



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

**IMPACTO NO PESO E NA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM  
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS A  
QUIMIOTERAPIA**

SUELY AMORIM DE ARAÚJO

UBERLÂNDIA-MG

2018

SUELY AMORIM DE ARAÚJO

**IMPACTO NO PESO E NA COMPOSIÇÃO CORPORAL EM  
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS A  
QUIMIOTERAPIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Linha de pesquisa: Fisiologia das doenças e agravos à saúde.

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.

UBERLÂNDIA-MG

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

A663i  
2018

Araújo, Suely Amorim, 1967

Impacto no peso e na composição corporal em mulheres com câncer de mama submetidas a quimioterapia / Suely Amorim Araújo. - 2018.  
72 p. : il.

Orientador: Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2018.466>  
Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Mamas - Câncer - Teses. 3. Quimioterapia - Teses. 4. Obesidade abdominal - Teses. I. Ferreira Filho, Sebastião Rodrigues. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

---

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



Ata da defesa de TESE DE DOUTORADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de Tese de Doutorado Nº 004/PPCSA

Área de concentração: Ciências da Saúde

Linha de Pesquisa 3: Fisiopatologia das doenças e agravos à saúde.

Projeto de Pesquisa de vinculação: Fatores de risco associados à hipertensão arterial sistêmica e doença renal crônica. Discente: Suely Amorim de Araújo - Matrícula nº 11213CSD012. Título do Trabalho: "Impacto no peso e composição corporal em mulheres com câncer de mama submetida à quimioterapia." Às 10:00 horas do dia 28 de março do ano de 2018, no anfiteatro do Bloco 2H - Campus Umuarama da Universidade Federal de Uberlândia reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Mariana Boldini Angeloni (Faculdade Pitágoras), Alex Miranda Rodrigues (IMEPAC), Patricia Magnabosco (UFU), Paula Carolina Bejo Wolkers (UFU) e Sebastião Rodrigues Ferreira Filho (UFU) orientador da discente. Iniciando os trabalhos, o presidente da mesa Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho apresentou a Comissão Examinadora e a discente, agradeceu a presença do público e concedeu à discente palavra para a exposição do seu trabalho. A seguir o senhor presidente concedeu a palavra aos examinadores que passaram a arguir a candidata. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, em sessão secreta, em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata  aprovada  reprovada. Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor (a). O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU, em especial do artigo 55 da resolução 12/2008 do Conselho de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 13:00 horas. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho

AMR

Profa. Dra. Mariana Boldini Angeloni

Mariana Boldini Angeloni

Prof. Dr. Alex Miranda Rodrigues

Alex M.Rodrigues

Profa. Dra. Patricia Magnabosco

Patricia Magnabosco

Profa. Dra. Paula Carolina Bejo Wolkers

Paula Carolina Bejo Wolkers

## DEDICATÓRIA

Dedico a Deus, por me conduzir na construção do saber. O que seria de mim sem a fé que eu tenho nele.

Ao meu esposo e filhos, por acreditarem no meu objetivo, que de forma especial e carinhosa me deram força e coragem, me apoiando nos momentos de dificuldades.

A todas as mulheres portadoras de câncer de mama, que direta ou indiretamente contribuíram para construção de um novo saber em minha formação profissional e pessoal. O MEU MUITO OBRIGADO.

Às participantes desta pesquisa, pelo exemplo de perseverança, fé, superação, respeito ao próximo, pela valorização da vida. Me ensinaram de forma corajosa enfrentar um inimigo invisível e implacável, o câncer. E através dos infortúnios, sejamos humildes, tementes a Deus, e mais humanos. Ensinando-me que – “Lutar vale a pena”.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por nunca desistir de mim.

Ao meu esposo Ricardo Holanda e filhos, Caio César e Isis, pela paciência e compreensão, nos momentos de dificuldade. Talvez não existam palavras suficientes e significativas que me permitam agradecer a vocês com justiça, com o devido merecimento.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, pelos ensinamentos técnicos científicos e de vida. Nos momentos de dificuldades soube me compreender e auxiliar.

Aos amigos do curso de graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Uberlândia-UFU, pela torcida de mais uma vitória adquirida em minha vida.

A equipe de oncologistas do Hospital do Câncer- UFU, representados por Dr.<sup>a</sup> Paula Philbert Lajolo, pelo exemplo de compromisso, ética e saberes, com aqueles que necessitam.

Aos técnicos administrativos do Hospital do Câncer, representados na pessoa da Coordenadora de Enfermagem Célia, a Carol chefe da recepção, pela disponibilidade em fornecer todo apoio de agendamento, registros e solicitações.

Ao Grupo Luta Pela Vida, por oportunizar o acesso a um universo de caridade, bem feitoria, assistência aos pacientes oncológicos.

Aos amigos de caminhada diária, Cristina Illa Peres, Guilherme Silva, Maria Angélica, Clesnan Mendes, pela atenção, compreensão e força dispensada a mim, nos momentos de angustia.

Aos meus irmãos, Margareth, Angela, Júnior, Arnaldo, pela torcida, apesar da distância territorial.

De tudo ficaram três coisas: a certeza de que estava sempre começando, a certeza de que era preciso continuar e a certeza de que seria interrompido antes de terminar. Fazer da interrupção um caminho novo. Fazer da queda um passo de dança, do medo uma escada, do sono uma ponte, da procura um encontro.

Melina Sacia Isa

## RESUMO

O tratamento quimioterápico do câncer de mama leva a alterações no peso e na composição corporal. O presente estudo teve como objetivo analisar o impacto da quimioterapia no peso corporal e na composição corporal de mulheres com câncer de mama. Métodos: Este estudo prospectivo acompanhou 76 mulheres diagnosticadas com câncer de mama do estágio I a III para 8 ciclos de quimioterapia com intervalos de 21 dias. As seguintes avaliações foram realizadas: análise de bioimpedância tetrapolar, circunferência abdominal (CA) e circunferência do quadril (CQ), dados antropométricos, relação cintura-quadril (RCQ), índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistêmica e análise bioquímica. Considerando as mudanças de peso durante o tratamento, a amostra foi dividida em três subgrupos: pacientes que ganharam  $\geq 2$  kg (grupo 1, n = 38), pacientes que perderam  $\geq 2$  kg (grupo 2, n = 13) e pacientes cujo peso variou entre 0 e  $<2$  kg (grupo 3, n = 25). Resultados: No grupo 1, foram observadas as seguintes mudanças: aumento de peso ( $p = 0,0000$ ), IMC ( $p = 0,0001$ ), CA ( $p = 0,0000$ ), níveis de glicose ( $p = 0,0359$ ), lipoproteína de alta densidade (HDL), níveis de colesterol ( $p = 0,0189$ ) e porcentagem de gordura corporal ( $p = 0,0316$ ). No grupo 2, houve queda progressiva do peso ( $p = 0,0000$ ), CA ( $p = 0,0450$ ) e porcentagem de gordura corporal ( $p = 0,0126$ ), mas houve aumento da pressão arterial diastólica (PAD) ( $p = 0,0397$ ), RCQ ( $p = 0,0031$ ) e níveis de triglicerídeos ( $p = 0,0436$ ). Para o grupo 3, houve um aumento no peso ( $p = 0,0000$ ), pressão arterial diastólica ( $p = 0,0330$ ) e IMC ( $p = 0,0026$ ) e uma diminuição dos níveis de colesterol HDL ( $p = 0,0115$ ). Conclusão: este estudo demonstrou que a quimioterapia administrada a mulheres com câncer de mama pode induzir mudanças no peso corporal, composição corporal e perfil metabólico. Portanto, o acompanhamento e o monitoramento das mudanças no peso corporal, composição corporal e perfil metabólico são necessários especialmente em mulheres com ganho de peso igual ou superior a dois quilos durante o tratamento.

**Palavras-chave:** Neoplasia de Mama; Quimioterapia; Ganho de peso; Obesidade abdominal.

## ABSTRACT

**Background:** The chemotherapeutic treatment of breast cancer leads to changes in weight and body composition. The present study aimed to analyze the impact of chemotherapy on the body weight and body composition of women with breast cancer. **Methods:** This prospective study followed 76 women diagnosed with stage I to III breast cancer for 8 chemotherapy cycles at 21-day intervals. The following assessments were conducted: tetrapolar bioimpedance analysis, waist circumference (WC) and hip circumference, anthropometric data, waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI), systemic arterial pressure and biochemical analysis. Considering the weight changes during treatment, the sample was divided into three subgroups: patients who gained  $\geq$  2 kg (group 1, n = 38), patients who lost  $\geq$  2 kg (group 2, n = 13), and patients whose weight varied between 0 and  $<$  2 kg (group 3, n = 25). **RESULTS:** In group 1, the following changes were observed: increases in weight ( $p = 0.0000$ ), BMI ( $p = 0.0001$ ), WC ( $p = 0.0000$ ), glucose levels ( $p = 0.0359$ ), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels ( $p = 0.0189$ ) and body fat percentage ( $p = 0.0316$ ). In group 2, there was a progressive decline in weight ( $p = 0.0000$ ), WC ( $p = 0.0450$ ) and body fat percentage ( $p = 0.0126$ ), but there was an increase in diastolic blood pressure (DBP) ( $p = 0.0397$ ), WHR ( $p = 0.0031$ ) and triglyceride levels ( $p = 0.0436$ ). For group 3, there was an increase in weight ( $p = 0.0000$ ), DBP ( $p = 0.0330$ ) and BMI ( $p = 0.0026$ ) and a decrease in HDL cholesterol levels ( $p = 0.0115$ ). **Conclusion:** This study demonstrated that chemotherapy administered to women with breast cancer can induce changes in body weight, body composition and metabolic profile. Therefore, follow-up and monitoring of changes in body weight, body composition and metabolic profile are necessary, especially in women with a weight gain equal to or greater than two kilograms during treatment.

**Keywords:** Breast cancer; Chemotherapy; Weight gain; Abdominal obesity.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fases do ciclo celular

Figura 2 - Alterações celulares – etapas da carcinogênese

Figura 3 – Oncogênese

Figura 4 – Ciclo de imunidade de câncer

Figura 5 – Anatomia da mama

Figura 6 – Genes BRCA1 e BRCA 2, cromossomo 17

Figura 7 – Distribuição do câncer por região no mundo

Figura 8 – Estimativa de câncer no mundo para 2020

Figura 9 – Estimativa para o biênio 2018-2019

Figura 10 – Ciclo celular e principais antineoplásicos

Figura 11 – Mecanismos responsáveis pela carcinogênese no tecido adiposo

Figura 12- Variação entre o percentual de peso corporal e variação do percentual de gordura das pacientes estudadas.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sistema de Classificação TNM

Tabela 2 - Características clínicas das pacientes no início da terapia

Tabela 3 – Variação de composição corporal e alterações metabólicas ocorridas durante o tratamento: grupo geral

Tabela 4 - Análise da variação da composição corporal e alterações metabólicas do grupo com ganho ponderal  $\geq 2$  kg.

Tabela 5 - Análise da variação da composição corporal e alterações metabólicas do grupo com perda ponderal  $\geq 2$  kg

Tabela 6 - Análise da variação da composição corporal e alterações metabólicas do grupo com variação do peso entre 0 e  $< 2$  kg.

Tabela 7 - Diferença das alterações de composições corporais.

Tabela 8 - Correlação de Pearson entre os desvios de variáveis estudadas

## LISTA DE ABREVIATURAS

INCA	Instituto Nacional do câncer
DNA	Ácido desoxirribonucléico
NK	Natural killer
AJCC	American Joint Committee on Cancer
OMS	Organização Mundial da Saúde
UICC	Union for International Cancer Control
NIH	National Institutes of Health
IARC	International Agency for Research on Cancer
EGFR	Epidermal growth factor receptor
mRNA	RNA mensageiro
QT	Quimioterapia
IC	Intervalo de confiança
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
FAC	Fluorouracil, adriamicina e ciclofosfamida
CMF	Ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil
AC+ TXT	Adriblastina, ciclofosfamida e taxotere
RCQ	Relação cintura quadril
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
EV	Endovenoso
IMC	Índice de Massa Corporal
CA	Circunferência Abdominal
CQ	Circunferência Quadril
HDL	High Density Lipoprotein
Kg	Quilograma
MAPK	Mitogen activated protein kinase

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	13
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	14
2.1. O Câncer	14
2.2. Câncer de Mama	21
2.2.1. Epidemiologia	25
2.2.2. Tratamento	29
2.3. Efeitos da quimioterapia na composição corporal e peso em mulheres com câncer de mama.	32
2.3.1 Ganho ponderal	32
2.3.2 Alterações metabólicas e de percentuais de composição corporal durante a quimioterapia	35
<b>3 OBJETIVOS</b>	37
<b>4 HIPÓTESES</b>	37
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b>	38
5.1 Tipo de Estudo	38
5.2 Local do estudo	38
5.3 População e amostra	38
5.4 Aspectos éticos	38
5.5 Critérios de inclusão e exclusão	38
5.6 Etapas da coleta de dados	38
5.7 Análise estatística	42
<b>6 RESULTADOS</b>	42
<b>7 DISCUSSÃO</b>	51
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	55
<b>REFERÊNCIAS</b>	56
<b>ANEXOS / APÊNDICES</b>	65
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	
TABELA DE ACOMPANHAMENTO	
ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).	
ANEXO 2 – Parecer de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos – CEP, sob CAAE nº 10220112.00005152	

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama como patologia multifatorial, envolve fatores endócrinos e reprodutivos, incluindo nuliparidade, menarca precoce, primeira gestação após os 30 anos, história hormonal; além de fatores ambientais e comportamentais como ingestão de álcool, tabagismo, sedentarismo; exposição à radiação ionizante entre outros (STEWART; WILD, 2014; ACS, 2015).

Durante o tratamento quimioterápico adjuvante do câncer de mama, observam-se variações no peso das pacientes. Tal ganho ponderal foi descrito de forma consistente em mulheres durante (GROSS et al., 2015) e após o tratamento do câncer de mama, variando de 1 a 5Kg (MAKARI-JUDSON et. al., 2014). Existem também dados na literatura, os quais sugerem que as sobreviventes do câncer de mama aumentavam o peso corporal mais do que seus pares livres de câncer (GROSS et al., 2015).

As modificações no peso corporal durante a terapia podem estar associadas ao aumento na recidiva de câncer de mama (FELIPE et al., 2103; EWERTZ et al., 2011). A obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres após a menopausa, bem como fator prognóstico independente para o desenvolvimento de metástases a distância e morte (SINICROPE; DANNENBERG, 2010). Os efeitos da terapia adjuvante parecem menores em pacientes portadoras de câncer de mama e obesidade (EWERTZ et al., 2011).

Embora o aumento de peso em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia já tenha sido observado em vários estudos, não existem muitos dados sobre sua composição corporal e perfil metabólico. Sendo assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar a variação de peso, a composição corporal e o perfil metabólico de mulheres com câncer de mama inicial, submetidas à quimioterapia adjuvante.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 O câncer

O câncer é uma doença essencialmente do ciclo celular, multigênica. Pode-se compreender as neoplasias como uma lesão constituída por proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, em geral com perda ou redução de diferenciação, em consequência de alteração de genes e proteínas que regulam a multiplicação celular (BOGLIOLO et al., 2016).

Por estar exposto a múltiplos fatores carcinogênicos, o organismo humano pode apresentar efeitos multiplicativos, em virtude desta exposição. Esta pode iniciar-se de forma espontânea, a depender da predisposição individual ou ser provocada por agentes considerados carcinogênicos, dentre estes: os agentes químicos, físicos e biológicos. Fatores como sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição a carcinógenos ambientais, distribuição geográfica, contribuem também para a incidência e comportamento de determinados tumores. De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais, pois as populações que migram do país de origem para outras localidades influenciam nas taxas de incidência de câncer, o que demonstra que as neoplasias são, em parte, relacionadas às condições ambientais, não sendo determinadas apenas por fatores genéticos (INUMARU, SILVEIRA, NAVES, 2011; GRAHAM, 2005).

Em se tratando dos fatores de riscos relacionados ao ambiente, podemos citar os hábitos e o estilo de vida adotados pelos indivíduos, determinando diferentes tipos de câncer. Inseridos neste contexto, temos o tabagismo (consumo do tabaco), hábitos alimentares (alimentos compostos por nitritos e ricos em gordura saturada, alimentos preservados em sal, defumados pelo alcatrão, embutidos, dietas pobres em fibras, alto teor calórico); o alcoolismo (consumo do etanol de forma contínua); hábitos sexuais (exposição a carcinogênicos sexualmente transmissíveis - o herpes vírus tipo II e o papiloma vírus (HPV), o vírus da hepatite B, o vírus HTLV-I, citomegalovírus e os herpes vírus I; fatores ocupacionais (a má qualidade do ar no ambiente de

trabalho, asbesto, hidrocarboneto aromático, benzeno, entre outros); radiação (raios UV-B 280-320nm); e hereditariedade (câncer de mama, estômago e intestino parecem ter um forte componente familiar) (COTRAN; KUMAR; COLLINS, 2000; CARNEIRO; JUNQUEIRA, 2012; STEWART; WILD, 2014).

Para melhor compreensão da oncogênese, vale ressaltar o ciclo celular, pois a desorganização dos mecanismos que controlam a proliferação das células é característica comum a todos os tipos de tumores. A proliferação das células é um processo coordenado, onde a progressão das fases do ciclo celular (G1, S, G2 e M) é regulada por uma rede bioquímica muito complexa. Este controle mantém o ritmo de proliferação, garantindo assim a correta replicação do material genético, segregação dos cromossomos e coordenação dos processos de diferenciação, senescência e morte celular (SOUZA, 2011). Um ciclo celular normal consiste em duas etapas principais: a primeira etapa é a interfase com período de tempo em crescimento celular. Já a segunda etapa, fase mitótica, caracteriza-se pela divisão celular. A divisão celular inclui a mitose e a citocinese. É durante a citocinese que as duas células resultantes da mitose completam a sua separação.

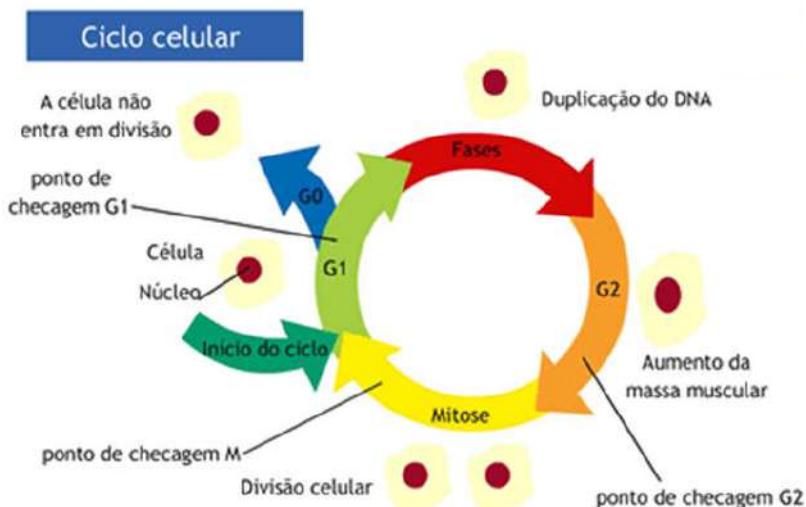
As etapas do ciclo celular compreendem:

1. Interfase - Período entre o fim de uma divisão celular e o início da seguinte.
  - a. FASE G1: Essa primeira fase, é caracterizada pelo crescimento celular. Nesta fase verifica-se uma intensa atividade de síntese de proteínas, enzimas e RNA.
  - b. FASE S: Ocorre a autorreplicação das moléculas de DNA, associando-se a elas as proteínas. Cada cromossomo passa a ser constituído por dois cromatídeos ligados por um centrómero. Nas células animais, começa a ocorrer ainda a duplicação dos centríolos, originando-se 2 pares.
  - c. FASE G2: É a segunda fase de crescimento celular. Ocorre a preparação da célula para a divisão celular, como também a síntese de biomoléculas, que serão usadas na fase mitótica. Os centríolos encontram-se já duplicados, existindo por isso 2 pares.

**FASE MITÓTICA:** Durante esta fase, ocorre a divisão do núcleo da célula e ocorre a citocinese, originam-se duas células-filhas completamente individualizadas. A mitose inclui a Prófase, Metáfase, Anáfase e a Telófase. (KUMAR et al., 2011).

Após a divisão do núcleo da célula, é a vez de ocorrer a citocinese e individualização das duas células-filhas. A citocinese depende da formação de um anel contrátil, que se forma na zona do plano equatorial no final da anáfase e na telófase. A contração desses filamentos vai provocando o estrangulamento do citoplasma, até se separarem as células-filhas.

**Figura 1-** Fases do ciclo celular.



Fonte: <http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Citologia2/nucleo11.php>

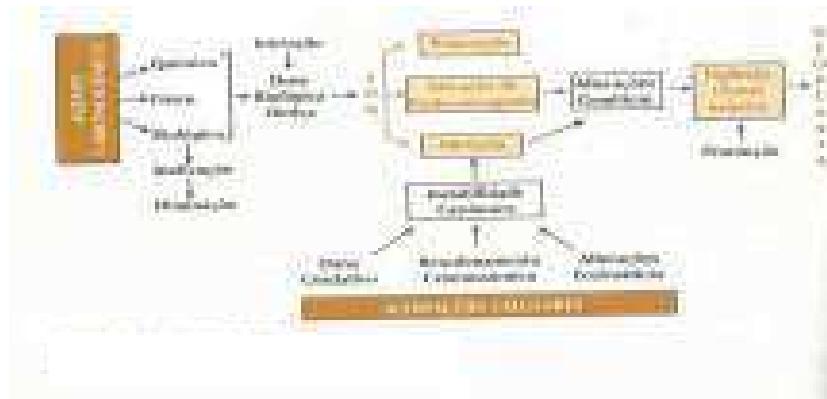
O câncer tem origem nas alterações da estrutura genética (DNA) das células, caracterizando mutações. A probabilidade de ocorrerem mutações aumenta com o passar do tempo, com a idade avançada, existindo depleção das funções orgânicas.

O tempo para carcinogênese ser completada é indeterminável e pode ser interrompida em qualquer uma das etapas, se o organismo apresentar a capacidade de limitar a proliferação celular e reparar dano causado ao genoma

(BRASIL-INCA, 2008; PALMERO, 2013). As neoplasias malignas, células que obtiveram a capacidade de invadir tecidos adjacentes, são classificadas de acordo com os tecidos e os tipos celulares dos quais derivam. Os tumores derivados de células epiteliais são chamados de carcinoma, enquanto os derivados de tecido conectivo ou de células musculares são chamados de sarcoma. Aqueles que não se aplicam a nenhuma dessas duas grandes categorias, incluem-se entre as leucemias e linfomas, que são derivados de células de linhagem branca ou hematopoiéticas, assim como aqueles derivados de células do sistema nervoso central.

Uma das principais características das neoplasias é o descontrole da proliferação, bem como a perda da diferenciação celular (KUMAR et al., 2011; BOGLIOLO et al., 2016). Pode-se compreender as neoplasias como uma lesão constituída por proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, em geral, com perda ou redução de diferenciação, em consequência de alteração de genes e proteínas que regulam a multiplicação celular (BOGLIOLO et al., 2016; SOUZA, 2011).

**Figura 2- Alterações celulares- Etapas da carcinogênese**



Fonte: INCA (2002).

Os mecanismos que envolvem a oncogênese são baseados na Teoria da Co-Carcinogênese, em que se engloba a iniciação, a promoção e a progressão (VASCONCELOS, 2000).

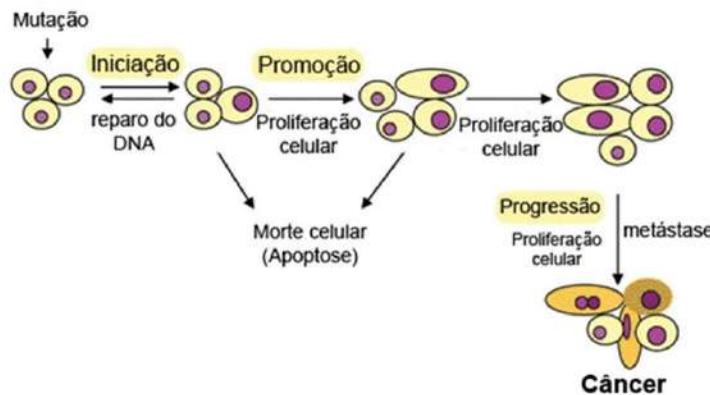
A iniciação é o primeiro estágio da carcinogênese, apresenta-se como um processo rápido ou lento, que irá depender da potência do carcinógeno. Nesta fase, as células sofrem o efeito dos agentes cancerígenos que provocam modificações em alguns de seus genes.

O segundo mecanismo, a promoção, tem por características as células geneticamente alteradas, as quais sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. Para que essa transformação ocorra, é necessário um contato continuado com o agente cancerígeno promotor.

Uma última fase é a progressão. Nesse estágio, o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença, e caracteriza-se pela multiplicação descontrolada das células alteradas.

Além disso deve-se salientar que os tumores podem ser classificados em diferentes critérios: 1) pelo comportamento clínico (maligno e benigno); 2) pelo aspecto microscópico (histomorfológico); 3) pela origem (critério histogenético). Dentre estes, o critério mais utilizado é o histomorfológico (BOGLIOLO et al., 2016). Na tentativa de combater o câncer, proteínas foram descritas, com o objetivo de compreender aquelas que estão envolvidas no reparo do DNA, na sinalização celular, no ciclo e no crescimento celular, na morte celular programada e na arquitetura tecidual. Definem-se as células cancerosas por duas propriedades hereditárias: 1) reproduzem-se desobedecendo aos limites de normalidade da divisão celular; 2) Acometem e habitam regiões normalmente destinadas a outras células (VANZ, 2010). Por outro lado, os genes supressores de tumores desempenham um papel importante na oncogênese, pois a proliferação das células normais é regulada de modo inibitório pelas proteínas codificadas pela expressão desses genes e, de forma oposta, agem as proteínas codificadas pela expressão dos proto-oncogenes.

**Figura 3 - Oncogênese**

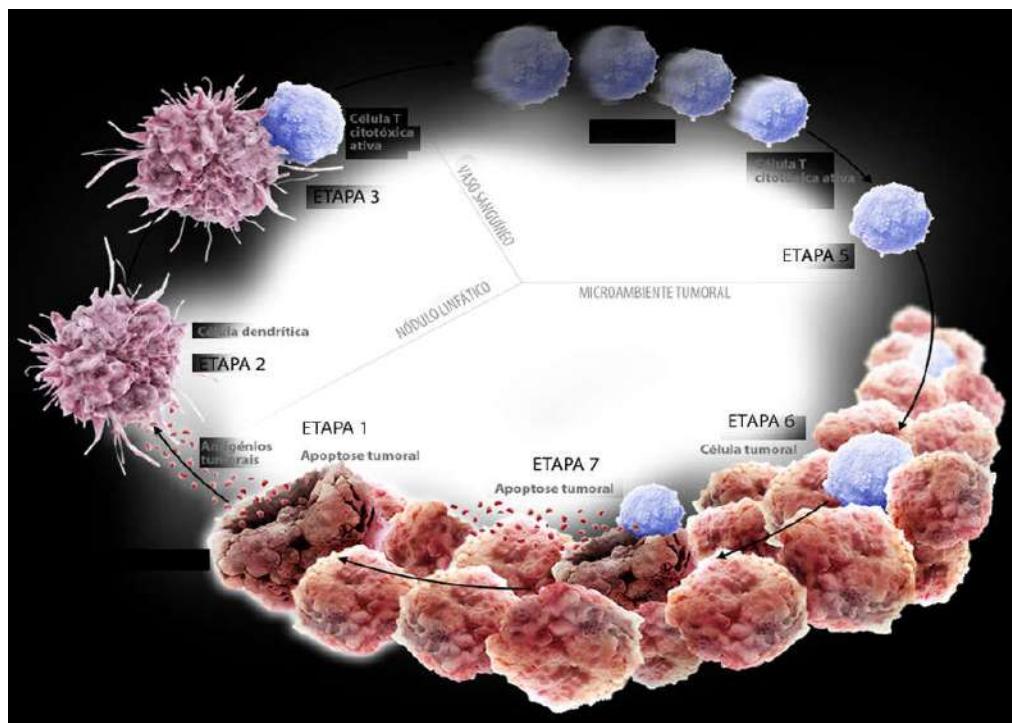


Fonte: Chakravarthy, 2015.

Disponível: <https://exploreable.wordpress.com/2012/09/22/a-very-short-introduction-to-intratumour-heterogeneity/>

Uma importância crescente tem sido dada ao microambiente tumoral, com foco nas células do sistema imune e seus produtos no tecido neoplásico, bem como associação entre inflamação e câncer como fator epigenético. As células NK (Natural Killer), também conhecidas como células exterminadoras naturais, são células citotóxicas não específicas, importantes na resposta precoce às células tumorais e infecções virais. As células T (linfócitos T- CD8+ e CD4+) e as células IFN- $\gamma$  (interferon gama) também corroboram nos mecanismos moleculares de vigilância imunológica (ONUCHIC; CHAMMAS, 2010).

**Figura 4 – Ciclo de imunidade contra o câncer**



Fonte: Chen; Mellman., 2013

#### Etapas 1-3: Iniciação e propagação da imunidade contra o câncer

- A oncogênese leva à expressão de antígenos mutados que podem ser capturados pelas células dendríticas.
- As células dendríticas apresentam os antígenos às células T, preparando e ativando as células T citotóxicas para atacar as células tumorais.

#### Etapas 4-5: avaliação do tumor

- As células T ativadas deslocam-se até ao tumor e infiltram-se no microambiente tumoral.

#### Etapas 6-7: reconhecimento das células tumorais e início da ação citotóxica

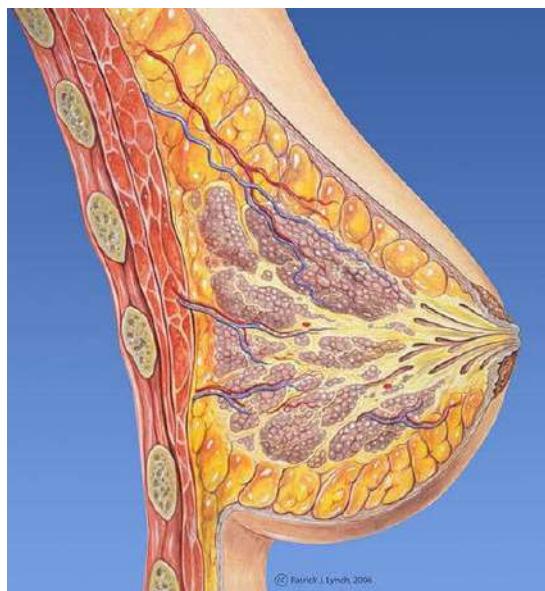
- As células T ativadas podem reconhecer e eliminar as células alvo tumorais.
- As células tumorais destruídas libertam antígenos adicionais, propagando o ciclo de imunidade contra o câncer.

## 2.2 Câncer de mama

A glândula mamária é um órgão par, que se situa na parede anterior do tórax, na parte superior, apoiada sobre o músculo peitoral maior. A mama feminina é composta por lobos, ductos, estroma, os ligamentos de Cooper e a membrana basal do sistema ductal estende-se da segunda à sexta costela no plano vertical e do esterno à linha axilar anterior no plano horizontal. O desenvolvimento ductal fisiológico requer a presença de estrógeno e progesterona, hormônios esteroides ovarianos que atuam na glândula mamária por meio de seus receptores específicos (ACS, 2016).

Cada mama possui de 15 a 20 lobos mamários independentes, separados por tecidos fibrosos, que se ligam à papila por meio de um ducto lactífero. Os lóbulos são compostos por um conjunto de ácinos que são a porção terminal, onde estão as células secretoras produtoras de leite. A papila mamária é uma protuberância composta de fibras musculares elásticas onde desembocam os ductos lactíferos. Como último componente, temos os ligamentos de Cooper, expansões fibrosas que se projetam na glândula mamária, estes ligamentos conferem mobilidade e sustentação à mama (LYNCH, 2000).

**Figura 5-** Anatomia da mama



Fonte: Lynch, 2000.

Além do sexo feminino, o avanço da idade é o maior fator de risco para o câncer de mama. Os fatores reprodutivos como menarca precoce e menopausa tardia aumentam o risco, assim como o uso de hormônios combinados de estrogênio-progesterona após a menopausa. O consumo de álcool e nulíparas também está associado ao aumento deste risco. As mulheres com antecedentes familiares ou história pessoal de câncer de mama invasivo ou história de biópsias de mama que apresentam doença proliferativa benigna apresentam maior risco de câncer de mama (KOTSOPoulos et al., 2010; WORSHAM, 2009). Os fatores de risco para o câncer de mama após o diagnóstico de doença benigna da mama, incluem a classificação histológica de uma lesão benigna da mama e uma história familiar de câncer de mama associada. Estudo publicado em 2005, descreve que o risco relativo de câncer de mama para 9087 mulheres, acompanhadas por 15 meses, foi de 1,56 e este risco aumentado persistiu durante pelo menos 25 anos após a biópsia. O risco relativo associado à atipia foi de 4,24, em comparação com um risco relativo de 1,88 para alterações proliferativas sem atipia e de 1,27 para lesões não-proliferativas (HARTMANN et al., 2005).

O aumento da densidade mamária está associado ao aumento do risco. Muitas vezes, é um traço hereditário, mas também é visto com mais frequência em mulheres cuja primeira gravidez ocorre em idade avançada e mulheres que usam hormônios pós-menopáusicos e álcool. A exposição a radiações ionizantes, especialmente durante a puberdade ou a idade adulta jovem, e a herança de mutações genéticas prejudiciais aumentam o risco de câncer de mama (NIH, 2017).

O câncer de mama é uma patologia resultante da multiplicação de células anormais da mama, o que resulta em alterações genéticas nas células envolvidas, ocasionando o processo de tumorigênese com potencial de invadir outros órgãos (INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011). O câncer de mama é menos frequente antes dos 35 anos, crescendo rápida e progressivamente com avanço da idade, sendo diagnosticado, principalmente entre 40 e 60 anos. Há referência de que a doença vem atingindo um maior número de mulheres jovens (SCLOWITZ et al., 2005). Com relação à história familiar e pessoal as

seguintes situações são incluídas: mais de um parente de primeiro grau com câncer de mama antes dos 50 anos, parentes de primeiro grau com câncer de mama bilateral ou câncer ovariano em qualquer idade e familiar com câncer de mama masculina (INCA, 2008).

Independente da fase em que o câncer é detectado, há necessidade de classificá-lo de acordo com a extensão. Também deve considerar: localização, tipo histopatológico, produção de substâncias e manifestações clínicas do tumor. O estadiamento do câncer de mama é definido pela classificação do Comitê Americano de Câncer (American Joint Committee on Cancer – AJCC- 8<sup>a</sup> edição, 2017): tamanho do tumor na mama (T), presença de linfonodos comprometidos (N) e presença ou ausência de disseminação a distância (M = metástases).

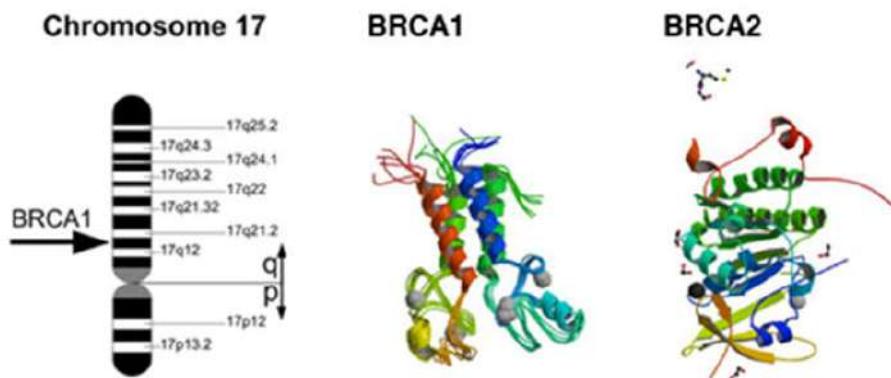
**Tabela 1** - Classificação TNM para tumores de mama, 2017.

<b>SISTEMA TNM</b>	
T	T- tumor primário; Tx - tumor primário não pode ser avaliado; T0 - não há evidência de tumor primário; TIS - carcinoma in situ; T1- tumor com 2cm ou menos; T2 – tumor com mais de 2 cm e não mais que 5cm; T3 – tumor com mais de 5cm; T4 – tumor de qualquer tamanho ou extensão.
N	N - linfonodos regionais; Nx - linfonodos não podem ser avaliados; N0 - ausência de metástase em linfonodos regionais; N1 – metástase em linfonodos regionais; N2 – metástase em linfonodos regionais móvel; N3 – metástase em linfonodos infraclaviculares homolaterais, evidências clínicas de metástase.
M	MX – a presença de metástase a distância não pode ser avaliada; M0 – ausência de metástase à distância; M1 – metástase a distância.

Fonte: AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER – AJCC- 8<sup>a</sup> EDIÇÃO, 2017

De acordo com a OMS (2012), há mais de 20 subtipos diferentes da doença, pois o câncer de mama caracteriza-se por ser um grupo heterogêneo de doença, existem ainda outros subtipos de carcinomas que podem ser diagnosticados, como o lobular, o tubular, o mucinoso, o medular, o micropapilar e o papilar (INCA, 2015). A maioria dos tumores de mama origina-se no epitélio ductal (cerca de 80%) e são conhecidos como carcinoma ductal invasivo. Geralmente, são mais agressivos, apresentam uma alta taxa de presença da mutação dos genes BRCA1 e BRCA2, além de super expressarem o gene do fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (HER2). BRCA1 e BRCA2 são genes humanos que pertencem a uma classe conhecida como supressores de tumores. Em células normais, BRCA1 e BRCA 2 garantem a estabilidade do material genético (DNA) e impedem o crescimento celular sem controle.

**Figura 5- Genes BRCA 1 e BRCA2, cromossomo 17**



Fonte:<http://www.laboratoriosanjose.com/brca1-o-brca2-pruebas-de-cancer-hereditario-para-cancer-de-mama-y-ovario/>

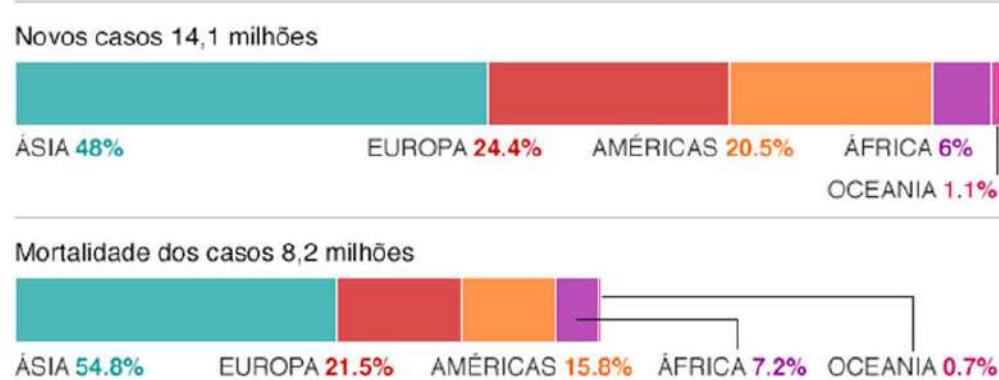
O resultado de teste positivo, geralmente, indica que a paciente herdou uma mutação deletéria em BRCA1 e BRCA2 e, portanto, tem um risco aumentado de desenvolver câncer de mama e / ou ovário. Mulheres que herdaram uma mutação deletéria em BRCA1 e BRCA2, independentemente de desenvolver câncer ou não, podem transmitir essa mutação a seus filhos.

## 2.2.1 Epidemiologia

Em epidemiologia, risco tem sido definido como a probabilidade de ocorrência de um resultado não favorável, de um dano ou de um fenômeno indesejado. Em diferentes tipos de câncer, susceptibilidade genética tem papel importante, mas é a interação entre esta vulnerabilidade e os fatores ou as condições resultantes do modo de vida e do ambiente, que determinam o risco do adoecimento por câncer.

Os cânceres de mama e de colo do útero são as neoplasias malignas mais frequentes entre mulheres de todo o mundo. O câncer de mama é o segundo tipo de tumor mais incidente em mulheres e com taxa de mortalidade no mundo, excluindo-se o câncer de pele não melanoma (GLOBOCAN, 2012). De acordo com a União Internacional de Controle do Câncer (UICC), terá um aumento de 50% no número de novos casos de câncer até 2020. Para o National Cancer Institute- NIH (2017) a estimativa de novos casos para 2017 são de 252,710 pessoas, com mortes estimadas de 40.610.

**Figura 7.** Distribuição de câncer por regiões no mundo



Fonte: GLOBOCAN, 2012.

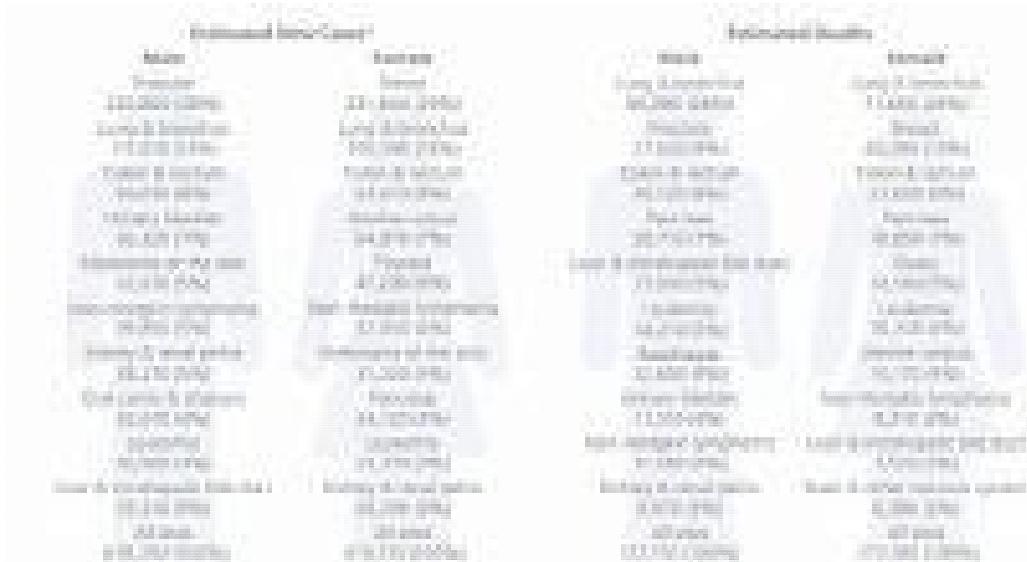
No Brasil, foram esperados quase 600 mil novos casos da doença em 2016-2017. A OMS faz projeção de 26 milhões de casos novos e 17 milhões de

mortes/ano e 75 milhões de pessoas vivas com câncer em 2030. (INCA, 2015, OMS, 2016).

O perfil epidemiológico observado assemelha-se ao da América Latina e do Caribe, onde os cânceres de próstata (61 mil) em homens e mama (58 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Sem contar os casos de câncer de pele não melanoma, os tipos mais frequentes em homens serão próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) figurarão entre os principais. (INCA, 2015)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) indica que a cada ano 8,8 milhões de pessoas morrem de câncer, a maioria em países de baixa e média renda (OMS, 017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) reafirma também, por meio do documento World Cancer Report (2014) da International Agency for Research on Cancer (IARC), tal questão. Para o Brasil, em 2016, foram esperados 57.960 casos novos de câncer de mama, comum risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2015).

**Figura 8- Estimativa de câncer no mundo para 2020**



Fonte <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf>

O carcinoma de mama é incomum em mulheres jovens. Diversos autores definem que a mulher que desenvolve o câncer de mama antes dos 30, 35, 40, 45 ou mesmo 50 anos (período perimenopausa), apresenta-se com pior prognóstico, pois quando a paciente é sintomática, o câncer já evoluiu para um estágio mais avançado. Observa-se, nesses casos, maior taxa de mortalidade e menor sobrevida livre de doença, ao compará-las às pacientes no período da pós-menopausa (BASTOS, 2010).

**Figura 9.** Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes.

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Colon e Reto	18.980	9,4%
Colon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Fonte: Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer-José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

O INCA projeta para o biênio entre 2018 e 2019, 1,2 milhão de novos casos de câncer no país e que a cada 10 casos, três estão relacionados a hábitos como tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo, obesidade e exposição excessiva ao sol (INCA, 2017). Com exceção do câncer de pele não-melanoma, os tipos de câncer mais frequentes serão os cânceres de próstata (68.220 casos novos) em homens e mama (59.700 mil) em mulheres.

Um problema encontrado é o diagnóstico tardio da doença, aumentando assim os custos e a taxa de mortalidade. Em fevereiro de 2017, a Organização Mundial de Saúde lança novas orientações para melhorar as chances de sobrevivência para as pessoas que vivem com câncer, assegurando que os serviços de saúde possam se concentrar no diagnóstico e tratamento da doença precocemente. Estudos em países de alta renda mostraram que o tratamento para pacientes com diagnóstico precoce do câncer é de 2 a 4 vezes menos oneroso do que o tratamento de pessoas diagnosticadas com câncer em estágios mais avançados. O câncer agora é responsável por quase 1 em

cada 6 mortes em todo o mundo. Mais de 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer a cada ano, e este número deverá aumentar para mais de 21 milhões até 2030 (OMS, 2017).

O Brasil, como país em desenvolvimento, também sofre o impacto do câncer em sua população, tornando este um problema de saúde pública.

Um dos principais desafios enfrentados pelo governo brasileiro no campo de atuação da Saúde da Mulher, é o diagnóstico e tratamento do câncer de mama de forma precoce, pois estatísticas globais demonstram que apesar dos esforços destes países, economicamente em desenvolvimento, 60% delas morrem (OMS, 2015; PANIS; PAVANELLI, 2015). Deve-se considerar a complexidade do setor saúde hoje vivenciado no Brasil, bem como as transformações demográficas: a redução da natalidade, a urbanização e aumento da sobrevida dos brasileiros. Com o crescimento exponencial de idosos, torna-se possível identificar um aumento na prevalência do câncer, demandando assim esforços para os gestores em saúde. Muitos fatores de risco para desenvolver o câncer de mama já são identificados. De acordo com o INCA (2014), órgão do Ministério da Saúde responsável pelo desenvolvimento de ações estratégicas de estruturação e implementação da política de prevenção e controle do câncer no Brasil, ações de controle do câncer foram adotadas durante o período 2011-2015 para melhor direcionamento de estratégias de abordagens anteriores.

Por meio da Portaria Ministerial nº 874, de 16 de maio de 2013, que institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), este grupo alvo ou de risco pôde beneficiar-se (BRASIL, 2013). As lesões mamárias, consideradas como benignas, também dever ser monitoradas.

Apesar de melhoramentos no tratamento de vários cânceres comuns, um grande percentual permanece fornecendo um incentivo crescente para resolver este problema, através de uma abordagem preventiva. A prevenção é uma abordagem bem estabelecida, tornando-se cada vez mais aceita para reduzir o risco de câncer. A detecção precoce do câncer de mama pode ser feita por meio de auto palpação das mamas, exame clínico por um profissional

capacitado e a mamografia (INCA, 2015). No Brasil, após atualização no ano de 2015, a recomendação orienta que mulheres entre 50-69 anos (risco populacional) façam uma mamografia a cada dois anos.

### **2.2.2 Tratamento**

Por apresentar maior morbimortalidade, a portadora do câncer de mama necessita de estruturação constante da assistência oncológica para o controle da neoplasia maligna mamária. As principais metas a serem estabelecidas durante o tratamento de neoplasias da mama são: cura, prolongamento da vida útil e melhora da qualidade de vida. Existem três formas de tratamento do câncer: quimioterapia, cirurgia e radioterapia. Mais recentemente, a terapia de fotorradiação com derivados hematoporfirínicos (HTP- radiação específica com fluorescência ( $\lambda$  de 620-640 nm) e a imunoterapia (ALMEIDA et al., 2005).

A técnica cirúrgica pode levar a remoção do tumor. Tem por objetivos: ressecar o máximo possível do tumor, diagnosticar se existe linfonodo(s) sentinelas, reconstruir a forma da mama após a cirurgia de remoção da neoplasia e aliviar os sintomas provocados pelo câncer localmente avançado (TIEZZI, 2007).

A radioterapia é uma técnica que utiliza radiações ionizantes para destruir ou inibir o crescimento celular anormal. Existem vários tipos de radiação, porém a mais utilizada é o acelerador linear de alta energia (MARTA et al., 2011).

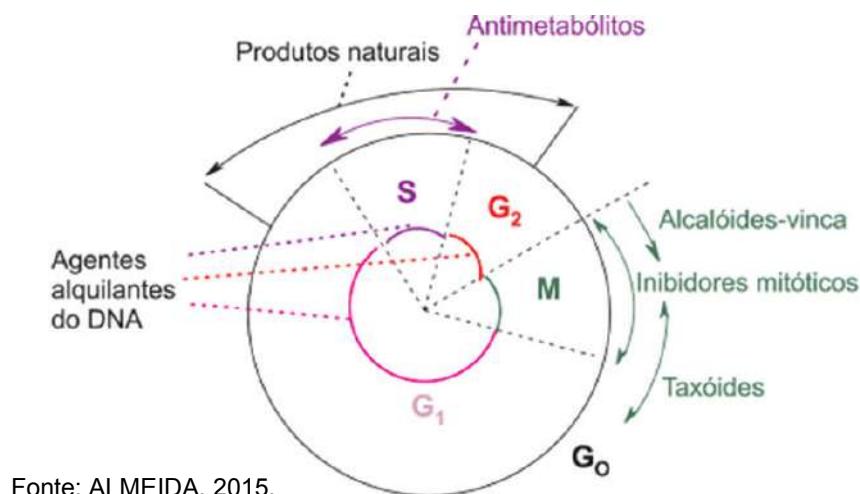
A utilização de agentes químicos combinados ou de forma isolada, tornou-se uma das mais importantes modalidades de combater o câncer. Para administrá-las, três itens são avaliados: menos de 10% de perda do peso corporal anterior ao do início da doença; ausência de contra-indicação clínica para as drogas selecionadas; ausência de infecção, ou infecção presente, mas sob controle; contagem de células do sangue e dosagem de hemoglobina sérica.

A quimioterapia é uma forma de tratamento sistêmico que utiliza medicamentos quimioterápicos (antineoplásicos), que por sua vez possui

finalidades diferentes. Os intuios da quimioterapia são: neoadjuvante; adjuvante; curativa e paliativa dependendo do tipo de tumor, avanço da doença e condição clínica do paciente (INCA, 2017). Os agentes utilizados durante o tratamento do câncer afetam células normais e neoplásicas, porém eles acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais.

Os agentes antineoplásicos classificam-se de acordo com sua estrutura química e função em nível celular e conforme a especificidade de ação no ciclo de divisão celular, dentre estes temos: alquilantes polifuncionais, antimetabólicos, antibióticos antitumorais, os inibidores do fuso mitótico. Os antineoplásicos que atuam diretamente em determinada fase do ciclo celular são chamados de agente ciclo celular e aqueles que apresentam ação independente de fase do ciclo celular são denominados de agente ciclo celular não específico (BONASSA; GATO, 2012).

**Figura 10.** Ciclo celular e principais antineoplásicos utilizados



Fonte: ALMEIDA, 2015.

Quanto à estrutura química e função celular, os quimioterápicos se classificam-se em:

- Alquilantes – agem em todas as fases do ciclo celular (ciclofosfamida)
- Antimetabólicos – agem em determinada fase do ciclo celular (antagonistas do ácido fólico: methotrexato)
- Antimitóticos- agem na fase da mitose (Taxanos: docetaxel)

- d) Antibióticos antitumorais - agem em todas as fases do ciclo celular (Antraciclinas: doxorubicina) (INCA, 2008; GUIMARÃES, 2004).

O princípio de combinação dos agentes antineoplásicos demonstrou maior efetividade terapêutica que a monoquimioterapia, sem aumento significativo da toxicidade. A efetividade da poliquimioterapia pode decorrer de diversos fatores:

- Prevenção da resistência clonal - consiste na combinação de agentes antineoplásicos combinados, independentes, reduzindo assim a chance de desenvolvimento de clones.
- Ação simultânea em células proliferantes e em repouso - os agentes antineoplásicos ciclo específicos ou não, combinados com aqueles de fases específicas, são efetivos contra células que se encontram em divisão celular ativa e lenta.
- Sinergia bioquímica – a associação de agentes antineoplásicos intensifica os efeitos bioquímicos pela modificação da concentração dos agentes ou seus produtos no interior da célula.
- Acesso a focos oncológicos – agentes antineoplásicos com adesão bioquímica, solubilidade a tecidos orgânicos permitem a ação terapêutica específica naqueles sítios tumorais de difícil acesso.
- Efeito antídoto - agentes protetores do organismo neutralizam ou inativam os efeitos tóxicos dos agentes antineoplásicos após um determinado período de uso. (SILVEIRA, 2004)

Dentre os agentes antineoplásicos temos os taxanos (antimitóticos) e antraciclícicos (antibiótico antitumoral).

Existem dois taxanos que são utilizados para o tratamento do câncer de mama: paclitaxel (Taxol ®, Bristol- Meyers Squibb) e docetaxel (Taxotere ®, Sanofi- Aventis). Devido à escassez inicial de paclitaxel, o docetaxel, um análogo semissintético do paclitaxel, foi desenvolvido (YARED; TKACZUK, 2012). Os Taxanos estabilizam a mitose, impedindo sua quebra normal. Isto faz com que as células cancerosas parem de se dividir durante a mitose, o que potencialmente retarda o crescimento do tumor ao matar suas células

(FERGUSON et al., 2007). Porém os taxanos, interferem nas fases G2 / M e, portanto, induzem apoptoses programadas. A ação de taxanos nas células pode induzir uma gama de genes, citocinas e interleucinas que afetam a proliferação, consequentemente, levando à inibição do crescimento celular e apoptose (FAUZEE et al, 2011).

Já os antracíclicos apresentam três mecanismos de ação. O primeiro seria pela alteração da fluidez e do transporte de íons da membrana celular. Também promoveriam a formação do radical livre do oxigênio por meio de um processo redutor enzimático. Um outro modo de ação seria pela ruptura dos filamentos da macromolécula (DNA) (KATZUNG; MASTERS; TREVOR, 2014). Embora os efeitos anticarcinogênicos das antraciclinas sejam mediados principalmente pela inibição da síntese, transcrição e replicação de DNA, também produzem radicais livres derivados de oxigênio. Estes causam danos diretos às proteínas, aos lipídios e ao DNA, e evidências sugerem que a apoptose do miócito está relacionada ao estresse oxidativo.

## **2.3 Efeitos na composição corporal e peso em mulheres com câncer de mama submetidas a quimioterapia.**

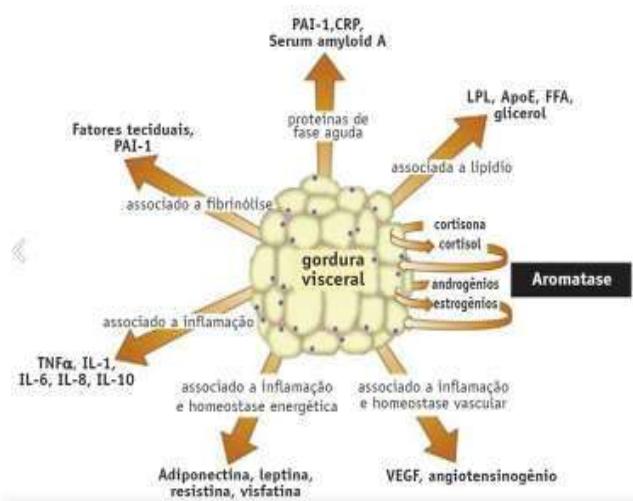
### **2.3.1 Ganho ponderal**

O excesso de gordura corporal aumenta os níveis de hormônios como insulina, estrogênio e fatores de crescimento, proporcionando assim um ambiente favorável para o surgimento de diversos tipos de neoplasia. Percebe-se que a relação entre obesidade e câncer é forte. A compreensão de fatores como o ganho ponderal é fundamental para o desenvolvimento de estratégias preventivas para melhorar o prognóstico dos pacientes com câncer de mama em estágio inicial.

A hiperadiposidade não controlada, geralmente, leva a distúrbios do metabolismo, produção alterada de hormônios esteroides e inflamação subclínica crônica (NEIL et al., 2013). O aumento do tecido adiposo, especialmente na região abdominal, pode induzir perturbações metabólicas no controle da insulina (resistência à insulina), através de vias que envolvem

adipocitoquinas, bem como a influência da exposição do estrogênio nas mulheres obesas (GADÉA et al., 2012). Estas moléculas de adipocitoquinas tem propriedades de crescimento, sugerindo ser coadjuvante na recidiva tumoral. Os receptores de estrogênio, ao serem ativados, catalisam a expressão de proteínas da via MAPK (mitogen activated protein kinase), inibindo apoptose. A ativação do receptor aumenta também a expressão de EGFR (epidermal growth factor receptor) e síntese do mRNA favorecendo o crescimento tumoral (KHANDEKAR; COHEN; SPIEGELMAN, 2011).

**Figura 11.** Mecanismos responsáveis pela carcinogênese no tecido adiposo



Fonte: Tabak, 2014.

A variação de peso tem sido referida como efeito colateral do tratamento com quimioterápicos em pacientes portadoras do câncer de mama e tem sido um fator de mal prognóstico. De modo geral, podem causar modificações na composição corporal feminina e influenciar na saúde e sobrevida.

O ganho ponderal é descrito de forma consistente em mulheres durante e após o tratamento do câncer de mama variando de 1 a 5Kg (GROSS et al., 2015; MAKARI-JUDSON et al., 2014). As modificações no peso corporal durante a terapia têm sido associadas ao aumento na recidiva de câncer de mama (FELIPE et al., 2013; EWERT et al., 2011). Tal verificação foi descrita de forma consistente em mulheres com risco familiar, submetidas a quimioterapia

(QT), como também observaram que estas sobreviventes do câncer de mama aumentavam o peso corporal mais do que seus pares livres de câncer (GROSS et al., 2015). O aumento ou perda de peso pode ser a consequência do desequilíbrio energético por meio de diferentes fatores ligados à quimioterapia, como a tolerância ao tratamento, a diminuição da massa muscular e da função, ou alterações hormonais. Isso resulta em modificações da composição corporal em favor do ganho de gordura e / ou perda de massa magra corporal (GADÉA et al., 2012).

De acordo com Ronco et al., (2012), as mulheres pós-menopáusicas obesas aumentam o risco de desenvolver câncer de mama, em particular, se exibirem um padrão de adiposidade do tipo androide, que também está associado a riscos aumentados de diabetes mellitus, hipertensão e doenças cardiovasculares. Obtiveram como resultados de pesquisa, história pessoal de diabetes positivamente associado ao risco de câncer de mama (OR = 1,64, IC 95%: 1,00-2,69), sendo maior entre mulheres pós-menopáusicas (OR = 1,92, IC 95%: 1,04-3,52). Os riscos de câncer de mama para mulheres com diabetes e pós-menopáusicas com excesso de peso combinado com dislipidemia (OR = 9,33, IC 95% 2.10-41.5) e alta relação gordura / músculo (OR = 7.81, IC 95% 2.01-30.3) foram significativamente altos. Com isso, sugere que mulheres obesas pós-menopáusicas e diabéticas, que também tiveram história pessoal de hipertensão e / ou dislipidemia se tornam-se um novo grupo de alto risco para prevenção primária e secundária da saúde, pois este padrão está ligado à síndrome metabólica.

Verifica-se também o estudo descrito por Costa, Varella e Giglio (2002), com 106 pacientes diagnosticadas com câncer de mama, que receberam quimioterapia neoadjuvante (n=8) e adjuvante (n=74) e com QT paliativa (n=24). Como resultados, houve um aumento médio de  $0,50 \pm 1,42\%$  ( $p = 0,21$ ) de peso corporal por mês de tratamento. Uma correlação negativa entre doença metastática e ganho de peso ( $r = -0,447$ ,  $p < 0,0001$ ). No esquema adjuvante e neoadjuvante, os indivíduos apresentaram um aumento médio de peso de  $0,91 \pm 1,19\%$  ( $p < 0,00001$ ) por mês, enquanto que no grupo metastático (paliativo), foi observado uma perda média de  $0,52 \pm 1,21\%$  ( $p = 0,11$ ) do peso corporal por mês, durante o tratamento. Concluíram, portanto,

que mulheres com câncer de mama submetido à quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante desenvolvem o ganho de peso, enquanto no câncer metastático, os pacientes provavelmente perderão peso durante os cuidados paliativos.

### **2.3.2 Alterações metabólicas e de percentuais de composição corporal durante a quimioterapia**

Para Calip e cols. (2014), em estudo retrospectivo de 18 anos (n= 4,216), com mulheres portadoras de câncer de mama, estágio inicial (I-II), foram detectados 26% apresentando ≥3 componentes de síndrome metabólica (SM) e 13% desenvolveram eventos secundários ao câncer de mama durante o seguimento médio de 6,3 anos. Dos componentes individuais, apenas o aumento de peso foi associado ao aumento do risco de eventos secundários do câncer de mama (HR = 1,26, IC 95% 1,06-1,49).

Já o estudo de Bicakli et al. (2016) objetivou investigar as mudanças nos parâmetros metabólicos e antropométricos de 104 pacientes com câncer de mama que receberam quimioterapia adjuvante. Tal investigação resultou em 84 pacientes no estágio II e 20 pacientes no estágio III. Quando comparamos as medidas entre a 1<sup>a</sup> e a 6<sup>a</sup> quimioterapia adjuvante, observaram-se aumentos estatisticamente significativos no peso e nos níveis séricos de triglicerídeos, e diminuição em lipoproteínas de alta densidade, entre outras variáveis investigadas.

De acordo com o estudo preliminar de Alacacioglu et al (2016), comparando o efeito da quimioterapia adjuvante para câncer de mama e avaliação dos níveis de insulina, leptina e composição corporal (pré e pós tratamento) em 17 pacientes que receberam docetaxel 75mg, epirubicina e ciclofosfamida, revela, na amostra estudada, uma tendência geral de ganho de peso, gordura corporal e aumento dos níveis de insulina no período pós tratamento. Tais constatações concluíram que níveis elevados de insulina, leptina podem aumentar durante o regime de quimioterapia com taxanos.

Estudo de Buttros et al (2013) estudo transversal, 104 sobreviventes de câncer de mama pós-menopausa foram comparados com 208 mulheres pós-menopáusicas (controles) atendidas em um hospital universitário. Uma maior

porcentagem de sobreviventes de câncer de mama (46,2%) foi obesa em comparação com controles (32,7%;  $P <0,05$ ) e uma porcentagem menor apresentou valores ótimos para colesterol de lipoproteínas de baixa densidade, glicose e proteína C reativa versus controles (  $P <0,05$ ). Síndrome metabólica foi diagnosticada em 50% dos sobreviventes de câncer de mama e em 37,5% das mulheres do grupo controle ( $P <0,05$ ).

Para Pedersoen et al., (2017), as mulheres pré-menopáusicas que recebem quimioterapia à base de antracíclicos mostram uma tendência de aumento da massa gordurosa na composição corporal. Por 18 meses, em 95 mulheres com câncer de mama nos estágios I a III, foi aplicado o aparelho de bioimpedância como analisador corporal. Obtiveram como resultados: um aumento de peso de 0,9 kg (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,3-1,5;  $P = 0,003$ ) e uma associação média positiva de 0,35 kg / cm de circunferência abdominal (IC 95%, 0,29-0,42 kg;  $P <.0001$ ). As mudanças relativas do peso variaram de -12,7% a 20,5%. Os ganhos de peso relacionados ao aumento da gordura corporal foram observados principalmente em mulheres pré-menopáusicas que receberam quimioterapia (1,4 kg; IC 95%, 0,4-2,4;  $P = 0,007$ ). Percebe-se, então, que a causa do ganho ponderal durante a quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama é provavelmente multifatorial.

Portanto, o aumento de peso é um problema de saúde importante para mulheres com câncer de mama, uma vez que mais da metade ganha peso durante o tratamento. Os estudos indicam que o ganho de peso durante o tratamento está vinculado a uma chance mais difícil e menor de recuperação. O excesso de peso antes do início do tratamento também aumenta o risco de graves problemas de saúde, os quais incluem pressão alta, diabetes e problemas cardíacos.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

Analisar o impacto da quimioterapia no peso, na composição corporal e no perfil metabólico em mulheres com câncer de mama, submetidas à quimioterapia.

#### **3.2 Objetivos específicos:**

1. Analisar o peso, dados antropométricos, laboratoriais, pressóricos e de composição corporal, durante quimioterapia em mulheres com câncer de mama.
2. Identificar alterações na composição corporal e peso em mulheres com câncer de mama, submetidas ao tratamento quimioterápico.

### **4 HIPÓTESES**

$H^0$ - A composição corporal e peso de mulheres submetidas a esquema quimioterápico para o câncer de mama não se modificam durante o tratamento.

$H^1$  - A composição corporal, peso e metabolismo de mulheres submetidas a esquema quimioterápico para o câncer de mama se modificam ao longo do tratamento.

## **5 MATERIAL E MÉTODO**

### **5.1 Tipo de estudo**

Trata-se de um estudo descritivo, coorte prospectivo, que foi conduzido no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia-HC UFU.

### **5.2 Local do estudo**

A coleta dos dados foi realizada em um hospital público, o hospital do Câncer, pertencente à Universidade Federal de Uberlândia. É um centro de referência para o tratamento do câncer no Triângulo Mineiro e oferece atendimento totalmente gratuito aos pacientes da cidade e região. Foi construído e equipado pelo Grupo Luta pela Vida, Organização Não Governamental (ONG) criada para oferecer as melhores condições de tratamento aos pacientes com câncer. O Hospital do Câncer atende, atualmente, cerca de sete mil pacientes, vindos de mais de 80 cidades da região. Em parceria com a Universidade Federal de Uberlândia, o Grupo Luta Pela Vida é uma instituição sem fins lucrativos fundada em 1996 por um grupo de pessoas que tem por objetivo central oferecer bem-estar e melhores condições de tratamento e cura aos pacientes oncológicos atendidos em Uberlândia (HOSPITAL DO CÂNCER DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, 2015).

### **5.3 População e amostra**

Foram convidadas a participar da pesquisa mulheres iniciando o tratamento para câncer de mama, cadastradas no serviço.

O tamanho amostral foi baseado na média de prevalência do ganho ponderal de 50%, com poder amostral de 80% e erro amostral de 5% em análise bicaudal (STOKES, 2014). Chegou-se a uma amostra de n=58 mulheres (população = 67).

#### **5.4 Aspectos éticos**

Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (ANEXO 1). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos – CEP, sob CAAE nº 10220112.00005152 (ANEXO 2).

#### **5.5 Critérios de Inclusão e exclusão**

Incluíram-se pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico de neoplasia maligna mamária, confirmado por biópsia, estadiamento clínico I a III (ARMANDO, 2017), em tratamento com quimioterápicos (QT) e sem radioterapia (RT). Foram excluídas da amostra pacientes em tratamento paliativo, com estadiamento clínico IV, portadora de marcapasso cardíaco, com doença psiquiátrica ou déficit cognitivo e também pacientes inseridas em outro estudo. Em um período de dois anos, foram recrutadas 150 mulheres, as quais após os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas, resultando 76, submetidas a esquema de QT por 8 ciclos terapêuticos, com intervalo médio entre os ciclos de 21 dias. Desta amostra, seis pacientes foram submetidas a seis ciclos. Quatro destas receberam FAC (5 - Fluorouracil, doxorrubicina, ciclofosfamida) e duas receberam CMF (Ciclofosfamida, Methotrexate, 5 – Fluorouracil), as demais pacientes receberam oito ciclos de AC + Txt (doxorrubicina, ciclofosfamida e docetaxel). Tais esquemas são adotados na instituição onde as pacientes foram acompanhadas.

#### **5.6 Etapas da coleta de dados**

A coleta dos dados deu-se por etapas:

1<sup>a</sup> etapa: Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE), após explicar os objetivos da pesquisa, preenchimento do questionário.

2<sup>a</sup> etapa: Com intervalo médio de 21 dias, antes da administração do quimioterápico, foram coletados todos os itens da primeira fase, exceto a bioimpedância que foi realizada por mais duas vezes no decorrer do tratamento.

3<sup>a</sup> etapa: Segmento com aplicação da bioimpedância tetrapolar e coleta de sangue para análise bioquímica. Esta foi realizada em três momentos, com preparo prévio (APÊNDICE 1). O primeiro momento no primeiro dia de programação da quimioterapia (avaliação inicial) no ciclo de maior alteração do peso (entre o 5º e 6º ciclo do tratamento) e ao término do tratamento, em torno de sete a dez dias após a conclusão do oitavo ciclo.

A coleta de sangue foi realizada sempre antes do próximo ciclo programado. Caso existissem alterações nos exames laboratoriais, detectadas durante a consulta médica, era prescrito postergar por mais sete dias uma nova avaliação hematológica.

4<sup>a</sup> etapa: Todos os dados obtidos foram armazenados a cada avaliação em formulários próprios (APÊNDICE 2 e 3) bem como em planilha Excel, para posterior cálculo estatístico.

Foram coletados e analisados, em cada ciclo, os seguintes aspectos: a história clínica (antecedentes pessoais, atividade física realizada, medicamentos em uso); as medidas antropométricas: peso (kg), circunferência abdominal e quadril (cm), relação cintura quadril (RCQ), com cálculo do índice de massa corporal – IMC ( $kg/m^2$ ); a análise bioquímica (HDL colesterol, triglicérides, glicemia de jejum- mg/dl), quanto à raça ou cor, foram classificadas em branca e não branca (declarados de forma espontânea) o status menopausal, esquema de quimioterapia e também foi considerada e ainda realizada a bioimpedância corporal tetrapolar.

A pressão arterial sistêmica foi aferida em triplicata, após 10 minutos de repouso, por meio do método auscultatório, com esfigmomanômetro digital G-Tech Automático de Braço Linha Home LA250®, com braçadeira adequada à

circunferência braquial, recentemente calibrado pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). O peso corporal foi mensurado através da balança antropométrica modelo CH-WELMY®. Na análise bioquímica, foram utilizados os kits reagentes COBAS®. Para avaliação da composição corporal foi utilizada a bioimpedância tetrapolar, MALTRON BF 906®, UK, calibrado pelo fabricante, que mostrou percentuais de gordura, água e músculo das pacientes. Na bioimpedância tetrapolar, as pacientes foram orientadas previamente pelo pesquisador.

Foi adotado o parâmetro de dois quilos, pois essa foi a mediana encontrada no grupo estudado e na descrição de trabalhos na literatura (DEMARK-WAHNEFRIED et al., 2001; MARTINS et al., 2008), que aponta a necessidade de estabelecer um ponto de corte para categorização dos grupos. As pacientes foram divididas em três grupos de acordo com a variação do peso corporal durante o tratamento: aquelas com ganho ponderal  $\geq 2$  kg (Grupo 1), com perda ponderal  $\geq 2$  kg (Grupo 2) e com variação do peso entre 0 e  $< 2$  kg (Grupo 3). Os resultados apresentados referem-se a dois momentos distintos: o início da QT (1º ciclo) e do ciclo seguinte, em que houvesse a maior ou menor variação do peso corporal durante o tratamento, denominados, respectivamente, nas tabelas, como antes e depois. Para um mesmo paciente que apresentava variação do peso corporal maior e menor que 2 kg, em relação ao período basal, durante o tratamento, a bioimpedância foi realizada nos dois momentos de maior variação do peso corporal e o paciente foi incluído nos grupos 1 e 2. Para o grupo 3 foi considerado o maior ganho de peso corporal dentro dos limites estipulados.

As medicações e doses utilizadas foram obtidas através de consulta das prescrições e prontuários de cada paciente. Os esquemas padronizados na nossa instituição são: AC+TXT; FAC; CMF. Todas as pacientes submetidas a estes protocolos foram pré medicadas com dexametazona como parte do esquema antiemético profilático pré quimioterapia. No caso da dexametazona, foi aplicada como profilaxia de reações imunomedidas, secundárias ao medicamento. As doses foram de 10mg de dexametazona IV. As drogas quimioterápicas foram calculadas em mg/m<sup>2</sup>.

## 5.7 Análise estatística

Variáveis quantitativas foram expressas em média, desvio padrão (DP) e intervalo de confiança 95%. As variáveis qualitativas foram expressas como frequências absoluta e relativa. Foi analisado o grupo geral e os demais grupos, de acordo com a modificação ponderal. Na comparação entre os grupos, foi realizada a análise de variância entre os grupos (ANOVA). O coeficiente de correlação de Pearson foi aplicado a fim de avaliar as relações lineares entre as variáveis quantitativas. Considerou-se como significância  $p<0,05$ . Para as análises estatísticas e construção de gráficos e figuras, utilizou-se o software Stata versão 14.0.

## 6 RESULTADOS

A idade média das participantes foi de  $53.6 \pm 10.3$  anos. Na amostra, 60.5% eram brancas e 39.5% de mulheres declaradas como não brancas; 11,9% praticavam atividade física regular, enquanto 81,9% não praticavam.

Em relação ao uso de medicamentos, dez pacientes faziam uso de estatina, seis utilizavam hipoglicemiente oral, sete usavam antidepressivos, quinze estavam em uso de anti-hipertensivo, dez recebiam diuréticos tiazídicos, três pacientes encontravam-se com reposição de hormônio tireoidiano e quatro estavam recebendo medicamentos da classe dos ansiolíticos (benzodiazepínicos).

Quanto ao *status* menopausal, 59,3% se encontravam na menopausa e 40,7 % não. A maior prevalência, quanto ao tipo de tumor, foi o Carcinoma ductal invasivo (65.9%), seguido do Carcinoma ductal, sem outra especificação (SOE) (28.9%) e outros como: Carcinoma variante medular, Carcinoma lobular Pleomorfo, Carcinoma ductal comedônico e Carcinoma mucinoso (1.3% cada). Os estágios tumorais de maior predominância foram IIb (26.3%), seguidos do IIa (19.7%) e IIIa (18.4%).

Desta amostra, seis pacientes foram submetidas a seis ciclos. Ressalta-se que quatro destas receberam FAC (5 - Fluorouracil, doxorrubicina,

ciclofosfamida) e duas receberam CMF (Ciclofosfamida, Methotrexate, 5 – Fluorouracil). As demais pacientes receberam oito ciclos de AC + Txt (doxorrubicina, ciclofosfamidae docetaxel), esquemas adotados na instituição onde as pacientes foram acompanhadas.

O elemento de maior variação foi o peso, seguido do IMC, CA, glicose, triglicérides, HDL colesterol. Sobre o peso verificou-se que nos grupos 1 e 3 houve predominância de sobre peso, desde o início do tratamento. No Grupo 1, o ciclo de maior variação foi o sexto ciclo; no grupo 2 a variação ocorreu no quinto ciclo; no grupo 3 o quarto ciclo. As variações da composição e do peso corporal por subgrupos estão presentes nas Tabelas 4, 5 e 6.

Na Tabela 3, Grupo Geral, demonstra modificações no peso, PAD, IMC, CA, RCQ, glicose, Triglicerides, com queda do HDL colesterol.

Na Tabela seguinte, Tabela 4 destaca-se o ganho ponderal com elevação do IMC, da CA, dos níveis glicêmicos, e percentual de gordura.

A Tabela 5 demonstra os valores obtidos no grupo G2 com perda ponderal, redução da CA e % gordura, aumento da PAD, RCQ e triglicérides.

Já a Tabela 6 estão descritas as alterações das pacientes que apresentaram variação do peso entre 0 e < 2kg. Neste grupo houve uma queda dos níveis de HDL colesterol, contrapondo com aumento do peso < que 2kg, aumento de PAD e do IMC.

Se tratando das diferenças das alterações de peso e composição corporal entre os três Grupos (1, 2 e 3), a Tabela 7 traz: a variação do peso ( $p=0.0003$ ), seguido do IMC ( $p=0.0007$ ), da CA ( $p=0.0003$ ), por fim o percentual de gordura ( $p=0.0091$ ).

Quanto a correlação apresentada na Tabela 8, as diferenças entre as variáveis estudadas, exceto percentual de gordura e peso, foram demonstrados através de uma figura (Figura 12), as demais se apresentaram: diferença entre glicose e músculo (- 0,639); PAD e água (- 0,343); diferença entre água e gordura (- 0,506); água e IMC (- 0,266); gordura e peso (0,403); gordura e IMC (0,303) por fim IMC e peso (0,432).

Além disso, a Figura 12 mostra a regressão linear entre as variáveis peso e gordura. Na figura, dois pontos são discrepantes, uma diferença para menos, justificada por iniciar o tratamento com baixo peso (peso = 42kg e

percentual de gordura baixo - 12%) e receber o esquema quimioterápico que induz a perda de peso, CMF. O outro ponto distante, para o ganho ponderal, está associado ao fato da paciente apresentar o IMC $>$  30 kg/m<sup>2</sup>, percentual de gordura elevado (>28%), receber o esquema quimioterápico que induz ao ganho ponderal (AC).

Evidenciam-se ainda os demais cálculos de regressão linear, que apresentaram:  $\Delta$  peso e IMC  $r^2=0.4323$ ;  $\Delta$  peso e gordura,  $r^2=0.4030$ ;  $\Delta$  peso e H<sup>2</sup>O,  $r^2= - 0.5066$ ;  $\Delta$  glicose e músculo,  $r^2= - 0.6398$ ;  $\Delta$  glicose e PAS,  $r^2= - 0.3438$ ;  $\Delta$  IMC e gordura,  $r^2=0.3030$ ;  $\Delta$  IMC e H<sup>2</sup>O,  $r^2= - 0.2664$ .

**Tabela 2** – Características clínicas das pacientes no início da terapia (n=76)

Variáveis	Início
Idade (anos)	53.6 $\pm$ 10.3
Peso corporal (kg)	69.2 $\pm$ 14.0 (66.0-72.4)
PAS (mmHg)	120 $\pm$ 6.5 (115.9-123.4)
PAD (mmHg)	76.0 $\pm$ 9.2 (73.9-78.1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 $\pm$ 5.1 (26.5-28.8)
CA (cm)	96.0 $\pm$ 12.6 (68.0-126.0)
RCQ (cm)	0.90 $\pm$ 0.08 (0.88-0.92)
Glicose (mg/dl)	96.0 $\pm$ 23.5 (90.5-101.3)
Triglicérides(mg/dl)	133.0 $\pm$ 83.2 (113.8-151.9)
HDL (mg/dl)	57.0 $\pm$ 10.4 (54.9-59.7)
Água (%)	45.4 $\pm$ 3.7 (44.5-46.3)
Músculo (%)	37.1 $\pm$ 31.8 (29.8-44.3)
Gordura (%)	21.1 $\pm$ 3.9 (20.2-22.0)

\*PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; IMC-índice de massa corporal; CA-circunferência abdominal; RCQ-relação cintura quadril; HDL colesterol-High DensityLipoprotein. Intervalo de confiança entre parênteses.

- Média de dias para ocorrência de alterações corporais e metabólicas= 108 dias (5º ciclo)

**Tabela 3** – Variação da composição corporal e alterações metabólicas ocorridas durante tratamento, grupo geral. (n=76)

	Antes	Depois	P valor
Peso corporal (kg)	69.2 ± 14.0 (66.0-72.4)	70.8 ± 14.0 (67.6-74.0)	0.0001*
PAS (mmHg)	120± 6.5 (115.9-123.4)	118 ± 22.8 (112.5-123.0)	0.2370
PAD (mmHg)	76.0 ± 9.2 (73.9-78.1)	78.0 ± 9.1 (76.2-80.4)	0.0195*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 ± 5.1 (26.5-28.8)	28.3 ± 4.9 (27.2-29.4)	0.0005*
CA (cm)	96.0 ± 12.6 (68.0-126.0)	97.0 ± 11.6 (70.0-125.0)	0.0000*
RCQ (cm)	0.90 ± 0.08 (0.88-0.92)	0.91 ± 0.0 (0.89-0.93)	0.0361*
Glicose (mg/dl)	96.0 ± 23.5 (90.5-101.3)	103.0 ± 34.5 (95.1-111.0)	0.0175*
Triglicérides (mg/dl)	133.0 ± 83.2 (113.8-151.9)	148.5 ± 85.0 (129.0-167.9)	0.0112*
HDL (mg/dl)	57.0 ± 10.4 (54.9-59.7)	54.0 ± 11.5 (51.1-56.4)	0.0007*
Água (%)	45.4 ± 3.7 (44.5-46.3)	45.2 ± 4.3 (44.2-46.2)	0.2277
Músculo (%)	37.1 ± 31.8 (29.8-44.3)	33.5 ± 3.8 (32.6-34.4)	0.1649
Gordura (%)	21.1 ± 3.9 (20.2-22.0)	21.2 ± 4.8 (20.1-22.3)	0.2987

-Média de dias para ocorrência de alterações corporais e metabólicas= 108 dias - \*PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; IMC-índice de massa corporal; CA-circunferência abdominal; RCQ-relação cintura quadril; HDL colesterol-High Density Lipoprotein.; Intervalo de confiança entre parêntese.

**Tabela 4** – Análise da variação da composição corporal e alterações metabólicas do grupo com ganho ponderal  $\geq 2\text{kg}$ . (n = 38)

Grupo 1	Antes	Depois	p valor
Peso corporal (kg)	68.6 $\pm$ 13.3(64.2-73.0)	72.7 $\pm$ 12.9(68.4-76.9)	0.0000*
PAS (mmHg)	114.0 $\pm$ 17.0(109.0-120.2)	114.0 $\pm$ 23.6(106.1-121.6)	0.4114
PAD (mmHg)	75.3 $\pm$ 9.4(72.2-78.4)	76.1 $\pm$ 10.4(72.6-79.5)	0.3221
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	27.1 $\pm$ 5.0(25.4-28.8)	28.1 $\pm$ 4.6(26.6-29.7)	0.0001*
CA (cm)	93 $\pm$ 11.4(89.0-96.6)	96 $\pm$ 11.0(92.2-99.5)	0.0000*
RCQ (cm)	0.91 $\pm$ 0.10(0.87-0.94)	0.91 $\pm$ 0.10(0.88-0.95)	0.2724
Glicose (mg/dl)	95.0 $\pm$ 20.4(88.0-101.4)	103.0 $\pm$ 45.4(88.2-118.0)	0.0359*
Triglicérides (mg/dl)	135.0 $\pm$ 65.2(113.6-156.5)	149.0 $\pm$ 81.1(121.9-175.3)	0.0924
HDL (mg/dl)	59.0 $\pm$ 8.8(55.8-61.6)	55.5 $\pm$ 10.5(52.0-58.9)	0.0189*
Água (%)	45.0 $\pm$ 3.7(43.4-45.9)	44.0 $\pm$ 4.5(42.8-45.8)	0.0932
Músculo (%)	41.0 $\pm$ 44.7(26.4-55.8)	33.0 $\pm$ 3.9(32.0-34.7)	0.1487
Gordura (%)	21.0 $\pm$ 3.3(20.3-22.5)	22.0 $\pm$ 5.0(20.6-23.9)	0.0316*

- Média de dias para ocorrência das alterações corporais e metabólicas =124 dias. # PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; IMC-índice de massa corporal; CA-circunferência abdominal; RCQ-relação cintura quadril; HDL colesterol-High Density Lipoprotein.; Intervalo de confiança entre parêntese.

**Tabela 5** - Análise da variação da composição corporal e alterações metabólicas do grupo com perda ponderal  $\geq 2\text{kg}$  ( $n = 13$ ).

Grupo 2	Antes	Depois	<i>p</i> valor
Peso corporal (kg)	$71.2 \pm 16.6(60.6-81.8)$	$66.6 \pm 17.0(55.8-77.5)$	0.0000*
PAS (mmHg)	$127.0 \pm 18.4(114.8-138.3)$	$118.0 \pm 34.8(95.7-140.0)$	0.2335
PAD (mmHg)	$76.5 \pm 9.5(70.4-82.5)$	$81.0 \pm 5.5(77.8-84.8)$	0.0397*
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$28.3 \pm 6.2(24.3-32.3)$	$27.5 \pm 6.5(23.3-31.6)$	0.0583
CA (cm)	$101.7 \pm 15.2(92.1-111.4)$	$95.5 \pm 13.7(86.7-104.2)$	0.0450*
RCQ (cm)	$0.88 \pm 0.07(0.84-0.93)$	$0.90 \pm 0.06(0.86-0.94)$	0.0031*
Glicose (mg/dl)	$91.0 \pm 10.7(84.3-97.9)$	$101.0 \pm 23.7(86.1-116.3)$	0.0582
Triglicérides (mg/dl)	$103.5 \pm 38.1(79.2-127.7)$	$130.0 \pm 60.8(91.3-168.7)$	0.0436*
HDL (mg/dl)	$55.5 \pm 12.3(47.6-63.4)$	$52.0 \pm 11.8(44.4-59.5)$	0.1701
Água (%)	$45.4 \pm 4.3(42.6-48.2)$	$45.3 \pm 4.4(42.5-48.2)$	0.4742
Músculo (%)	$31.1 \pm 4.8(28.0-34.1)$	$33.0 \pm 3.8(30.2-35.0)$	0.0879
Gordura (%)	$23.5 \pm 3.4(21.2-25.6)$	$22.0 \pm 3.3(19.8-24.1)$	0.0126*

-Média de dias para ocorrência das alterações corporais e metabólicas = 110 dias. #PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; IMC-índice de massa corporal; CA-circunferência abdominal; RCQ-relação cintura quadril; HDL colesterol-High Density Lipoprotein.; Intervalo de confiança entre parêntese.

**Tabela 6-** Análise da variação da composição corporal e alterações metabólicas do grupo com variação do peso entre 0 e < 2Kg (n = 25)

<b>Grupo 3</b>	<b>Antes</b>	<b>Depois</b>	<b>p valor</b>
Peso corporal (kg)	69.2 ± 14.1(63.5-75.0)	70.1 ± 14.1(64.4-75.9)	0.0000*
PAS (mmHg)	123.8 ± 12.9(118.6-129.1)	123.5 ± 12.3(118.5-128.4)	0.4402
PAD (mmHg)	76.8 ± 9.1(73.1-80.4)	80.1 ± 7.8(76.9-83.3)	0.0330*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.3 ± 4.6(26.4-30.2)	29.0 ± 4.7(27.0-30.9)	0.0026*
CA (cm)	98.4 ± 12.0(93.5-103.2)	99.3 ± 11.5(94.7-104.0)	0.1980
RCQ (cm)	0.90 ± 0.06(0.88-0.93)	0.92 ± 0.06(0.89-0.94)	0.0991
Glicose (mg/dl)	100 ± 31.4(87.0-112.9)	103.8 ± 15.2(97.5-110.1)	0.2871
Triglicérides (mg/dl)	143.2 ± 115.3(96.6-189.8)	156.9 ± 100.3(116.3-197.4)	0.1242
HDL (mg/dl)	56.2 ± 11.9(51.4-61.0)	52.0 ± 12.6(46.9-57.1)	0.0115*
Água (%)	46.5 ± 3.4(45.1-47.8)	46.5 ± 3.5(45.1-48.0)	0.4068
Músculo (%)	34.0 ± 3.4(32.5-35.4)	34.0 ± 3.8(32.5-35.6)	0.7397
Gordura (%)	19.5 ± 4.4(17.7-21.3)	19.3 ± 4.6(17.4-21.2)	0.3098

- Média de dias para ocorrência das alterações corporais e metabólicas =83 dias. #PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; IMC-índice de massa corporal; CA-circunferência abdominal; RCQ-relação cintura quadril; HDL colesterol-High Density Lipoprotein; IC – intervalo de confiança

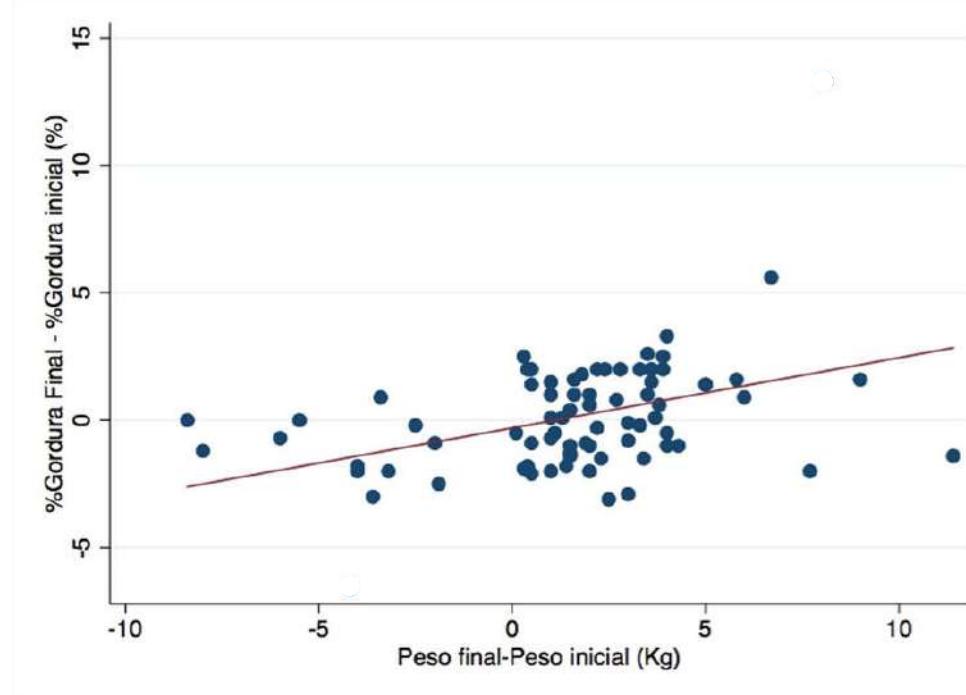
**Tabela 7** - Diferença das alterações de composições corporais.

$\Delta$  = diferença do depois – antes

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 3</b>	<b>P valor</b>
$\Delta$ Peso	4.06 $\pm$ 0.34	-4.56 $\pm$ 0.58	0.89 $\pm$ 0.15	0.0003*
$\Delta$ IMC	1.03 $\pm$ 0.24	- 0.84 $\pm$ 0.49	0.60 $\pm$ 0.21	0.0007*
$\Delta$ RCQ	0.004 $\pm$ 0.007	0.15 $\pm$ 0.04	0.11 $\pm$ 0.09	0.6533
$\Delta$ CA	2.96 $\pm$ 0.85	- 6.45 $\pm$ 3.78	1.17 $\pm$ 0.72	0.0003*
$\Delta$ Glicose	8.39 $\pm$ 4.52	1.08 $\pm$ 5.91	3.88 $\pm$ 6.80	0.7777
$\Delta$ Triglicérides	13.58 $\pm$ 10.0	26.5 $\pm$ 14.10	13.90 $\pm$ 12.01	0.7871
$\Delta$ HDL- colesterol	- 3.23 $\pm$ 1.50	- 3.51 $\pm$ 3.52	- 4.07 $\pm$ 1.79	0.9243
$\Delta$ PAD	0.76 $\pm$ 1.63	4.83 $\pm$ 2.50	3.48 $\pm$ 1.80	0.3435
$\Delta$ PAS	- 0.78 $\pm$ 3.50	- 8.66 $\pm$ 11.50	- 0.36 $\pm$ 2.63	0.5426
$\Delta$ % de Gordura	0.85 $\pm$ 0.44	-1.45 $\pm$ 0.56	- 0.67 $\pm$ 0.30	0.0091*
$\Delta$ % de H <sup>2</sup> O	- 0.37 $\pm$ 0.28	- 0.06 $\pm$ 1.00	0.03 $\pm$ 0.31	0.6749
$\Delta$ % de músculo	- 7.76 $\pm$ 7.34	1.53 $\pm$ 1.05	0.04 $\pm$ 0.23	0.5319

**Tabela 8** - Correlação de Pearson entre os desvios de variáveis estudadas \*:  $p < 0,05$

**Figura 12** - Variação entre o percentual do peso corporal e variação do percentual de gordura das pacientes estudadas.



## 7 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que as alterações do peso e na composição corporais estão presentes nas mulheres com câncer de mama tratadas com quimioterapia, conforme o descrito anteriormente na literatura (EMILIE et al., 2010; GRAZIA et al., 2015; DEMARK-WAHRNEFRIED et al., 2001; MARTINS et al, 2008).

Nesta pesquisa, as alterações do peso e na composição corporal manifestaram-se entre o 4º e 6º ciclo. As pacientes do grupo geral apresentaram ganho do peso corporal  $1,6 \pm 3,50$  kg, em conformidade com os valores encontrados por Makari-Judson e cols. (2014); Yeo e cols. (2017) que referiram a aumentos entre 1 a 5 kg após QT.

O estudo de Gross e cols. (2015), resultou sobreviventes de câncer de mama ganharam significativamente mais peso (IC), 0,94-5,17 do que mulheres isentas de câncer. Observou-se ganho de peso significativo em sobreviventes diagnosticados com menos de 5 anos antes da linha de base e mulheres com tumores negativos. Além disso, os sobreviventes tratados com quimioterapia

foram 2,1 vezes mais propensos a ganhar pelo menos 4,9 kg durante o seguimento em comparação com as mulheres isentas de câncer (OR, 2,10; IC 95%, 1,21-3,63). O ganho de peso foi ainda maior entre os sobreviventes que tomaram estatinas enquanto passavam por tratamento de quimioterapia.

Os resultados obtidos no estudo desenvolvido por Yeo et al., (2017), as mulheres com câncer de mama, durante o diagnóstico inicial e o tempo de entrada no estudo, obtiveram o ganho ponderal médio de 1,8 kg; 63,2% ganharam peso em > 2%; 52,1% tinham sobrepeso / obesidade; 30,7% apresentaram hipertensão arterial. A administração de regimes contendo taxano foram associadas ao aumento do risco de aumento de peso .

Estudos de Vance e cols. (2011) observaram que 50 a 96% das sobreviventes apresentavam aumento de peso corporal justificado, como efeito colateral da QT. Frenzel e cols. (2013) mostraram que o aumento ponderal é comum nessas pacientes e maior naquelas que recebem quimioterapia, em 68% das pacientes. Em termos percentuais, o estudo em questão encontrou 50% das mulheres com ganho ponderal superior a 2 kg e 32% até 2 kg. Se somados, 82% das mulheres, neste presente estudo, apresentaram ganho de peso corporal com o tratamento.

No estudo de Demark-Wahnefried (2001) com um grupo de 53 mulheres, pré-menopáusicas com carcinoma de mama operável, 36 pacientes receberam QT e 17 receberam apenas tratamento localizado (radioterapia) e obteve como resultado, o ganho ponderal de 2,1kg àquelas mulheres submetidas à quimioterapia adjuvante. Tais dados sugerem que o aumento de peso induzido pela quimioterapia é distintivo e indicativo de obesidade. Corroborando com o autor anteriormente citado, Martins et al (2008), também descreve em seus resultados de pesquisa que, em média o peso corporal aumentou significativamente 2,1Kg após seis meses de quimioterapia ( $p=0,004$ ), aumentando também o IMC: 0,79 kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,006$ ).

Papa (2013), em seu artigo de revisão conclui que a maioria dos estudos desenhados para avaliar a relação entre prognóstico e obesidade no câncer mamário, é concordante atribuir ao ganho de peso um pior desfecho. Ainda considera que pacientes obesas recebem menor dose de quimioterapia, tendo como razão o temor de toxicidade excessiva quando a dose é calculada no

peso real. O efeito deletério da obesidade na sobrevida pode ser evidenciado em tumores que expressam receptores de estrogênio, bem como tumores negativos e pacientes em períodos pré e pós menopausa (TABAK, 2014).

Porém, quando comparados os grupos G1 versus G3, as alterações metabólicas estavam presentes em maior número no grupo com ganho superior a 2 kg. Vale ressaltar que as variações de CA e o percentual de gordura corporal foram significantes somente no G1.

Os efeitos da quimioterapia são: náuseas e vômito, diarreia, estomatite, mucosite, alterações metabólicas (hiper / hipocalcemia, hiponatremia, hiperuricemia, hiper / hipoglicemia / hipertriglicericidemia) entre outras (BUZAID; HOFF, 2006).

Os dados obtidos nesta pesquisa também revelaram que 18% das pacientes perderam peso corporal acima de 2 kg em relação aos valores iniciais. Neste grupo (G2), observam-se, assim, alterações corporais importantes, tais como a redução da CA e do percentual de gordura (Tabela 4), contrapondo aquelas observadas no G1 (Tabela 3). Notou-se que, em G2, mesmo com a diminuição do percentual de gordura, houve elevação significante dos níveis plasmáticos de triglicérides. Um curso de quimioterapia de 12 a 18 semanas aumenta estatisticamente significativamente os componentes da síndrome metabólica, peso corporal, porcentagem de gordura corporal, lipídios, metabolismo da glicose (DIELI-CONWRIGHT et al., 2016; ZENG et al., 2016).

Estudo incluiu 46 mulheres pré-menopáusicas e 40 mulheres pós-menopáusicas. Todos os componentes da síndrome metabólica individuais e o escore de síndrome metabólica global foram significativamente aumentados ( $p <0,01$ ) após a quimioterapia. O peso corporal, o percentual de gordura corporal, massa gorda, lipídios, metabolismo da glicose e inflamação também aumentaram estatisticamente ( $p <0,01$ ) (DIELI-CONWRIGHT et al., 2016).

Para o grupo com perda ponderal, Petruzzelli e Wagner (2017) demonstraram que, em pacientes oncológicos, existe diminuição da ingestão de nutrientes, disfunção metabólica sistêmica (metabolismo desequilibrado entre carboidratos e lipídios), inflamação (expressão de TNF  $\alpha$ ) e aumento do gasto energético, bem como transformação de gordura branca em gordura

marrom (PETRUZZELLI; WAGNER, 2017). No entanto, estes autores basearam-se na variação do IMC, sem avaliação concomitante da composição corporal obtida pela bioimpedância. Estudo longitudinal apresentado por Schvartsman (2017), descreve que um número similar de pacientes perdeu ou ganhou mais do que 0,5 kg / m<sup>2</sup>, ou manteve seu IMC, bem como mulheres com mais de 50 anos de idade e pós-menopausa eram mais propensos a perder peso e as mulheres com 30 anos, ganharam mais peso durante a quimioterapia adjuvante.

Em relação às alterações de glicose sanguínea, constatou-se, neste estudo, que somente o G1 aumentou os seus valores séricos, sugerindo que variações de peso superiores a 2 kg, em relação aos valores basais, indicam o monitoramento mais intenso dos níveis glicêmicos. Por outro lado, todos os grupos apresentaram alterações nos níveis de HDL - colesterol, mas somente os ganhadores de peso (G1 e G3) reduziram-no de modo significante.

Quanto aos resultados proporcionados pela bioimpedância, foi possível verificar mesmo com sobre peso inicial, o ganho ponderal progressivo do grupo 1, levou ao aumento do percentual de gordura corporal. Assim, por meio da equação resultante da regressão linear entre duas variáveis, sugere-se que o ganho ou perda de peso durante QT implica a modificação do percentual de gordura das pacientes (Figura 12). Em contrapartida, os percentuais de água e músculo não apresentaram associações às alterações do peso corporal, evidenciando que variações do percentual de gordura sejam talvez as modificações iniciais.

A bioimpedância como método de avaliação da composição corporal, baseia-se no modelo de um condutor cilíndrico, com comprimento e área transversal homogênea e uniforme, assemelhando-se ao corpo humano. Fundamenta-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem de corrente elétrica, pois íons diluídos nos fluidos corporais (sódio e potássio) facilitam este transporte. Dessa forma, com informações a respeito da BIA ou de algum de seus parâmetros pode-se estimar a quantidade de água corporal, e, admitindo valores constantes, a proporção de massa livre de gordura e gordura corporal (KYLE, 2004). A antropometria deve ser incluída como parte de seguimento do tratamento

oncológico, não somente para cálculo de dose de quimioterápicos, também como preditor de riscos.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo revelou que quimioterápicos administrados em mulheres com câncer de mama, induz alterações no peso, na composição corporal e perfil metabólico.

A tendência a ganhar peso é um efeito indesejável da quimioterapia, e extremamente preocupante para mulheres, pois existe uma correlação prognóstica adversa do ganho ponderal durante a quimioterapia. A obesidade eleva o risco da paciente metastatizar, pois o tecido gorduroso aumenta a produção do hormônio estrogênio, o aumento dos níveis de insulina também favorece o crescimento de células cancerígenas que pode favorecer o surgimento de tumores na mama e endométrio nestas mulheres. O ganho ponderal verificado durante o tratamento quimioterápico destas mulheres entre o quarto e sexto ciclo, sugere ter associação com o aumento da gordura na composição corporal, levando em consideração o aspecto multifatorial.

Para o grupo com perda ponderal, cerca de dezoito por cento da amostra, qualquer alteração involuntária maior que 10%, pode ser caracterizada como desnutrição. A perda ponderal está associada à fadiga, fraqueza, a incapacidade para a realização atividades de vida diária. Os sintomas de desnutrição, dificultam o gerenciamento do tratamento e podem apresentar sintomas graves e prognóstico reservado.

A sarcopenia ocorreu em ambos os grupos. Estes pacientes sarcopênicos, têm sobrevida global reduzida, é reconhecida como anormalidade metabólica, piora a toxicidade mediada pela quimioterapia. O monitoramento dos níveis de glicemia às pacientes com ganho ponderal superior a 2 kg é desejável, assim como o controle do perfil lipídico. Dessa maneira, estudos longitudinais visando a desfechos clínicos fazem-se necessários.

## REFERÊNCIAS

ACS - American Cancer Society -TNM. American Joint Committee on Cancer. Breast. In: AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York: Springer; 2010: 347–369. **Last Medical Review**, Last Revised: August 18, 2016.

ACS - American Cancer Society. **Cancer Facts & Figures**. Atlanta: American Cancer Society; 2015.

ALACACIOGLU, L.; KEBAPCILAR, Z.; GOKGOZ, O. O.; et al.. Leptin, insulin and body composition changes during adjuvant taxane based chemotherapy in patients with breast cancer, preliminary study. **Indian journal of Cancer**, v. 53, p. 39-42, 2016. doi: 10.4103/0019-509X.180836.

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO A.; REINA, L. del C. B.; et al... Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quím. Nova**, v. 28 n.1, 2005.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422005000100021>

BASTOS, E. P.. Determinação do perfil de expressão de microRNAs em câncer de mama em mulheres jovens. **[Dissertação]**, Universidade de São Paulo: São Paulo, 2010. Doi: 10.11606/D.5.2011.tde-18022011-153643

BICAKLI, D. H.; VAROL, U.; DEGIRMENCI, M.; et al.. Adjuvant chemotherapy may contribute to an increased risk for metabolic syndrome in patients with breast cancer. **J Oncol Pharm Pract.**, v. 22, n. 1, p. 46-53, 2016. doi: 10.1177/1078155214551315

BOGLIOLLO, ABBAS, A. K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N.. **Robbins & Cotran – Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9 ed., Elsevier: Medicina Nacionais, 2016.

BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R.. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4 ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2012.

BRASIL, INCA - Instituto Nacional do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. Instituto Nacional do Câncer – 3.ed.rev. atual. Ampl.- Rio de Janeiro:INCA, 2008.

BRASIL, INCA - Instituto Nacional do Câncer. **Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ ; INCA 2014. Disponível: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro\\_deteccao\\_precoce\\_final.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro_deteccao_precoce_final.pdf)  
Acesso: 10 julho 2017.

BRASIL, INCA - Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015. ISBN 978-85-7318-283-5 (versão eletrônica)

BRASIL, INCA - Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.

BUTTROS, D.; NAHAS, E. A.; VESPOLI, H. L.; et al.. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. **Menopause**, v. 20, n. 4, p. 448-54, 2013. doi: 10.1097/gme.0b013e318272bd4a

BUZAID, A.C.; HOFF, P. M. **Manual Prático de Oncologia Clínica do Hospital Sírio-Libanês**. 0 ed., São Paulo. Dendrix Edição e Design Ltda, 2006.

CALIP, G. S.; MALONE, K. E.; GRALOW, J. R.; STERGACHIS, A.; HUBBARD, R. A.; BOUDREAU, D. M.. Metabolic syndrome and outcomes following early stage breast cancer. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 148, n. 2, p. 363-377, 2014. doi: 10.1007/s10549-014-3157-6

CARNEIRO, J.; JUNQUEIRA, L. C.. **Biologia celular e molecular**. 9 ed., Guanabara Koogan: Grupo GEN, Rio de Janeiro. 2012.

CHAKRAVARTHY, A.. **A very short introduction to intratumour heterogeneity**. Disponível em <<https://exploreable.wordpress.com/2012/09/22/a-very-short-introduction-to-intratumour-heterogeneity/>> Acesso em [20 jun 2017]

CHEN, D. S.; MELLMAN, I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. **Immunity**, v. 39, n. 1, p. 1-10, 2013. doi: 10.1016/j.jimmuni.2013.07.012

COSTA, L. J. M.; VARELLA, P. C. S.; DEL GIGLIO, A.. Weight changes during chemotherapy for breast cancer - Integrated Oncology and Hematology consultation office, São Paulo, Brazil. **São Paulo Med. J./Rev Paul Med.**, v. 120, n. 4, p. 113-17, São Paulo, 2002.

COTRAN, R.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia estrutural e funcional**. 6 ed., Guanabara Koogan: Grupo GEN, Rio de Janeiro, 2000.

DEMARK-WAHNEFRIED, W.; PETERSON, B. L.; WINER, E. P.; et al.. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. **J Clin Oncol.**, v. 19, n. 9, p. 2381-9, 2001. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.9.2381

DIELI-CONWRIGHT, C. M.; WONG, L.; WALIANY, S.; BERNSTEIN, L.; SALEHIAN, B.; MORTIMER, J. E.. An Observational Study to Examine Changes in Metabolic Syndrome Components in Patients With Breast Cancer Receiving Neoadjuvant or Adjuvant Chemotherapy. **Cancer**, v. 122, n. 17, p. 2646-53, 2016. doi: 10.1002/cncr.30104

THIVAT, E.; THÉRONDEL, S.; LAPIROT, O.; et al. Weight change during chemotherapy changes the prognosis in non metastatic breast cancer for the worse. **BMC Cancer**, v. 10, n. 648, 2010. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-648>

EWERTZ, M.; JENSEN, M. B.; GUNNARSDÓTTIR, K. Á.; et al.. Effect of Obesity on Prognosis After Early-Stage Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 1, p. 25-31, 2011. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7614

- FELIPE, M. J. R. S.; MARTÍNEZ, A. A.; MANUEL-Y-KEENOY, B. Influencia del peso corporal en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de mama; abordaje nutricional tras el diagnóstico. *Nutr Hosp.*, v. 28, n. 6, p. 1829-1841, 2013. <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2013.28.6.6981>
- FERGUSON, T.; WILCKEN, N.; VAGG, R. et al. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. **Cochrane Data base of Systematic Reviews**, Issue 4. Art. No.: CD004421. 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD004421.pub2
- FRENZEL, A. P.; PASTORE, C. A.; GONZÁLEZ, M. C.. The influence of body composition on quality of life of patients with breast cancer. *Nutr Hosp.*, v 28, n. 5, p. 1475-1482, 2013. DOI:10.3305/nh.2013.28.5.6705
- GADÉA, E.; THIVAT, E.; PLANCHAT, E.; MORIO, B.; DURANDO, X. Importance of metabolic changes induced by chemotherapy on prognosis of early-stage breast cancer patients: a review of potential mechanisms. *Obes Rev.*, v. 13, n. 4, p. 368-80, 2012. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00957.x
- GRAHAM, A. C. Epidemiology and prevention of breast cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v.14, p.768-72, 2005.
- GRAZIA, A.; ANGELIS, C. De; BUONO, G.; et al. Metabolic and anthropometric changes in early breast cancer patients receiving adjuvant therapy. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 154, n. 1, p. 127-132, 2015.
- GROSS, A. L.; MAY, B. J.; AXILBUND, J. E.; ARMSTRONG, D. K.; RODEN, R. B. S.; VISVANATHAN, K.. Weight Change in Breast Cancer Survivors Compared to Cancer-Free Women: A Prospective Study in Women at Familial Risk of Breast Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**; v. 24, n. 8, p. 2015. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0212
- GUIMARÃES, J. R. Q.. **Manual de Oncologia**. São Paulo: BBS Editora, 2004
- HARTMANN, L. C.; SELLERS, T. A.; FROST, M. H.; et al.. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. **N Engl J Med.**, v. 353, n 3, p. 229-237, 2005. DOI: 10.1056/NEJMoa044383
- HOSPITAL DO CÂNCER DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA. Disponível em:(<http://www.hospitaldocancer.org.br/hospitado-cancer/quem-somos-hc/>)Acesso:10 de fevereiro 2015.
- INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V.. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000700002>.
- KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica & Clínica** - 12<sup>a</sup> Ed. McGraw-Hill Interamerican. 2014 .

KHANDEKAR, M. J.; COHEN, P.; SPIEGELMAN, B. M.. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. **Nat Rev Cancer**, v. 24, p.886-95, 2011. doi: 10.1038/nrc3174

KYLE, U. G.; et al. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. **Clin Nutr.**, v. 23, p. 1226-43, 2004. doi: 10.1038/nrc3174

KOTSOPoulos, J.; CHEN, W. Y.; GATES, M. A.; et al.: Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. **Breast Cancer Res.**, v. 12, n. 6, p. R 106, 2010. doi: 10.1186/bcr2790

KUMAR, S.; BURNEY, I. K.; AL-AJMI, A.; AL-MOUNDHRI, M. S.. Changing Trends of Breast Cancer Survival in Sultanate of Oman. Hindawi Publishing Corporation **Journal of Oncology**, v. 2011, Article ID 316243, 7 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/316243>

LYNCH, P. J.. **Breast Anatomy Normal**. Medical Illustrations by Patrick Lynch, generated for multimedia teaching projects by the Yale University School of Medicine, Center for Advanced Instructional Media, 1987-2000. Disponível em <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Breast\\_anatomy\\_normal.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Breast_anatomy_normal.jpg)> . Acesso em: 20 jun 17.

MAKARI-JUDSON, G.; BRAUN, B.; JERRY, D. J.; MERTENS, W. C.. Weight gain following breast cancer diagnosis: Implication and proposed mechanisms. **World J Clin Oncol.**, v. 5, n. 3, p. 272-282, 2014. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.272.

MARTA, G. N.; HANNA, S. A.; MARTELLA, E.; SILVA, J. L. F.; CARVALHO, H. A.. Câncer de mama estádio inicial e radioterapia: atualização. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 57, n. 4, p. 468-474, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000400024>

MARTINS, M.; NEVES, P.; COELHO, S.; et al. Variação do peso de doentes oncológicos em quimioterapia. **Associação Portuguesa de Nutrição**, v. II, n. 2, 2008.

NEIL, M. I.; HUDIS, C. A.; DANNENBERG, A. J.. Obesity and Inflammation: New Insights into Breast Cancer Development and Progression. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, v. 33, p. 46-51, 2013. doi: 10.1200/EdBook\_AM.2013.33.46.

NIH, NATIONAL CANCER INSTITUTE (NIH) Surveillance, Epidemiology and end results program. 2017 . Disponível em : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Acesso: [20.nov.17]

OMS, WHO Press, World Health Organization. Bernard W. Stewart and Christopher P. Wild. **World Cancer Report 2015**. Lyon. ISBN 978-92-832-0443-5

OMS, **Early cancer diagnosis saves lives, cuts treatment costs**. Disponível: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/early-cancer-costs/en/>. February, 2017. Acesso em [16 out 17]

OMS, GLOBOCAN. **Dez gráficos que explicam o impacto do câncer no mundo**. Disponível em

<[http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2016/02/160204\\_gch\\_graficos\\_cancer\\_fn](http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2016/02/160204_gch_graficos_cancer_fn)>. Acesso em [10 jan 18].

ONUCHIC, A. C.; CHAMMAS, R. Câncer e o microambiente tumoral. **Rev Med.**, São Paulo, v. 89, n. 1, p. 21-31, 2010. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v89i1p21-31>

PALMERO, E. I.. Hereditariedade e câncer. **Onco &**. Setembro- outubro, 2013. Disponível em: [revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2013/09/oncogenética.pdf](http://revistaonco.com.br/wp-content/uploads/2013/09/oncogenética.pdf) . Acesso: [02 mai 2016]

PANIS, C.; PAVANELLI, W. R.. Cytokines as Mediators of Pain-Related Process in Breast Cancer. Hindawi Publishing Corporation. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, Article ID 129034. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/129034>

PAPA, A. M.. Impacto da obesidade no prognóstico do câncer de mama. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 9, n. 31, 2013.

PEDERSEN, B.; et al. Changes in Weight and Body Composition Among Women With Breast Cancer During and After Adjuvant Treatment: A Prospective Follow-up Study. **Cancer Nurs.**, v. 40, n. 5, p. 369-376, 2017. doi: 10.1097/NCC.0000000000000426.

PETRUZZELLI, M.; WAGNER, E. F.. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. **Genes & development**, v. 30, p. 489–501, 2016. doi: 10.1101/gad.276733.115.

RONCO, A. L.; DE STEFANI, E.; DENEOP-PELLEGRINI, H.; QUARNETI, A.. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. **Asian Pac J Cancer Prev.**, v. 13, n. 1, p. 139-46, 2012. DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.1.139>

SCLOWITZ, M. L.; MENEZES, A. M. B.; GIGANTE, D. P.; TESSARO, S.. Breast cancer's secondary prevention and associated factors. **Rev. Saúde Pública**, v. 39, n. 3, São Paulo, 2005. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102005000300003>

SCHVARTSMAN, G.; GUTIERREZ-BARRERA, A. M.; SONG, J.; UENO, N. T.; PETERSON, S. K.; ARUN, B. Association between weight gain during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer and survival outcomes. **Cancer Medicine**, v. 6, n. 11, p. 2515-2522, 2017. doi: 10.1002/cam4.1207

SILVEIRA, L. A.. Princípios dos agentes antineoplásicos, capítulo 4. In: GUIMARÃES, J. R. Q. **Manual de Oncologia**. São Paulo: BBS Editora, 2004

SINICROPE, F. A.; DANNENBERG, A. J.. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Weight of the Evidence. **Am J Clin Oncol-Canc.**, v. 29, p. 4-7, 2010. doi: 10.1200/JCO.2010.32.1752

SOUZA, F. C.. **Generation and characterization and isogenic cell lines harboring p53 mutants: a model for evalution of p53 p16 ink4a replacement in the presence**

**of p53R175H and p53R248Q.** [Dissertação]. Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. 2011.

STEWART, B. W.; WILD, C. P. **World Cancer Report 2014.** World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2014. ISBN 978-92-832-0443-5.

STOKES, L.. Guide to Statistics and Methods. Sample Size Calculation for a Hypothesis Test. **JAMA**, v. 312, n. 2, p. 180-181, 2014

TABAK, D.. Obesidade e Câncer. **Onco &**. Março/ Abril, Ano 4, n 2, 2014.

TIEZZI, D. G.. Cirurgia conservadora no câncer de mama. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 29, n. 8, p. 428-34, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032007000800008>

VANZ, A. L. S.. **Biologia molecular da célula.** Bruce Alberts et. al (trad). 5 ed.- Porto Alegre, Artmed, 2010.1396 p.

VASCONCELOS, A. C.. **Patologia Geral em Hipertexto.** Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2000. Laboratório de Apoptose/ Departamento de Patologia Geral/ Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. Disponível em <<http://depto.icb.ufmg.br/dpat/old/oncogenese.htm>>. Acesso em [20 abr 2016].

WORSHAM, M. J.; RAJU, U.; LU, M.; et al.. Risk Factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. **Breast Cancer Res Treat.**, v. 118, n. 1, p. 1-7, 2009. doi: 10.1007/s10549-008-0198-8.

YARED, J. A.; TKACZUK, K. H. Atualização sobre desenvolvimento taxanos: novos análogos e novas formulações. **Drogas em desenvolvimento**, v. 6, p. 371-84, 2012.

YEO, W.; MO, F. K. F.; PANG, E.; et al.. Profiles of lipids, blood pressure and weight changes among premenopausal Chinese breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. **BMC Women's Health**, v. 17, n. 1, p. 55, 2017. doi: 10.1186/s12905-017-0409-8

ZENG, L.; ZIELINSKA, H. A.; ARSHAD, A.; et al. Hiperglycaemia- induced chemoressistance in breast cancer cells:role of the estrogen receptor. **Endocrine related cancer**, v. 23, n. 2; p. 215-134, 2016. doi: 10.1530/ERC-15-0507 Humanos – CEP, sob CAAE n° 10220112.00005152

## APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA ( GRUPO CASO )

### I – ENTREVISTA (ANAMNESE)

DATA ADMISSÃO NA PESQUISA: \_\_\_\_\_

DATA DO EXAME FÍSICO: \_\_\_\_\_

#### 1.1 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

CÓDIGO: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Raça: \_\_\_\_\_

#### 1.2 – DADOS DE ADMISSÃO:

Diagnóstico médico:

---

---

Sítio primário do tumor c/ presença ou não de metas

---

---

---

Estadiamento tumoral

---

---

---

Resultado Anátomo patológico/data:

---

---

---

História pregressa:

---

---

---

- HÁBITOS DE VIDA:

Tabagismo: ( ) Sim (tempo, tipo e quantidade) \_\_\_\_\_ ( ) não

Etilismo: ( ) Sim (tempo, tipo, frequência e quantidade) \_\_\_\_\_ ( ) não

Automedicação ( ) Sim (tipo, frequência e quantidade) \_\_\_\_\_ ( ) não

Atividade física ( ) Sim ( tipo e frequência) \_\_\_\_\_ ( ) não

Alimentação: (frequência, quantidade, horários, tipo de alimentos, preferências, intolerâncias)

Proposta de tratamento:

( ) QT NEOADJUVANTE

drogas \_\_\_\_\_

( ) QT ADJUVANTE

drogas: \_\_\_\_\_

( ) RT

( numero de ciclos e data de início): \_\_\_\_\_

DOSE DE CORTICOIDE PRESCRITO POR CADA SESSÃO:

\_\_\_\_\_

Observações \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

SINAIS VITAIS:

P.A.(1) \_\_\_\_\_ mmHg

PA(2) \_\_\_\_\_ mmHg

PA(3) \_\_\_\_\_ mmHg

MÉDIA DAS TRÊS PRESSÕES ARTERIAIS: \_\_\_\_\_ mmHg.

P.:\_\_\_\_\_ TEMP.:\_\_\_\_\_ F.R.:\_\_\_\_\_

## DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso \_\_\_\_\_ Altura \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Circunferência abdominal: \_\_\_\_\_ cm

Circunferência do quadril: \_\_\_\_\_ cm

Bioimpedância \_\_\_\_\_

**DADOS LABORATORIAIS (iniciais):**

Colesterol: \_\_\_\_\_ Triglicérides: \_\_\_\_\_

Uréia: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_ HDL: \_\_\_\_\_

Glicemia de jejum: \_\_\_\_\_

### Proteína de 24h (creatinina urinária):

## EVOLUÇÃO

## TABELA DE ACOMPANHAMENTO DOS DADOS AVALIADOS

**CÓDIGO:** \_\_\_\_\_

FICHA DE BIOIMPEDÂNCIA

## Primeira bioimpedânciá (prévia a 1<sup>a</sup> quimioterapia)

Segunda bioimpedância				
				Terceira bioimpedância (final do tratamento)

## Segunda bioimpedânci

### Terceira bioimpedância (final do tratamento)

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO MODELO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada "ALTERAÇÕES CLÍNICAS, CARDIOVASCULARES E RENAIAS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA SUBMETIDAS A QUIMIOTERAPIA", sob a responsabilidade dos pesquisadores Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho. Prof. Dr. <sup>a</sup> Maria Angélica Oliveira Mendonça e pós graduanda Suely Amorim de Araújo e Glauciane Silva Vilarinho. Nesta pesquisa nós estamos buscando acompanhar e avaliar mulheres com câncer de mama em tratamento oncológico, quanto o surgimento da SM, alterações renais e cardíacas ou seja, verificar se as mulheres com câncer de mama durante o seu tratamento e acompanhamento, desenvolvem três ou mais itens da síndrome metabólica: aumento da "gordura no sangue", da glicose, da pressão arterial, circunferência do abdome, aumento de peso, altera a sua função do rim e do coração. Será coletado 15 ml de sangue para dosagem de ureia, creatinina, HDL-colesterol, triglicérides, glicemia de jejum. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelos pesquisadores na oportunidade da consulta médica (ambulatório do hospital do câncer – consultório de atendimento multiprofissional) de planejamento para o tratamento a ser estabelecido. Na sua participação você responderá algumas perguntas de um questionário, será pesado e medido aferido a circunferência de seu abdome (barriga), realizado um exame de bioimpedância para media o quanto de água e gordura tem o seu corpo. Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em que os sujeitos de pesquisa estão expostos, a sua identificação, diagnóstico ou agravio da SM ou alterações das funções cardíacas e renais, bem como desconforto quanto a coleta dos dados clínicos e/ou laboratoriais. Quanto a coleta de sangue o desconforto da punção venosa será minimizada na medida do possível. Caso ocorra alguma intercorrência, que não um discreto desconforto durante a coleta a paciente receberá atendimento médico. No que tange aos agravos, o médico responsável será comunicado imediatamente para devidas providências. Em todo momento da pesquisa o sigilo será mantido por parte dos pesquisadores. Os benefícios serão ocorrerá a detecção precoce de comprometimento metabólico e da sua função cardiorrenal em virtude dos efeitos colaterais, já conhecidos de algumas drogas antineoplásicas. Corroborando assim com a redução dos riscos cardiovasculares ou de doenças crônicas degenerativas, melhorando a sobrevida destas pacientes. Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho. Prof. Dr. <sup>a</sup> Maria Angélica Oliveira Mendonça e pós graduanda Suely Amorim de Araújo e Glauciane Silva Vilarinho. O endereço Campus Umuarama - Bloco 2U - Sala 23. Av. Pará, 1720 - Email: [famed@ufu.br](mailto:famed@ufu.br)

Telefone: 34- 3218-2133 ; Fax: (55) 34 3232-8620 ; Bairro Umuarama. Uberlândia - MG - CEP 38400-902

Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia – MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131

Uberlândia, ..... de ..... de 20 .....

**Assinatura do(s )pesquisador(es)**

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

### Participante da pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Alterações clínicas, cardiovasculares e renais em mulheres com câncer de mama submetidas a quimioterapia.

**Pesquisador:** Sebastiao Rodrigues Ferreira-Filho

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 10220112.6.0000.5152

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DE CLINICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLANDIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 197.745

**Data da Relatoria:** 01/02/2013

**Apresentação do Projeto:**

A equipe proponente informa que alterações metabólicas associadas à quimioterapia contra câncer de mama causam evidentes alterações orgânicas, e que algumas delas, identificadas como [perturbações metabólicas], ou [síndromes metabólicas], podem ser especialmente relevantes por possível associação com o prognóstico de casos individuais. De acordo com o informado pelos proponentes, trata-se de tema ainda sub-investigado na literatura.

O estudo apresentado tem caráter prospectivo, quantitativo e analítico, e propõe o acompanhamento de dois grupos de mulheres sem co-morbidades previamente identificadas, recrutadas entre janeiro e dezembro de 2013, um deles composto por pacientes em tratamento primariamente quimioterápico contra câncer de mama ([casos]) e outro por pacientes com alterações mamárias benignas (controles), em ambos os casos rastreadas dentre pacientes do Hospital de Clínicas da UFU. Foi apresentado cálculo amostral para justificar o número de pacientes a serem avaliadas.

Em ambos os casos, serão coletadas informações demográficas, clínicas e laboratoriais durante consultas de enfermagem (previamente a cada ciclo de quimioterapia ou posteriormente à consulta das pacientes do grupo controle). Finalmente, os dados obtidos serão comparados em testes estatísticos aparentemente adequados.

O tratamento quimioterápico seguirá a rotina do setor responsável pelo atendimento das pacientes.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

Folha 3 de 4

J. M. P. Ferreira-Filho  
F. P. Ferreira-Filho

**Objetivo da Pesquisa:**

O interesse do estudo é avaliar a ocorrência de alterações cardiovasculares, renais e metabólicas, investigando a evolução das mesmas ao longo do tratamento quimioterápico contra câncer de mama, e também verificando possível associação de tais alterações com medicamentos específicos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O estudo não apresenta risco específico e adicional significativo para as pacientes de interesse, especialmente porque não interfere na condução terapêutica das mesmas. Foram apresentadas medidas para minimização de risco de quebra de sigilo de informações.

Há potencial para benefício direto e imediato, proveniente da investigação de alterações metabólicas, e o estudo também pode gerar informações relevantes para melhor condução de pacientes em condições similares.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo proposto é cientificamente relevante e formalmente bem apresentado.

O cronograma e orçamento são condizentes com a proposta.

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

Foram apresentados, de forma adequada.

**Recomendações:**

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

O protocolo não apresenta em sua versão atual inadequações relevantes de caráter ético. A pendência apontada no parecer 176.374 de 30/11/12, foi atendida.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Data para entrega de Relatório Final: fevereiro de 2015.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica  
Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

Folha 2 de 4 *Jean Souza de Souza*

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- ¿ O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- ¿ O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- ¿ O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ¿ ANVISA ¿ junto com seu posicionamento.
- ¿ Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica

CEP: 38.408-144

UF: MG

Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131

Fax: (34)3239-4335

E-mail: cep@propp.ufu.br

Folha 3 de 4 *Juan Lueza de Souza*

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
UBERLÂNDIA/MG



UBERLÂNDIA, 15 de Fevereiro de 2013

Assinador por:

## **Sandra Terezinha de Farias Furtado (Coordenador)**

Endereço: Av. João Naves de Ávila, 2121 - Bloco "1A" sala 224 - Campus Sta. Mônica

**Bairro:** Santa Mônica

CEP: 38.400-144

Banco:

UE: MG

**Município: LIBERLANDIA**

SP: MG **Muni**  
Telefone: (34) 3230-4131

Fax: (34) 3330 4335

Environ Biol Fish (2007) 79:1–14