2001). Principles of cancer management: Chemotherapy. *In: DeVita et al. Cancer: principles e practice of oncology.* 6^a- ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins. Pp. 289-306.
- Clementes, M. (1991). Free radicals in chemical carcinogenesis. *Kinische Wochenschrift Germany.* v.23-29, n.69. P p.1123-1134.

- Colli, C. (2003). Alimentos Funcionais. In: *Guia de Medicina Ambulatorial e hospitalar*. São Paulo: Manole. Pp.66-67.
- Collins, T. (2000). Inflamação aguda e crônica. In: Robbins. *Patologia estrutural e funcional*. 6ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. Pp. 45-78.
- Conde, D. M. *et al.* (2006). Qualidade de vida em mulheres com câncer de mama. *Rev. Bras. Genecol. Obstet.* v. 28, n.3. Pp.195-204.
- Consensus recommendations from the Summit of Immuno-Enhancy Enteral Therapy. *JPEN 2001*, 25(suppl) 561.
- Correa, E.C.M.; Rocha, RO. (2004). Nutrientes especiais e câncer. In: Waitzberg, D. L. (Org). *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu. Pp. 638-44.
- Cuppari, L. (2005). *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar*. UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. 2ª ed. São Paulo: Manole. Pp. 243-256.
- Curi, R. *et al.* (1999). Metabolic fate of glutamine in lymphocytes, macrophages and neutrophils. *Braz J Med Biol Res.* 32(1):15-21.
- Curley SA. *Et al.* (2003). Regression of hepatocellular cancer in a patient treated with arginine deiminase. *Hepatogastroenterology.* 50(53):1214-6.
- David, C.M.; Kortebe, E.; Fonte, J. C. M.; Ribeiro, P.; Rocha, R. G. A. (2001). *Terapia nutricional no paciente grave*. Rio de Janeiro: Revinter.
- Detsky, A. S. (1991). Nutritional status assesment: does it improve diagnostic or prognostics information? *Nutrition.* 7:37-8.
- Diaz, J.; Conde–Garcia, J. (2000). *Oncologia clínica básica*. Madrid: Aran Ediciones. Pp. 229-245.

- Doll, R. (1992). Are we winning the war against cancer? *J. Clin. Oncol.* 4:257.
- Duarte, A. C. G. (2003). Semiologia Imunológica Nutricional. *In: Duarte, A. C. G. Mediadores imunológicos.* Axcel Books do Brasil Editora; Rio de Janeiro. Pp. 22-36.
- Duarte, A. C. G. (2007). *Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais.* Atheneu; São Paulo.
- Espat, NJ. *et al.* (1996). Dietary Modulation of Amino Acid Transport in Rat and Human Liver. *J. Surg. Res.* 63 (1) : 263 - 8.
- Finch, S. T. (1983). Neutropenia. *In: Willians, W. J.; Beutler, E.; Erslev, A. J.; Lichtman, M. A. Hematology.* McGraw-Hill Book Company - 3rd Edition: Chapter 87:773-793.
- Fleck M.P.A. A. *et al.* (1999). Desenvolvimento e aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Rev. HCPA.* 19.1.Pp.9-30.
- Fleck, M. P. A. *et al.* (2000). Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100). *Rev. Saúde Pública.* abr. v. 23, n.2, Pp.198-205.
- Fleck, M. P. A. *et al.* (2000). Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-BREF". *Rev Saúde Pública.* n. 34. Pp.178-83.
- Fletcher, R.H. (1996). *Epidemiologia clínica: elementos essenciais.* 3a ed. Porto Alegre: Artes Médicas. Pp. 145-73.
- Frank, A. & Soares, E. (2002). *Nutrição no envelhecer.* 2^a ed. Rio de Janeiro: Atheneu.

- Freitas, J.J.S. (2000). Glutamina e o sistema nervoso. In: Curi, R. Glutamina: metabolismo e aplicações clínicas e no esporte. *Sprint*. Pp.131-148.
- Ganz, P. A. *et al.* (2002). Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J National Cancer Inst.* 94(1):39-49.
- Ganz, P. A. *et al.* (2003). Breast cancer in older women: quality of life and psychosocial adjustment in the 15 months after diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*. v. 21, n.21. Pp. 4027-4033.
- Ganz, P. A. *et al.* (2003). Breast cancer in older women: reproductive and late health effects of treatment. *Journal of Clinical Oncology*. v.21, n.22. Pp.4184 - 4193.
- Garófalo, A *et al.* (2004). Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Rev. de Nut. de Campinas*; 17(4): Pp. 494-505.
- Gil, A.C. (1999). *Métodos e técnicas de pesquisa social*. 5.ed. São Paulo: Atlas. 206p.
- Gimenez, D. L. (2003). Quimioterapia. In: Ikemori, E. H. A. *et al.* *Nutrição em oncologia*. 1ª- ed. São Paulo: Lemar. p. 179-188.
- Gebrim, LE *et al.* (2005). Câncer de mama. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar de oncologia*. UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. Editora Manole. Pp.69-88. São Paulo.
- Giuliano, A. E. (1998). Câncer de Mama. *Tratado de Ginecologia*. 12 ed. Editora Guanabara. Cap 36, p 909-23. São Paulo.
- Glatstein, E. & Carter, S.K. (1982).The chronic toxicity of cancer treatment, in *Principles of Cancer Treatment*. Carter, S.K. *et al.* New York, McGraw-Hill Book.

- Glanz, K. (1997). Behavioral research contributions and needs in cancer prevention and control: Dietary change. *Prev Méd.* 26(5 Pt 2):S43-S55.
- GLOBOCAN (2002). Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide J Ferlay, F Bray, P Pisani, DM Parkin - IARC CancerBase, 200.
- Gomes-Carneiro, MR., Ribeiro-Pinto, LF. & Paumgarten, FJ. (1997). Environmental risk factors for gastric cancer: the toxicologist's standpoint. *Cad Saúde Pública.* 13 (Suppl.I): 27-38.
- Grimble, R. (2002). Use of n-3 fatty acid-containing lipid emulsions in the Intensive care Unit environment: the scientist's view. *Clin Nutr.* 21(2):15-21.
- Haddy, TB. *Et al.* (1999). Benign ethnic neutropenia: What is a normal absolute neutrophil count? *J Clin Med.* 133:15-21.
- Helm, T. (2004). Basic immunology: a primer. *Minn Med.* 87(5):40-4.
- Hardman, W. E. (2002). Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy. *J Nutr.* 132(11 Suppl): 3508S-3512S.
- Heys, S. D.; Walker, L. G.; Smith, I.; Eremin, O. (1999). Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Ann Surg.* 229:467-477.
- Holmes, S. (1993). Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. *Support Care Cancer.* 1: 326-30.
- James, M.J. *et al.* (2000). Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 71(S):343-8.

- Janni, W. *et al.* (2001). Quality of life influenced by primary surgical treatment for stage I-III Breast CÂNCER – Long-Term Follow-up of a Matched-pair Analysis. *Annals of Surgical Oncology*. n.8, v.6. Pp. 542 - 548.
- Janz *et al.* (2005). Population-based study of the relationship of treatment and sociodemographics on quality of life for early stage breast cancer. *Quality of Life research*. 14: 1467-1479.
- Jong, N. *et al.* (2005). Course of mental fatigue breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. European Society for Medical Oncology. *Annals of Oncology*. n.16. Pp.372-382.
- Koepke, J.A. (1994). *Laboratory Hematology*. New York: Churchill Livingstone. V.1. Pp 289-324.
- Koyama K. *et al.* (1998). Effects of decreased plasma glutamine concentrations on peripheral lymphocyte proliferation in rats. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*.; 77(1-2):25-31.
- Krause, M. *et al.* (2002.). *Alimentos, Nutrição e Dietoterapia*. 10^a ed, Brasil: Editora Roca.
- Koretz. RL. (2002). Immunonutrition: fact, fantasy, and future. *Curr Gastroenterol Rep*. 4(4). Pp. 332-7.
- Kudsk, K. A. (2002). Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg*. 183: 390 – 98.
- Lancheros, L. *et al.* (2004). Characterization of the evolution of the nutritional condition of patients with breast cancer on chemotherapy. *Rev. Colombo Cancerolo*. Jun. 8 (2): 11-22.

- Langer, C. J.; Hoffman, J. P.; Ottery, F. D. (2001). Clinical significance of weight loss in cancer patients: Rationale for the use of anabolic agents in the treatment of cancer related cachexia. *Nutrition*. 17: 1-20.
- Lopes, A. *et al.* Oncologia Cirúrgica. In: Kowalski LP, Anelli A. *et al.* *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia*. 2ª- ed. São Paulo: âmbito Editora. 2002. p. 81 – 91.
- Loss, S. H. (1999). Nutrição e Imunidade. *Revista HCPA*. 19 (3): 388-95.
- Macleod, C.H. *et al.* (2005). Effects of Omega-3 fatty acids on cancer. *Evid. Rep. Technol. Assess.* 113. (summ):1-4.
- Mahan, LK. & Escott-Stump, S. (1998). Lipídeos. In: Krause: *alimentos, nutrição & dietoterapia*. 9ª ed. São Paulo: Roca. Pp. 51-53.
- Mackall CL, *et al.* (1993). T-Cell Regeneration after bone marrow transplantation: differential CD45 isoform expression on thymic-derived versus thymic-independent progeny. *Blood*. 82:2:585-94.
- Male, D.; Roit, I. (1999). Introdução ao sistema imune. In: Roit, I.; Brostoff, J.; Male, D. *Imunologia*. São Paulo; Manole. Pp. 1-11.
- Méier, R; Steuerwald, M.; Waitzberg, D. L. (2004). Imunonutrição em câncer. In: Waitzberg, D. L. (Org). *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Atheneu. Pp. 630-7.
- Mendonça, G. A. *et al.* (2004). Características tumorais e sobrevivência de cinco anos em pacientes com câncer de mama, admitidas no Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil. Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública* v.20, n.5. Pp. 1232 – 1239. set-out.

- Miller, AB. *Et al.* (1981). Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 47.1. Pp.207-14.
- Minayo, M. C. S. *et al.* (2000). Qualidade de vida: um debate necessário. *Ciênc. saúde coletiva*. Rio de Janeiro. v. 5, n.1.
- Moore, F.A. *etal.* (1992). Enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. *Ann. Surg.* 216: 172-183.
- Morris, T. & White, P. (1977). Psychological and social adjustment to mastectomy: a two-year follow-up study. *Cancer*. 40:2381-7.
- Morrow, M. *et al.* (1986). Multimodal therapy for locally advanced breast cancer. *Arch. Surg.* 121: 1291-6.
- Moura-Gallo, CV. *Et al.* (2004). Mutações no gene TP53 em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clínico-patológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. *Rev. Bras. de Epidemiol.* São Paulo. v.7, n. 2. Pp. 167-175.
- Murphy, J.M. & Newsholme, P. (1998). The importance of glutamine metabolism in murine macrophages and human monocytes to L-arginine biosynthesis and rates of nitrite or urea production. *Clinical Science*. v.95, p.397-407.
- Nahas, M. V. (2003). *Atividade Física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo*. Londrina: Midiograf.
- Naspitz, C K. (Coord.). (1994). *Manual de alergia e imunologia II*. [s.l.]: Sociedade Brasileira de Pediatria. Comitê de Alergia e Imunologia. 119 p.
- Netto & Oliveira, A. G. C. (2002). Câncer de mama feminino. *In*: Kowalski, L. P.; Anelli, A. *et al.* *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia*. 2^a- ed. São Paulo: âmbito Editora, Ltda. Pp. 643 – 644.

- Netto, M. M.;Iyeyasu, H.; Maio, M. A. C. (2002). Câncer de mama localmente avançado. *In: Kowaski, L. P.; Anelli, A. et al. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2ª- ed. São Paulo: âmbito Editora, Ltda. Pp. 644 - 50.*
- Newsholme P. (2001). Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *Journal of Nutrition. v.131. Pp.2515S- 2522S.*
- Neves, F. J.; Mattos, I. E.; Koifman, R. J. (2005). Mortalidade por câncer de cólon nas capitais brasileiras no período 1980 – 1997. *Arq. de Gastroent.. v. 42, n. 01. Pp 63-69, Jan./mar.*
- Nkondjock, A. *et al.* (2003). A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. *The Breast. v. 12. Pp.131-138.*
- Novaes, MRCG.; Lima LAM. (1998).Suplementação nutricional com L-arginina: uma terapêutica coadjuvante em portadores de câncer. *Rev. Metab. Nutr.;5(3/4): Pp 40-4.*
- Oliveira, T.; Angelis, E. C. (2003). Terapia nutricional e reabilitação do paciente com câncer de cabeça e pescoço. *In: Ikemori, E. H. A. et al. Nutrição em oncologia. 1ª- ed. São Paulo: Lemar. Pp. 83 - 108.*
- Oliveira, B. G. O. *et al..* (2006). Versão em português, adaptação transcultural e validação de questionário para avaliação da qualidade de vida para pacientes portadores de marcapasso: AQUAREL. *Arq. Bra. Cardiol. São Paulo. v. 87, n.2. Pp. 75 - 83.*
- Okamura, M. *et al..* (2005). Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Jpn Journal Clin Oncol. v.35. n.6. Pp.302-309.*

- Pandey, Manoj; *et al.* (2006). Early effect of surgery on quality of life in women with operable breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* n.36. v.7. Pp.468-472.
- Paulinelli, R. R. *et al.* (2003). A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade. *Rev. bras. saúde matern. Infant.* Recife. 3 (1): 17-24. jan. - mar.
- Perera, F. P.; Weinstein, I. B. (2000). Molecular epidemiology: recent advances and future directions. *Carcinogenesis.* 21: 517-524.
- Perera, F. P. (1997). Environment and cancer: who are susceptible? *Science.* 278: 1068 - 1073.
- Perez, E.; Muss, H. B. (2005). Optimizing adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer. *Oncology.* 19 (14): 1759 - 67.
- Perry, M. C. (2001). *The Chemotherapy Sourcebook*, 3^a- ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins.
- Pontes, R. M. A. *et al.* (2004). Qualidade de vida em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal: tradução para o português e validação do questionário "Inflammatory Bowel Disease Questionare" (IBDQ). *Arq Gastroenterol.* v.41, n.2. Pp.137 – 143. abr/jun.
- Rocha, B. *et al.*(1995). Extrathymic T cell differentiation. *Curr Opin Immunol.* 7:235-42.
- Rhodes, V. A.; McDaniel, R. W. (2001). Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *CA: Cancer J Clin.* 51: 232 - 248.
- Richardson, J. *et al.* (1999). *Pesquisa social: métodos e técnicas.* 2.ed. São Paulo: Atlas. 200p.

- Rosenfeld, R. S.; Leite, C.; Rocha, R. G. A. (2000). Terapia Nutricional no Paciente Imunodeprimido e no Câncer. *Programa Abbott de Especialização*. v.10, p.3-21.
- Rossit, A. R. B.; Cabral, I. R.; Conforti-Froes, N. D. T. (1999). Avaliação das frequências alélicas de genes do biometabolismo em uma população brasileira. *Genetics and Molecular Biology*. 22: 23.
- Shils, M. E., Olson, J. A., Shike, M., Ross, A. C. (2003). *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*. 9. ed. Editora Manole. v. 1: 687-709. São Paulo.
- Silva, M. C. G. B. (2000). Avaliação subjetiva global. In: Waitzberg, D. L. *Nutrição oral, enteral na prática clínica*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu. p. 241-53.
- Schover, LR. *et al.* (1995). Partial mastectomy and breast reconstruction: A comparison of their effects on psychosocial adjustment, body image, and sexuality. *Câncer*.75. Pp. 54-64.
- Sobell, J. *et al.* (1989). Validation of a retrospective questionnaire assessing diet. *Am J. Epidemiol*, v.130. Pp. 173-87.
- Springer-Verlag. (1996). *Manual de Oncologia Clínica - União Internacional Contra o Câncer*. 2.ed. brasileira. Acesso em 15/05/2006. Disponível em: <http://andre.sasse.com/mama.htm>
- Starlin, N.; Chau, I.; Norman, A. R.; Tait, D.; Iveson, T.; Hill, M.; Hickish, T.; Lofts, F.; Jodrell, D.; Cunningham, D. (2004). A randomized comparison between six months of bolus fluorouracil (5 FU) leucovorin (LV) and twelve weeks of protracted venous infusion (PVI) 5 FU as adjuvant treatment in colorectal cancer: an update with 5 years follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 23:25.

- Tchen, N. *et al.* (2003). Cognitive Function, Fatigue and Menopausal Symptoms in Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical*. vol. 21. 22:4175-4183
- Torrezini & Athanazio. (2008). Imunovigilância e imunoeedição de neoplasias: Implicações clínicas e potencial terapêutico. *Rev. Bras. de Cancerol.* 54(1): 63-77.
- Thies, F. *et al.* (2001). Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid, but not with other long-chain n-3 or n-6 polyunsaturated fatty acids, decreases natural killer cell activity in healthy subjects aged >55 y. *Am. J. Clin Nutr.* 73(3):539-48.
- União Internacional Contra o Câncer - UICC. (1998). TNM: Classificação dos tumores malignos. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer. Quinta edição. Pp. 128-136.
- Vacek, P. M.; Winstead, F. P.; Secker Walker, R. H.; Hooper, G. J. (2003). Factors influencing quality of life in breast cancer survivors. *Qual Life Res.* 12: 527-537.
- Valagussa, P. *et al.* (1990). Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 15: 137.
- Veloso, M. M.X. (2001). *Qualidade de vida subsequente ao tratamento para câncer de mama*. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde publica/ FIO CRUZ. Universidade Federal do Pará.
- Vaz, N. M.; Pordeus, V. (2005). Visiting immunology. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* vol. 85, n. 5.

Vilela, J. R.; Barros, G. (2004). *Modelo de inclusão digital para construção do conhecimento em qualidade de vida e atividade física*. Tese (Doutorado em Educação Física). Faculdade de Educação Física. UNICAMP, Campinas-SP.

Vissers YL.. *et al.* (2003). Plasma arginine concentrations are decreased in gastrointestinal cancer. *Clin Nutr.*22(Suppl). 1:67s.

Waitzberg, D. L. (2002). Nutrição e câncer: *Revista Nutrição em Pauta 2002*. set-out:: 32 – 38.

Waitzberg, D. L. (2002). *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. v. 1 e 2. 3^a ed. São Paulo: Atheneu.

WHO – World Health Organization. *Cancer*. Fact sheet nº 297, February, 2006.

Acesso em: 18 out. 2007. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>.

WHOQOL FIELD CENTRE. *The Australian. Quality of life instruments*. Acesso em: 01/05/2007. Disponível em: <http://www.psychiatry.unimelb.edu.au/qol/whoqol/index.html> .

WHOQOL GROUP, THE. (1998). The world health organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Soc. Sci. Med.* vol. 46, n.12. Pp. 1569 - 1585.

Willet, W. C. (1998). *Nutritional epidemiology*. New York, Oxford University, Cap 16. 413 p.

Winer, E. P *et al.*. (2001). Malignant tumors of the breast. *In: DeVita, V. T. J.; Hellman, S.; Rosenbrg, S. A. Cancer: principles e practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Pp. 1661 – 1716.

- Wu, G. & Morris, SM Jr. (1998). Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J.* 336:1-17.
- Wu, D. & Meydani, SN. (1998). N-3 polyunsaturated fatty acids and immune function. *Proc. Nutr Soc.* 57(4):503-9.
- Young-McCaughan, SR *et al.* (1996). Sexual functioning in women with breast cancer after treatment with adjuvant therapy. *Cancer Nurs.* 4:308-19.
- Ziegler, T.R. *et al.* (2003). Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosa repair, and barrier function. *Annu. Rev. Nutr.*; v.23. Pp. 229-61.
- Zaloga, G. P.; Siddiqui, R.; Terry, C.; Marik, P. E. Arginine: mediator or modulator of sepsis? *Nutrition in Clinical Practice.* v. 19. Pp. 201 - 215.

ANEXOS

ANEXO I

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA / UCG

Universidade Católica de Goiás
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

UNIVERSIDADE
Católica
DE GOIÁS

PARECER CONSUBSTANCIADO

CAAE – 1982.0.000.168-07

Projeto de Pesquisa: *Suplementação Alimentar em tratamento quimioterápico antineoplásico*

Pesquisador Responsável: Sandra Maria Rosa de Aguiar

O projeto de pesquisa apresenta-se atual e de grande relevância para a sociedade científica, uma vez que a pesquisadora avaliará o impacto da ingestão de suplemento nutricional imunomodulador sobre o perfil hematológico de pacientes portadores de câncer de mama após quimioterapia adjuvante.

Para a fundamentação do projeto:

1. Define o campo de atuação da pesquisa (Centro Goiano de Oncologia, na cidade de Goiânia);
2. Define a população de estudo, explicitando os critérios de inclusão e de exclusão;
3. Dá destino aos dados, os quais serão guardados pela pesquisadora e, se responsabilizando, também, pelo anonimato dos sujeitos, quando da divulgação dos resultados;
4. Apresenta o roteiro para a devida coleta dos dados a serem pesquisados;
5. Define quais as variáveis do estudo;
6. Apresenta a assinatura do responsável da instituição onde será realizado o estudo na folha de rosto;
7. Apresenta o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido na forma requisitada pelo Comitê.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP manifesta-se pela **APROVAÇÃO** do projeto de pesquisa nos termos em que está proposto.

Situação: Novos

Goiânia, 08 de agosto de 2007.


Prof. Dr. José Rodrigues do Carmo Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa/UCG

ANEXO II

ÍNDICE DE PERFORMANCE DE KARNOFSKY

ESCORE	DESCRIÇÃO
100	Normal
90	Capaz de realizar atividades normais. Sem sinais ou sintomas de doenças.
80	Realiza atividades normais com proeza.
70	Cuida de si próprio, capaz de realizar atividades normais e trabalhar.
60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria das suas próprias atividades.
50	Requer considerável assistência e cuidados médicos freqüentes.
40	Incapaz, requer cuidados especiais e assistência.
30	Severamente incapaz, indicação de hospitalização em morte iminente.
20	Muito doente, hospitalização necessária, necessidade de tratamento de suporte ativo.

ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE

**PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO**

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa e para que seja incluída no estudo é preciso que aceite e assine este documento, depois de receber todas as informações. Se você assinar, ficará com uma cópia deste documento e poderá desistir a qualquer momento de sua participação. Se não quiser participar ou se desistir mais adiante isto não vai alterar o seu tratamento nem diminuir a atenção que lhe está sendo prestada. Se tiver alguma dúvida, pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Goiás pelo telefone 3227-1071.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Suplementação alimentar em tratamento quimioterápico antineoplásico

Pesquisador Responsável: *Sandra Maria Rosa de Aguiar*

Telefone para contato: 62 32120871 e 84621409

Para diminuir os efeitos colaterais do tratamento quimioterápico a paciente deve estar fortalecida.

Este trabalho quer avaliar os efeitos de uma suplementação alimentar capaz de melhorar o estado nutricional das pacientes, em um tempo curto (uma semana antes da quimioterapia).

O uso do produto que vai ser utilizado não oferece risco para aqueles que o utilizam e se o mesmo não for tolerado pela paciente, depois de degustado, sua administração será interrompida, sem prejuízo para o tratamento que havia sido estabelecido.

Por se tratar de suplementação alimentar, não se esperam problemas decorrentes de seu uso.

Os seus efeitos serão medidos através dos exames de sangue que são feitos, de rotina, antes e depois da quimioterapia.

Seu nome não será divulgado em qualquer momento e você estará assistida todo o tempo pela nutricionista que responde pelo projeto.

Se estiver de acordo em participar, leia com atenção o documento e assine no local apropriado. Duas testemunhas assinarão também, garantindo sua liberdade de participação.

Goiânia, de de 2007

Sandra Maria Rosa de Aguiar
Nutricionista Responsável Pelo Projeto

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG: _____

CPF: _____ Prontuário _____ matrícula _____

Concordo em participar, como sujeito, do estudo sobre os efeitos da *suplementação alimentar em tratamento quimioterápico antineoplásico*.

A Pesquisadora, nutricionista Sandra Maria Rosa de Aguiar ofereceu informações sobre o trabalho, a forma de suplementação alimentar proposta e o produto escolhido. Ficou claro que se trata de um alimento, não trazendo, portanto, risco para a saúde e esperando-se, ao contrário, benefício sobre o estado nutricional. Estou ciente de que a qualquer momento posso desistir de minha participação, o que cancela este consentimento. Esta decisão não gera alteração em meu tratamento, acompanhamento ou assistência.

Goiânia, de de 2007

Paciente, ou responsável

Testemunha

Testemunha

Observações:

ANEXO IV

PROTOCOLO DE ESTUDO

SUPLEMENTAÇÃO ALIMENTAR EM PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA SOB REGIME QUIMIOTERÁPICO ADJUVANTE : IMPACTO NA TOXICIDADE HEMATOLÓGICA E NA QUALIDADE DE VIDA

Protocolo de Estudo

<p>Dados de identificação</p> <p>Nome:</p> <p>Data de nascimento:</p> <p>Endereço: Cidade Cep: Estado:</p> <p>Telefones:</p>
<p>Avaliação sócio-econômico cultural</p> <p>Escolaridade:</p> <p><input type="checkbox"/> Ensino fundamental incompleto</p> <p><input type="checkbox"/> Ensino fundamental completo</p> <p><input type="checkbox"/> Ensino médio incompleto</p> <p><input type="checkbox"/> Ensino médio completo</p> <p><input type="checkbox"/> Ensino superior incompleto</p> <p><input type="checkbox"/> Ensino superior completo</p> <p>Estado civil:</p> <p><input type="checkbox"/> casada <input type="checkbox"/> solteira <input type="checkbox"/> viúva <input type="checkbox"/> divorciada <input type="checkbox"/> outros</p>
<p>Avaliação clínica</p> <p>Diagnóstico: CA de mama</p> <p>Estadiamento clínico (EC)</p> <p><input type="checkbox"/> ECI</p> <p><input type="checkbox"/> ECII</p> <p><input type="checkbox"/> ECIII</p> <p>Tratamento prévio</p> <p>Outras oservações: _____</p>

ANEXO V

QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA

WHOQOL - ABREVIADO

Versão em Português

**PROGRAMA DE SAÚDE MENTAL
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE
GENEBRA**

Coordenação do GRUPO WHOQOL no Brasil

Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Professor Adjunto

Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre – RS - Brasil

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	Muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	Ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5
		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	Insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	Muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com	1	2	3	4	5

	sua vida sexual?					
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	Algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos	1	2	3	4	5

	negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?					
--	--	--	--	--	--	--

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?

.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?

.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO