

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO - PPGN

GABRIELE ROCKENBACH

**ALTERAÇÕES NO CONSUMO ALIMENTAR E NO ESTRESSE
OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA NO
PERÍODO DE TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO**

Florianópolis

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – CCS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

GABRIELE ROCKENBACH

**ALTERAÇÕES NO CONSUMO ALIMENTAR E NO ESTRESSE OXIDATIVO DE
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA NO PERÍODO DE TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Nutrição.

Orientadora: Professora Patrícia Faria Di Pietro, Dr.

Parceiro: Professor Edson Luiz da Silva, Dr.

Florianópolis

2008

GABRIELE ROCKENBACH

**ALTERAÇÕES NO CONSUMO ALIMENTAR E NO ESTRESSE OXIDATIVO DE
MULHERES COM CÂNCER DE MAMA NO PERÍODO DE TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de **MESTRE EM NUTRIÇÃO** e aprovada em sua forma pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 12 de dezembro de 2008.

Profa. Rossana Pacheco da Costa Proença, Dr.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição

BANCA EXAMINADORA

Profa. Patrícia Faria Di Pietro, Dr.
Presidente (UFSC)

Profa. Maria Arlene Fausto, Dr.
Membro Externo (UFOP)

Prof. Erasmo Benício Santos de M. Trindade, Dr.
Membro (UFSC)

Profa. Jussara Gazzola, Dr.
Membro Suplente (UFSC)

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais... meus exemplos de vida!

Ao meu pai Olavo, que sempre me deu força e amor para que eu conseguisse alcançar meus objetivos.

Uma pessoa especial, que sempre acreditou no meu potencial e me incentivou a chegar até aqui.

À minha Super Mãe Maria Rosina (*in memoriam*), que deixou este mundo cedo demais.

Se hoje conquisto mais uma vitória, é porque um dia tive ao meu lado alguém que me ensinou a correr atrás dos meus sonhos e me fez acreditar que tudo é possível.

Longe dos meus olhos, mas dentro do meu coração...

Esta conquista também é sua, minha eterna MESTRA!

“Se enxerguei mais longe, foi porque me apoiei sobre ombros de gigantes”

(Isaac Newton)

AGRADECIMENTOS

Agradeço...

À minha família, pelo apoio incondicional, pelo carinho e pelas palavras de confiança nos momentos difíceis desta trajetória;

À minha orientadora Patrícia Faria Di Pietro, por me receber como aluna e confiar na minha capacidade de aprendizado;

A todas as colegas e amigas do grupo GENEIO, Claudia, Brunna, Haruna, Francilene, Daisy, Gabriela, Daniela e Pâmela, pela troca de experiências e pelo companheirismo no decorrer desta pesquisa;

À professora Maria Arlene Fausto, pela participação na banca examinadora e pelo auxílio indispensável na análise estatística;

Ao professor Edson Luiz da Silva, por me receber em seu laboratório e pelas valiosas contribuições nas análises e nos resultados bioquímicos;

Aos professores Erasmo Benício Santos de M. Trindade e Jussara Gazzola, por aceitarem contribuir e participar da banca examinadora de defesa deste trabalho;

À professora Janaína da Neves, membro da banca examinadora de qualificação, pelas importantes sugestões no projeto;

Ao médico mastologista Dr. Carlos Gilberto Crippa e sua equipe, pela receptividade e colaboração fundamentais para a concretização deste trabalho;

Às equipes de Nutrição e Enfermagem da Maternidade Carmela Dutra, pelo grande apoio e atenção no desenvolvimento da pesquisa;

Às mulheres com câncer de mama que participaram deste estudo, pelo voto de confiança e pela disposição em fornecer as informações necessárias para a pesquisa;

Aos meus queridos amigos “gaúchos”, que mesmo à distância, sempre me incentivaram no decorrer deste curso com mensagens de otimismo e confiança;

Aos meus colegas de mestrado, Camila, Cristine, Elizabeth, Franciane, Gabriela, Jucemar, Melina, Raquel, Renata, Thiane, Vanessa e Viviane pela amizade e pela convivência enriquecedora durante estes dois anos de mestrado;

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudos;

À Maternidade Carmela Dutra, ao Laboratório AP Anatomia Patológica e ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina pelo apoio à pesquisa;

Aos meus lindos afilhados recém-chegados, Leonardo e Arthur, por alegrarem minha vida neste último ano de mestrado;

Às minhas colegas de moradia em Florianópolis, Thiane Cardinal, Claudia Ambrosi e Renata Vanz, pela maravilhosa convivência e pela amizade;

À amiga Vanessa Hissanaga, pela amizade e companhia maravilhosa em todos nos momentos difíceis e também nos momentos de festa;

À amiga Raquel Kerpel, pelo companheirismo nesta caminhada;

Aos professores do PPGN, pelos conhecimentos transmitidos;

A Deus, por permitir que este sonho se transformasse em realidade;

A todos que, de alguma forma, contribuíram com o desenvolvimento deste trabalho.

Muito Obrigada!

DAS UTOPIAS

***”Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
a mágica presença das estrelas!”***

(Mário Quintana)

***“O mundo inteiro se abre quando vê
passar alguém que sabe aonde vai!”***

(Antoine de Saint-Exupéry)

RESUMO

ROCKENBACH, Gabriele. **Alterações no consumo alimentar e no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama no período de tratamento antineoplásico.** 2008. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

O presente estudo clínico foi realizado com o objetivo de investigar as alterações no consumo alimentar e nos marcadores bioquímicos de estresse oxidativo de mulheres submetidas ao tratamento antineoplásico para o câncer de mama. Foram selecionadas para participar do estudo 40 mulheres com câncer de mama atendidas na Maternidade Carmela Dutra, em Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Os dados de consumo alimentar foram obtidos através de um questionário de frequência alimentar (QFA). O estresse oxidativo foi determinado a partir da concentração da capacidade antioxidante sérica, de glutatona reduzida eritrocitária, concentrações plasmáticas das substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico, hidroperóxidos lipídicos plasmáticos e oxidação protéica plasmática (carbonilas). Dados clínicos, terapêuticos, antropométricos e sociodemográficos foram obtidos a partir de questionários padronizados. Todas as mulheres foram avaliadas em duas etapas: antes e após o tratamento para o câncer de mama. De acordo com os resultados do estudo, evidenciou-se um aumento significativo ($p < 0,05$) no consumo de alimentos dos grupos de carnes e ovos, leites e derivados, frutas, leguminosas, óleos e gorduras, como também nos subgrupos carnes vermelhas, leites e derivados ricos em gordura, frutas ricas em vitamina C e gorduras de origem vegetal após o tratamento. Os dados da avaliação antropométrica indicaram aumento significativo no peso corporal ($p < 0,005$) e no Índice de Massa Corporal ($p < 0,005$). Em relação aos marcadores bioquímicos de estresse oxidativo, observou-se uma redução significativa nas concentrações de antioxidantes séricos ($p < 0,0001$) e de glutatona reduzida ($p < 0,005$), como também um aumento significativo nas concentrações plasmáticas das substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico ($p < 0,0001$), hidroperóxidos lipídicos plasmáticos ($p < 0,005$) e carbonilas ($p < 0,0001$) após o tratamento antineoplásico. Com base nestes dados, concluiu-se que o tratamento antineoplásico esteve relacionado a alterações significativas no consumo alimentar e no peso corporal, bem como influenciou diretamente no estresse oxidativo de mulheres com neoplasia mamária.

Palavras-chave: consumo alimentar, estresse oxidativo, tratamento, câncer de mama.

ABSTRACT

ROCKENBACH, Gabriele. **Changes in dietary intake and oxidative stress among women treated for breast cancer.** 2008. Master Dissertation - Nutrition Post-Graduation Program, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

This clinical trial was conducted to identify changes in diet and biomarkers of oxidative stress in women treated for breast cancer. Forty women with breast cancer were chosen for the study from Carmela Dutra Maternity, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. Dietary intake data were obtained from a food frequency questionnaire. Oxidative stress level was obtained by determination of serum antioxidant capacity, erythrocyte reduced glutathione, plasma thiobarbituric acid reactive substances, plasma lipid hydroperoxides and plasma protein carbonyl. The clinical, anthropometric, sociodemographic data and information about breast cancer treatment were collected with a standard protocol. Patients were assessed before and after breast cancer therapy. The results of this study demonstrated a significant increase ($p < 0.05$) in dietary intake of total meat and eggs, total dairy products, total fruit, beans, total oils and fat, red meat, high-fat dairy products, high vitamin C fruits and vegetal oil after treatment. There were significant increase in body weight ($p < 0.005$) and body mass index ($p < 0.005$). Serum antioxidant capacity ($p < 0.0001$) and erythrocyte reduced glutathione (< 0.005) decreased significantly while levels of plasma thiobarbituric acid reactive substances ($p < 0.0001$), plasma lipid hydroperoxides (< 0.005) and plasma protein carbonyl ($p < 0.0001$) increased significantly after breast cancer therapy. In summary, the breast cancer treatment resulted in significant changes in dietary intake, body weight and oxidative stress among breast cancer patients.

Key-words: diet, oxidative stress, treatment, breast cancer.

V

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das variáveis clínicas e terapêuticas de mulheres tratadas para o câncer de mama (n=40), Santa Catarina, Brasil.....	72
Tabela 2 - Características antropométricas de mulheres com câncer de mama, antes e após o tratamento antineoplásico (n=40), Santa Catarina, Brasil.	73
Tabela 3 - Perfil alimentar de mulheres com câncer de mama, antes e após o tratamento antineoplásico (n=40), Santa Catarina, Brasil.....	73
Tabela 4 - Parâmetros de estresse oxidativo, antes e após o tratamento antineoplásico para o câncer de mama (n=40), Santa Catarina, Brasil.....	75

VI

LISTA DE ABREVIATURAS

ATM	Ataxia Telangiectasia Mutada
BHT	Butil Hidroxitolueno
BRCA1 e 2	<i>Breast Cancer</i> 1 e 2
CAT	Catalase
DNA	<i>Desoxiribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxiribonucléico)
DNPH	2,4 Dinitrofenilhidrazina
DTNB	Ácido 5,5 Ditio-2-Nitrobenzóico
DRI's	<i>Dietary Reference Intakes</i>
EDTA	Ácido etilenoaminoacético
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FeCl ₃	Cloreto férrico
FOX	Fe ⁺³ xylene Orange
FRAP	<i>Ferric Reducing Antioxidant Potential</i> (Potencial Antioxidante Pela Redução do Ferro)
g	gramas
GENEO	Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo
GPx	Glutathione Peroxidase
GR	Glutathione Redutase
GSH	Glutathione Reduzida
GSSG	Glutathione Oxidada
GST	Glutathione S-Transferase
H ₂ O	Água
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
H ₂ SO ₄	Ácido Sulfúrico
HCl	Ácido Clorídrico
HER-2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HOCL	Ácido Hipocloroso
HOO·	Radical Hidroperóxido
IMC	Índice de Massa Corporal

INCA	Instituto Nacional de Câncer
M	Molar
MDA	Malondialdeído
Min	Minutos
ml	Mililitro
mM	Milimolar
Mn	Manganês
N	Normal
Nm	Nanômetros
NO [·]	Óxido Nítrico
NOO [·]	Dióxido de Nitrogênio
O ₂	Oxigênio
[·] O ₂	Radical Superóxido
[·] OH	Radical Hidroxil
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONOO ⁻	Peroxinitrito
ONOOH	Ácido Peroxinitroso
¹ Δg	Oxigênio <i>singlet</i>
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PAG	Punção por Agulha Grossa
PPGN	Programa de Pós-Graduação em Nutrição
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RL	Radical Livre
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido Ribonucléico)
SOD	Superóxido Dismutase
TBA	<i>Thiobarbituric Acid</i> (Ácido Tiobarbitúrico)
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i> (Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico)
TCA	<i>Trichloroacetic Acid</i> (Ácido Tricloroacético)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMP	1, 1,3,3-Tetramethoxypropano
TPP	Trifenilfosfina
TNB	Ânion Tiolato

TNM	Tumor-Nodo-Metástase
TPTZ	2, 4,6-Tri (2-pyridil)-s-triazina
TRH	Terapia de reposição hormonal
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UICC	União Internacional Contra o Câncer
Zn	Zinco
µL	Microlitros

SUMÁRIO

Lista de Tabelas.....	V
Lista de Abreviaturas	VI
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO GERAL.....	15
CAPÍTULO 2 - REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Fisiopatologia do câncer de mama	20
2.2 Epidemiologia do câncer de mama	22
2.2.1 Incidência e mortalidade	22
2.2.2 Fatores de risco.....	23
2.3 Radicais livres, antioxidantes e estresse oxidativo	26
2.3.1 Radicais livres	26
2.3.2 Antioxidantes	29
2.3.3 Estresse oxidativo	31
2.4 Artigo de Revisão: Nutrição, estresse oxidativo e câncer de mama: uma revisão de evidências	34
2.5 Aspectos terapêuticos no câncer de mama.....	49
CAPÍTULO 3 – MÉTODO GERAL.....	52
3.1 Caracterização do estudo	53
3.2 Procedimentos éticos da pesquisa	54
3.3 Instrumentos e técnicas de coletas de dados	54
3.3.1 Questionário sociodemográfico, clínico e antropométrico	55
3.3.2 Questionário de avaliação clínico- nutricional após tratamento.....	55
3.3.3 Questionário de Frequência Alimentar.....	57
3.3.4 Avaliação Bioquímica	57

3.3.4.1 Capacidade antioxidante sérica.....	58
3.3.4.2 Glutathiona Reduzida.....	58
3.3.4.3 Peroxidação lipídica plasmática	59
3.3.4.4 Hidroperóxidos lipídicos plasmáticos	59
3.3.4.5 Oxidação protéica plasmática.....	60
3.4 Apresentação dos dados e análise estatística	61
CAPÍTULO 4 - ARTIGO ORIGINAL: Consumo alimentar e estresse oxidativo de mulheres sul-brasileiras com câncer de mama: antes e após o tratamento.....	62
CAPÍTULO 5 – CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
APÊNDICES.....	100
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	101
APÊNDICE B - Questionário sociodemográfico, clínico e antropométrico.....	102
APÊNDICE C - Questionário de avaliação clínico-nutricional após tratamento.....	105
APÊNDICE D – Questionário de Frequência Alimentar.....	106
APÊNDICE E - Alimentos dos grupos e subgrupos alimentares.....	112
ANEXOS	113
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina.....	114
ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Maternidade Carmela Dutra.....	115
ANEXO C - Tabela de safra de alimentos Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo	117

CAPÍTULO I
INTRODUÇÃO GERAL

1 INTRODUÇÃO GERAL

O câncer de mama emerge como um problema de saúde pública cada vez mais preocupante, devido ao crescente aumento nas taxas de incidência e de mortalidade associadas a esta desordem. Atualmente, em nível mundial, o câncer de mama é considerado o tipo de câncer mais comum e freqüente na população feminina. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que ocorram, por ano, mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo (BRASIL, 2005). Em relação ao Brasil, o câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer entre as mulheres. Conforme as últimas estimativas do Ministério da Saúde, são esperados 49.400 casos novos de câncer de mama para o ano de 2008, com um risco estimado de 51 casos por 100 mil mulheres (BRASIL, 2007).

A neoplasia de mama é uma doença de etiologia multifatorial, associada a fatores genéticos, ambientais, sociodemográficos, comportamentais, psicológicos e hormonais (KESLEY, 1993; DUMITRESCU e COTARLA, 2005; NKONDJOCK e GHADIRIAN, 2005; McPHERSON et al, 2006). Em relação aos fatores comportamentais envolvidos na gênese da doença, destacam-se os nutricionais, os quais podem ser responsáveis por 30-40% dos casos de câncer de mama (DONALDSON, 2004; DIVISI et al, 2006).

Nas últimas décadas, algumas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de investigar quais fatores nutricionais podem desempenhar papel protetor em relação à neoplasia mamária (KEY et al, 2003; DONALDSON, 2004; GONZALEZ, 2006), como também verificar a influência de outros fatores nutricionais na progressão, recidiva ou mortalidade decorrentes da doença (ZHANG et al, 1999; SAXE et al, 1999; ROCK e DEMARK-WAHNEFRIED, 2002). Nesse sentido, alguns trabalhos têm evidenciado que excesso de peso corporal, alta ingestão de gorduras, carnes e álcool podem estar relacionados com aumento no risco e recorrência do câncer de mama, enquanto que o aumento na ingestão de fibras, frutas, verduras e alimentos fontes de antioxidantes pode reduzir o risco de iniciação, promoção, progressão e mortalidade em função da doença (ROCK e DEMARK-WAHNEFRIED, 2002). Ademais, vale ressaltar que vários estudos têm observado que fatores nutricionais podem estar diretamente relacionados com geração de espécies reativas no organismo, desencadeando o estresse oxidativo, originando danos oxidativos celulares e, assim, aumentando o risco da doença (LOFT e POULSEN, 1996; WYNDER et al, 1997) e prejudicando o prognóstico de pacientes com câncer de mama (ROCK e DEMARK-WAHNEFRIED, 2002; DUMITRESCU e COTARLA, 2005).

A condição fisiológica da célula exige equilíbrio entre as condições pró-oxidantes e antioxidantes. O rompimento do estado estacionário em favor da condição pró-oxidante favorece a formação de lesões celulares, sendo esta condição denominada estresse oxidativo, tendo como consequência danos às biomoléculas como DNA, lipídios, proteínas e carboidratos (SIES, 1985) e, conseqüentemente, contribuindo para o surgimento de diversas doenças crônicas não-transmissíveis, dentre elas, o câncer de mama (HUANG et al, 1999; YEH et al, 2005; SENER et al, 2006). Além disso, o estresse oxidativo também pode estar envolvido com a progressão clínica da neoplasia de mama e, inclusive, pode interferir na eficácia do tratamento antineoplásico. Por exemplo, após o diagnóstico da doença, os procedimentos cirúrgicos e tratamentos à base de quimioterapia e/ou radioterápicos induzem a geração de espécies reativas de oxigênio nas células, ocasionando danos celulares que poderão contribuir, negativamente, para a progressão ou recidiva do tumor (BOREK, 2004, CONKLIN, 2004). Diante do exposto, verifica-se a importância de uma dieta rica em alimentos antioxidantes, capazes de modular e minimizar os danos oxidativos decorrentes do tratamento antineoplásico, reduzindo, assim, as chances de recidiva da doença (THOMSON et al, 2007).

O tratamento para o câncer de mama, além de influenciar no estresse oxidativo, também pode estar associado com alterações no estado nutricional e no consumo alimentar de pacientes oncológicos (TRINTIN, 2003).

A partir do exposto, justifica-se a realização do presente trabalho, que foi realizado com o objetivo de investigar as possíveis alterações no consumo alimentar e no estresse oxidativo, em mulheres, no período de tratamento para o câncer de mama. Para nortear o estudo, foram formuladas as seguintes perguntas de partida: Existem alterações no consumo alimentar e nos marcadores de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama no período de tratamento antineoplásico? Quais são as alterações no consumo alimentar e nos marcadores de estresse oxidativo de mulheres submetidas ao tratamento para o câncer de mama?

É importante ressaltar, ainda, que este estudo esteve inserido na temática de pesquisa sobre câncer de mama, consumo alimentar e estresse oxidativo do Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo (GENEO) da Universidade Federal de Santa Catarina. Esta pesquisa representou, portanto, uma continuidade temática das dissertações de Medeiros (2004) e Vieira (2008) desenvolvidas, previamente, no referido grupo.

Em relação à organização, esta dissertação encontra-se estruturada em cinco capítulos, conforme descritos, brevemente, a seguir.

No primeiro capítulo, foi apresentado e caracterizado o tema da pesquisa, a justificativa do estudo, as perguntas de partida e o objetivo principal que nortearam este trabalho.

No segundo capítulo, serão abordados aspectos relevantes encontrados na literatura científica sobre os temas principais do estudo. O capítulo abrange o referencial teórico que embasou a pesquisa e contempla ainda um artigo de revisão, onde foram sumarizados os resultados principais encontrados na literatura sobre a temática abordada nesta dissertação.

No terceiro capítulo, serão apresentadas as características metodológicas e os instrumentos de coleta de dados utilizados no presente trabalho.

O quarto capítulo está estruturado na forma de artigo científico, em que estão descritos e discutidos os resultados principais evidenciados no estudo. Trata-se, portanto, de um artigo original que será posteriormente encaminhado para publicação em periódico de abrangência internacional.

Por fim, o quinto capítulo discorre sobre as considerações finais desta pesquisa.

CAPÍTULO II
REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiopatologia do câncer de mama

Câncer é um conjunto de doenças caracterizado pelo progressivo acúmulo de mutações no genoma de uma célula. Essas mutações levam a alterações na expressão ou função de genes-chave para a manutenção da homeostasia celular. Com as alterações genéticas decorrentes deste processo, ocorre a conversão de uma célula normal em célula transformada, que se caracteriza por não responder mais aos sinais de controle de proliferação, morte e diferenciação celular (BELTRÃO-BRAGA et al, 2004). O crescimento desordenado de células anormais pode atingir a corrente sanguínea, invadir outros tecidos e se disseminar em outros órgãos (CLEMENTS, 1991).

No caso do câncer de mama, acontece o crescimento e multiplicação anormal de células do tecido mamário, conferindo malignidade a estas células (WAITZBERG e BRENTANI, 2004). O processo de transformação de uma célula normal ao estado anormal ou transformado é conhecido como carcinogênese, o qual pode ser induzido por agentes químicos, físicos e biológicos. Dentre os agentes envolvidos na carcinogênese, citam-se as aminas heterocíclicas, radiação ultravioleta e vírus da hepatite B, entre outros (PITOT e DRAGAN, 1991).

O processo de carcinogênese pode ser dividido em três etapas básicas: iniciação, promoção e progressão. Na fase inicial deste processo, ocorre uma mutação no DNA da célula. Para gerar a doença, é necessário que essa mutação seja herdável, ou seja, transmitida para as células filhas. Somente uma alteração no DNA não é suficiente para gerar o câncer, portanto, são necessárias várias mutações em seqüência que não sejam letais para a célula. Os efeitos deletérios das mutações somente contribuirão para o câncer se sucederem em classes de genes específicos, tais como proto-oncogenes e genes supressores tumorais, os quais são responsáveis pelo controle das funções celulares vitais e pela proteção contra as lesões no DNA da célula (BELTRÃO-BRAGA et al, 2004).

A etapa seguinte do processo de carcinogênese é a promoção, caracterizada pela expansão das células inicialmente mutadas, as quais sofrem o efeito de agentes mutagênicos promotores de lesões. Lesões causadas por infecções com alguns parasitas, bactérias e vírus podem atuar como promotores de câncer. O câncer só ocorrerá se as células forem expostas a um iniciador e, seqüencialmente, a um agente promotor (BELTRÃO-BRAGA et al, 2004).

Nesta fase, a célula iniciada é transformada em célula pré-maligna, sendo que este processo de transformação é reversível e apresenta longo período de latência (CLEMETS, 1991).

A fase de progressão é uma etapa irreversível que ocorre em consequência de dano adicional ao cromossomo, resultando em divisão celular descontrolada, devido à reduzida dependência dessas células aos fatores de crescimento (PITOT e DRAGAN, 1991). Nessa etapa, ocorre o desenvolvimento de uma lesão pré-maligna em maligna e representa o processo final da carcinogênese, resultando na instalação e evolução da neoplasia (CLEMETS, 1991; PITOT e DRAGAN, 1991; BELTRÃO-BRAGA et al, 2004).

Diversos estudos têm analisado a contribuição das alterações genéticas na etiologia do câncer de mama (BARACAT e OLIVEIRA, 1995). Mutações nos genes que predisõem ao câncer de mama, como BRCA1 e BRCA2 (*Breast Cancer 1 e 2*), p53 e ATM (Ataxia Telangiectasia Mutada) podem conferir risco para o desenvolvimento de câncer hereditário. Mutações nos genes responsáveis pela codificação dos receptores de estrógeno e progesterona também aumentam o risco de câncer de mama (DUMITRESCU e COTARLA, 2005). A ação de hormônios ovarianos, embora possa ser genotóxica (produzindo radicais livres que danificam o DNA), parece, principalmente, afetar a velocidade da divisão celular, ou seja, promove o crescimento de células já iniciadas por mutações em genes supressores de tumor e oncogenes (HENDERSON e FEIGELSON, 2000).

O câncer de mama pode ser originado nos ductos de tamanho intermediário ou nos ductos terminais e nos lóbulos do tecido mamário, podendo ser classificado como invasivo (carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobular infiltrante) ou *in situ* (carcinoma ductal *in situ*, carcinoma lobular *in situ*) (GIULIANO, 1998).

No caso de lesões suspeitas nas mamas, deve-se procurar a confirmação do diagnóstico do câncer de mama, que pode ser citológico, por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), histológico, por meio de punção por agulha grossa (PAG) ou biópsia cirúrgica convencional (BRASIL, 2004b).

O relatório anatomopatológico do tumor deve conter todos os elementos necessários para o adequado manuseio clínico do paciente sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico. Para avaliação do estágio clínico ou extensão da doença, também denominado estadiamento, utiliza-se a classificação dos tumores malignos, TNM (Tumor-Nodo-Metástase), proposta pela União Internacional Contra o Câncer, UICC, conforme as características do tumor primário, dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o tumor se localiza e a presença ou ausência de metástase à distância (BARROS et al, 2001, BRASIL, 2004a).

2.2 Epidemiologia do câncer de mama

2.2.1 Incidência e mortalidade

O câncer representa um dos problemas de saúde com maiores taxas de mortalidade. Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13% de todas as mortes. Os principais tipos de câncer com maior mortalidade foram: de pulmão (1,3 milhão), de estômago (cerca de 1 milhão), de fígado (662 mil), de cólon (655 mil) e de mama (502 mil) (OMS, 2006). De acordo com Parkin (2001), estima-se que, em 2020, o número de casos novos anuais seja aproximadamente 15 milhões, sendo que cerca de 60% destes ocorrerão em países em desenvolvimento.

No Brasil, o câncer representa a segunda causa de morte por doença, sendo superada apenas pelas doenças cardiovasculares. Para o ano de 2008, as estimativas indicam que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer no país. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão os cânceres de próstata e de pulmão, no sexo masculino, e os cânceres de mama e de colo do útero, no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil de magnitude observada no mundo (BRASIL, 2007).

Entre as mulheres, em nível mundial, o câncer de mama é considerado o tipo de câncer mais freqüente (BRASIL, 2007). Conforme a Organização Mundial da Saúde, estima-se que ocorram, por ano, mais de 1.050.000 casos novos de câncer de mama em todo o mundo (BRASIL, 2005).

Já em relação ao Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, são esperados 49.400 casos novos de câncer de mama para o ano de 2008, com um risco estimado de 51 casos por 100 mil mulheres. Na região Sudeste, o câncer de mama é o mais incidente entre as mulheres, com um risco estimado de 68 casos novos por 100 mil. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, este tipo de câncer também é o mais freqüente nas mulheres das regiões Sul (67/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (28/100.000). E na região Norte, o câncer de mama também é o segundo tumor mais incidente (16/100.000) (BRASIL, 2007).

Para o estado de Santa Catarina, são esperados 1.610 casos novos de câncer de mama em 2008, com um risco estimado de 52 casos por 100 mil mulheres. Em relação a Florianópolis, a estimativa é de 130 casos novos da doença, com um risco estimado de 62 casos por 100 mil mulheres (BRASIL, 2007).

De acordo com os dados epidemiológicos observados na população brasileira e mundial, fica evidente que o câncer de mama está entre os tipos de doenças mais incidentes e

entre as principais causas de mortalidade. Tal realidade revela a peculiaridade da transição epidemiológica vivenciada nas últimas décadas (GARÓFOLO et al, 2004). Apesar de sua alta incidência, o câncer de mama pode ser considerado de relativo bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente. Na população mundial, a sobrevida média, após 5 anos de diagnóstico do câncer de mama, é de aproximadamente 61% (BRASIL, 2007). Diante de tal cenário, fica clara a necessidade de adoção de medidas de prevenção contra o câncer de mama, capazes de reverter os números de ocorrência e mortalidade relacionados a esta desordem.

2.2.2 Fatores de risco

Diversos estudos têm procurado esclarecer e identificar as causas e os fatores de risco relacionados ao câncer de mama. Alguns desses determinantes estão bem definidos em sua relação causal com a doença e outros ainda estão em fase de investigação por não apresentarem, até o momento, evidência científica de causalidade (MEISTER e MORGAN, 2000).

Dentre os principais determinantes que predis põem ao câncer de mama encontrados na literatura, destacam-se sexo feminino, idade avançada, herança genética, história prévia de doença nas mamas, história de aborto, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, primeira gestação a termo após os 30 anos de idade, exposição a hormônios sexuais femininos, não amamentação, exposição à radiação ionizante, fatores sociodemográficos, tabagismo, ingestão dietética, sedentarismo e excesso de peso corpóreo (KESLEY e BERKOWITZ, 1988; MEISTER e MORGAN, 2000; PINHO E COUTINHO, 2007; ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO CÂNCER, 2007; BRASIL, 2007).

Os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher já estão bem estabelecidos em relação ao desenvolvimento da carcinogênese mamária (BRASIL, 2007). Pesquisas reportam que a menarca precoce (antes dos 12 anos) pode aumentar o risco de câncer de mama em torno de 10-20%, provavelmente devido à prolongada exposição do epitélio da mama decorrente de ciclos menstruais (DUMITRESCU e COTARLA, 2005). A menopausa tardia (além dos 50 anos, em média) está associada à maior incidência da doença, assim como a primeira gravidez após os 30 anos de idade (KELSEY, 1993). O desenvolvimento da primeira gravidez parece representar um importante evento no processo de maturação das células da mama, tornando-as potencialmente mais protegidas em relação à ação de substâncias cancerígenas. Desta forma, a nuliparidade, bem como o retardo na

primiparidade consistem em fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama (CANTY, 1997; TAVANI et al, 1999).

Fatores hormonais externos, como anticoncepcionais e terapia de reposição hormonal (TRH), também estão relacionados com a neoplasia de mama. A associação entre o uso de contraceptivos orais e a doença ainda não está bem estabelecida, mas vem ganhando suporte científico (MEISTER e MORGAN, 2000). O uso de contraceptivos orais pode aumentar o risco de desenvolver a neoplasia da mama em 24%, principalmente se a mulher iniciar o uso deste medicamento antes dos 20 anos de idade. Entretanto, o risco reduz significativamente após dez anos de interrupção no uso de anticoncepcionais (DUMITRESCU e COTARLA, 2005). Em relação à TRH, há evidências de que o uso deste tratamento está positivamente associado ao câncer de mama, principalmente se ultrapassar cinco anos de duração (ANDERSON et al, 2004). Tanto os contraceptivos hormonais orais como a TRH proporcionam maior exposição do epitélio mamário aos hormônios esteróides sexuais, podendo estimular o desenvolvimento de tumores nas mamas (DUMITRESCU e COTARLA, 2005).

Em relação à não amamentação, alguns estudos observaram uma associação positiva deste fator com a doença (HARDY et al, 1993; PAIVA et al, 2002; PINHO e COUTINHO, 2007). Resultados encontrados no estudo de Hardy et al (1993), indicaram maior risco para o desenvolvimento de neoplasia mamária entre as mulheres que não haviam amamentado. Entretanto, o efeito protetor de um longo período de amamentação parece ser mais forte, ou restrito, às mulheres em pré-menopausa (LIPWORTH et al, 2000).

História prévia de abortamento também pode favorecer o desenvolvimento do câncer de mama (PINHO e COUTINHO, 2007). Em uma meta-análise conduzida por Brind e colaboradores (1996), verificou-se que o aborto induzido constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento da doença. O aumento observado no risco para a doença foi relacionado a alguns subgrupos de mulheres, como as nulíparas e aquelas que tiveram filhos, mas que foram expostas ao aborto antes da primeira gestação a termo. Diferente do que acontece com outras variáveis associadas ao câncer de mama, que necessitam de exposição prolongada para que o risco da doença seja alterado, no caso do aborto basta apenas uma exposição.

A idade constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento da neoplasia mamária. De acordo com a Associação Americana do Câncer (2007), a incidência e a mortalidade pela doença aumentam com a idade, sendo que a maioria dos casos novos é encontrada em mulheres com idade superior a 40 anos. Tal observação também foi encontrada

no estudo de Paiva et al (2002), realizado no Brasil, o qual evidenciou que 65% das mulheres com câncer de mama se encontravam na faixa etária entre 40-60 anos no momento do diagnóstico da doença.

Em relação à herança genética, mulheres com história familiar de câncer de mama apresentam risco aumentado de desenvolver a doença (DUMITRESCU e COTARLA, 2005). Embora diversos estudos já tenham comprovado a associação entre história familiar e câncer de mama, apenas 10 % das mulheres diagnosticadas com a doença têm uma história familiar positiva. Mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por grande parte dos casos de neoplasias mamárias familiares (McPHERSON et al, 2000). Conforme Gomes et al (1995), história de câncer de mama em parentes de primeiro grau é um fator de risco independente para a ocorrência da doença, sendo que o risco é duas vezes maior, quando há história familiar de mãe ou irmã com câncer de mama antes dos 40 anos de idade.

Alguns fatores sociodemográficos também têm sido considerados na determinação do câncer de mama. Os resultados apresentados nos trabalhos de Kesley e Berkowitz (1988) e Kesley (1993) indicam uma associação positiva da doença com determinados fatores sociodemográficos, como, por exemplo, residir em área urbana, ter estado civil solteiro, ser da raça branca, pertencer à religião judaica e possuir nível socioeconômico alto.

Outro fator de risco é a exposição à radiação ionizante antes dos 35 anos. Esta evidência está relacionada com o grau de exposição à radiação e com a idade da mulher no momento da exposição, sendo que o risco aumenta em mulheres submetidas à radiação antes dos 21 anos de idade (YEATMAN, 1994).

Além disso, o tabagismo representa um fator determinante para o câncer de mama. Diversas pesquisas indicam que o cigarro contém agentes carcinogênicos, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, os quais ficam estocados no tecido adiposo da mama, sendo posteriormente metabolizados e ativados pelas células epiteliais mamárias e desencadeando assim, a neoplasia (MORABIA et al, 1996; TERRY e ROHAN, 2002; NAGATA et al, 2006). Adicionalmente, conforme resultados do estudo de Morabia et al (1996), tanto mulheres fumantes ativas quanto passivas apresentam risco aumentado de desenvolver a doença.

Cabe destacar, ainda, que densidade mamária elevada, história prévia de doença mamária benigna, ou de câncer de ovário e/ou de endométrio, ou ainda história prévia de câncer na mama contralateral podem estar associados ao desenvolvimento da carcinogênese mamária (THULER, 2003). Mulheres com história prévia de doença mamária benigna ou hiperplasia, por exemplo, podem apresentar um risco duas vezes maior de desenvolver a

doença se comparado a mulheres que nunca apresentaram lesões nas mamas (PAGE et al, 2000).

Além destes, fatores ambientais, comportamentais e modificáveis, tais como sedentarismo, obesidade e alguns fatores relacionados com a ingestão dietética podem favorecer a gênese do câncer de mama. Alguns estudos têm sugerido que o sedentarismo representa um fator de risco para o câncer de mama, ao passo que a prática regular de atividade física tem sido apontada como fator de proteção para a doença (MEISTER e MORGAN, 2000). Em relação aos fatores nutricionais, evidências científicas reportam que o estado nutricional e alguns componentes da dieta estão fortemente relacionados com aumento no risco de desenvolvimento (KEY et al, 2003; DONALDSON, 2004; PINHO e COUTINHO, 2007) e progressão da doença, como também desempenham papel importante em relação à sobrevida e mortalidade por neoplasia mamária (ROCK e DEMARK-WAHNEFRIED, 2002). Além disso, fatores dietéticos podem induzir a geração de espécies reativas de oxigênio no organismo, desencadeando o estresse oxidativo, originando danos oxidativos celulares e, assim, aumentando o risco da doença (LOFT e POULSEN, 1996). A relação entre fatores nutricionais e câncer de mama será discutida com maior ênfase no artigo de revisão (item 2.4).

2.3 Radicais livres, antioxidantes e estresse oxidativo

2.3.1 Radicais livres

Radicalis livres podem ser definidos como moléculas ou fragmentos moleculares contendo um ou mais elétrons desemparelhados em seus orbitais externos. Este desemparelhamento de elétrons confere alta reatividade a essas moléculas, tornando-as capazes de reagir com qualquer composto situado próximo à sua órbita externa e causando, assim, reações de óxido-redução (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1999).

Os radicalis derivados do oxigênio e nitrogênio, mais conhecidos como espécies reativas de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN), são moléculas altamente instáveis, com meia-vida curta e, quimicamente, muito reativas. A oxidação é parte fundamental da vida aeróbica e do metabolismo e, assim, as espécies reativas são produzidas naturalmente ou por alguma disfunção biológica (BARREIROS et al, 2006). Cabe aqui destacar uma questão de nomenclatura: todo radical livre é uma espécie reativa, porém nem toda espécie reativa é um radical livre, uma vez que as espécies reativas englobam também

algumas espécies não radicalares que são agentes oxidantes e/ou são facilmente convertidas em radicais e nem sempre apresentam elétrons desemparelhados em sua última camada eletrônica, tais como ácido hipocloroso, oxigênio *singlet* e o peróxido de hidrogênio (HALLIWELL, 1996b; FERREIRA e MATSUBARA, 1997; FANG et al, 2002). Por esta razão, atualmente, utiliza-se, com mais frequência, a expressão espécies reativas ou espécies reativas de oxigênio (ERO) ou mesmo espécies reativas do metabolismo do oxigênio (ERMO) (FERREIRA e MATSUBARA, 1997), apesar de a citação radicais livres ser popularmente mais usada.

A geração de EROs ocorre durante o metabolismo oxidativo fisiológico na cadeia respiratória mitocondrial. Sob condições normais, 95-98% do oxigênio molecular consumido pelas células é reduzido à água (H_2O) pela adição de quatro elétrons. Porém, 2-5% do oxigênio sofre redução por um número menor de elétrons, ao longo da cadeia respiratória, formando elementos intermediários reativos, como os radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), hidroperoxil (HOO^{\cdot}) e hidroxil ($^{\cdot}OH$) (JORDÃO Jr et al, 1998; FREIDOVICH, 1999).

O superóxido ($O_2^{\cdot-}$) é o primeiro intermediário resultante da redução monovalente do O_2 até H_2O . É considerado o principal produto das EROs, uma vez que as demais EROs serão formadas a partir deste radical. O $O_2^{\cdot-}$ é considerado um radical pouco reativo, entretanto, pode estar associado a lesões biológicas secundárias (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

Quanto ao peróxido de hidrogênio (H_2O_2), apesar de não ser um radical livre, pela ausência de elétrons desemparelhados na sua última camada, é um metabólito do oxigênio extremamente deletério, porque participa da reação que origina o radical hidroxila. Além disso, o H_2O_2 tem vida longa, é capaz de atravessar camadas lipídicas, pode reagir com a membrana eritrocitária e com proteínas ligadas ao ferro (FERREIRA e MATSUBARA, 1997), tornando-se extremamente tóxico para as células (HALLIWELL, 1996a).

Já o radical hidroperoxil (HOO^{\cdot}) representa a forma protonada do radical $O_2^{\cdot-}$, isto é, possui o próton hidrogênio (FERREIRA e MATSUBARA, 1997; VALKO et al, 2007). Este radical é mais reativo que o radical $O_2^{\cdot-}$, por sua maior facilidade em iniciar a destruição de membranas biológicas, entretanto, possui poder de oxidação menor do que o radical hidroxil ($^{\cdot}OH$) (FERREIRA e MATSUBARA, 1997; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1999).

O hidroxil ($^{\cdot}OH$), por sua vez, é um radical com alta reatividade e extremamente deletério ao organismo, pois devido à sua meia-vida curta, dificilmente, pode ser seqüestrado *in vivo* (YU, 1994; VALKO et al, 2007). Além disso, o $^{\cdot}OH$ está associado a danos no DNA, RNA, proteínas, lipídios e membranas celulares do núcleo e mitocôndria (VALKO et al,

2007).

Outra espécie reativa importante é o oxigênio *singlet* ($^1\Delta g$), que é a forma mais reativa do oxigênio no organismo humano. Representa a forma excitada do oxigênio molecular e não possui elétrons desemparelhados no orbital externo (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1990). Os alvos preferenciais do oxigênio *singlet* são os ácidos graxos, proteínas e DNA (DIPLOCK et al, 1998; THOMAS, 2003).

O ácido hipocloroso (HOCL) é formado pela ação da mieloperoxidase de fagócitos (exceto macrófagos) e, posteriormente, liberado no meio extracelular. O HOCL é considerado um potente oxidante e atua na atividade imunológica fagocitária (McCORD, 2000).

Além das EROs, há, também, os radicais livres derivados do nitrogênio, tais como o óxido nítrico ($NO\cdot$) e seus derivados (BECKMAN, 1996; BARREIROS et al, 2006). O $NO\cdot$ é um gás inorgânico, eletricamente neutro, apresentando, porém, um elétron não pareado em seu último orbital eletrônico, o que lhe confere a classificação de radical livre; é considerado um radical muito reativo, uma vez que pode interagir com o radical superóxido, resultando na produção de peroxinitrito ($ONOO\cdot$) e, em pH fisiológico, este ânion é protonado, formando o ácido peroxinitroso, o qual, rapidamente, se dissocia em dois potentes radicais livres: o radical hidroxila ($\cdot OH$) e o dióxido de nitrogênio ($NO_2\cdot$) (BECKMAN, 1996; FREIDOVICH, 1999). A produção exarcebada de ERNs pode levar ao estresse nitrosativo, desencadeando reações de nitrosilação que podem alterar a estrutura ou inibir a função normal de proteínas (VALKO et al, 2007).

Vale destacar, ainda, que espécies reativas também podem ser geradas por meio de fontes exógenas, tais como medicamentos, radiações gama e ultravioleta, tabaco, poluentes ambientais e dieta (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1999).

Dos componentes celulares, a membrana é a mais susceptível à ação deletéria das espécies reativas, em decorrência da peroxidação lipídica que acarreta em alteração na estrutura e na permeabilidade da membrana celular, com conseqüente perda de seletividade nas trocas iônicas. A membrana das células contém grandes quantidades de ácidos graxos poliinsaturados, tornando-os alvos excelentes para o ataque de radicais livres. Os mecanismos propostos para a reação de lipoperoxidação envolvem a participação do radical hidroxil, oxigênio molecular e ferro. A reação inicia-se por abstração de um hidrogênio do ácido graxo, contendo dupla ligação, com formação do radical lipídico ($L\cdot$). Em seguida, ocorre a reação em cadeia e a formação de produtos de quebra, como, por exemplo, aldeídos (SIES, 1985). A peroxidação lipídica descontrolada é a maior fonte de produtos citotóxicos, como os aldeídos,

produzidos pela decomposição de hidroperóxidos, os quais podem desempenhar atividades mutagênicas (SEIFRIED et al, 2007).

As moléculas protéicas também podem sofrer importantes alterações por meio da ação danosa das espécies reativas, desencadeando o processo de oxidação dos aminoácidos e alterando, assim, a capacidade funcional das proteínas (LEVINE et al, 1990; XU et al, 1997).

Além disso, há evidências de que as espécies reativas podem danificar o DNA, gerando mutações decorrentes da divisão celular não reparada. Se ocorrerem alterações em genes críticos, tais como oncogênese e genes supressores tumorais, podem resultar em iniciação ou progressão de tumores (MEYDANI et al, 1986).

Para neutralizar os efeitos e evitar os danos causados nas biomoléculas pela produção excessiva de EROs e ERNs, o organismo humano apresenta mecanismos de defesa intrínsecos e extrínsecos, denominados antioxidantes.

2.3.2 Antioxidantes

A produção contínua e excessiva de radicais livres, durante os processos metabólicos, leva o organismo a desenvolver agentes de defesa antioxidante para limitar os níveis de produção de radicais intracelulares e impedir a indução de danos (SIES, 1993). Os antioxidantes são mecanismos responsáveis pela inibição e redução das lesões causadas pelos radicais livres nas células (BIANCHI e ANTUNES, 1999). De acordo com a definição proposta por Halliwell e Gutteridge (1999), antioxidante é qualquer substância que, quando presente em baixa concentração comparada àquela do substrato oxidável, regenera o substrato ou previne significativamente a oxidação do mesmo.

O sistema de defesa humano inclui antioxidantes produzidos no próprio organismo e, também, outros obtidos por meio de fontes externas (dietéticas). Os antioxidantes podem ser classificados como enzimáticos ou não-enzimáticos, conforme a estrutura do agente antioxidante. Os principais antioxidantes enzimáticos existentes no organismo humano são a enzima superóxido dismutase (SOD), a glutathione peroxidase (GPx) e a catalase (CAT) (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1999). Além dos antioxidantes enzimáticos, o organismo utiliza outros que podem ser absorvidos por meio de fontes dietéticas (antioxidantes exógenos), tais como vitaminas, minerais, flavonóides e poliflavonóides (SIES, 1993; HALLIWELL, 1996b; BIANCHI e ANTUNES, 1999).

A enzima superóxido dismutase (SOD) está presente no organismo sob formas distintas: cobre/zinco-dependente (Cu/Zn-SOD) e manganês-dependente (Mn-SOD). Ambas

as formas de SOD catalisam a dismutação do radical ânion superóxido (O_2^-), convertendo-o a peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio (O_2) (YU, 1994; HALLIWELL, 1996a; BABIOR, 1997; DIPLOCK et al, 1998).

Outra enzima antioxidante importante é a catalase (CAT), que converte o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em oxigênio (O_2) e água (H_2O) (HALLIWELL, 1996a; BABIOR, 1997; DIPLOCK et al, 1998). A CAT está presente em quase todos os organismos aeróbios e em algumas células anaeróbias, controlando os processos de oxidação em tecidos quando ocorre um aumento na concentração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) celular (YU, 1994; HALLIWELL, 2000).

A terceira enzima de defesa é a glutathiona peroxidase (GPx), que tem a capacidade de reagir com uma grande variedade de peróxidos, principalmente peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos orgânicos (YU, 1994). Para catalisar a redução do peróxido de hidrogênio (H_2O_2), a GPx utiliza o grupo sulfidril da glutathiona reduzida (GSH), que pode ser regenerada pela interação da glutathiona oxidada (GSSG) com nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato-reduzida (NADPH) através da glutathiona redutase (GR). (HALLIWELL, 1996a; FERREIRA e MATSUBARA, 1997; FANG et al, 2002; BARREIROS et al, 2006). A regeneração da GSH favorece a manutenção da concentração intracelular elevada de GSH em relação à GSSG (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

Já em relação aos componentes não-enzimáticos de defesa antioxidante, destacam-se algumas vitaminas, minerais e flavonóides, tais como vitamina A, vitamina C, vitamina E, carotenóides, selênio, zinco, manganês, entre outros, os quais são capazes de restringir a propagação das lesões causadas pelas espécies reativas (BIANCHI e ANTUNES, 1999; PAPAS, 1999; BARREIROS et al, 2006). Estes antioxidantes podem ser adquiridos pela dieta, portanto, são considerados antioxidantes naturais e exógenos (BIANCHI e ANTUNES, 1999; PAPAS, 1999; FANG et al, 2002).

Entre os antioxidantes nutricionais, o ácido ascórbico (vitamina C) é considerado o principal antioxidante hidrossolúvel. A vitamina C atua protegendo biomembranas e é considerada um antioxidante capaz de proteger completamente os lipídios do dano de peroxidação induzido pelos radicais peroxil (SOWELL et al, 2004). Além disso, o ácido ascórbico tem se mostrado eficiente em seqüestrar hipoclorito, radicais peroxil e oxigênio *singlet* (SIES, 1993).

A vitamina E é componente dos óleos vegetais constituída pelos tocoferóis e tocotrienóis α , β , γ , δ , sendo que o γ -tocoferol é a forma mais prevalente de vitamina E na dieta e o α -tocoferol, a forma mais biodisponível (TRABER e ARAI, 1999). O α -tocoferol é

a forma antioxidante mais ativa e que se encontra amplamente distribuída nos tecidos e no plasma (BIANCHI e ANTUNES, 1999; BARREIROS et al, 2006). Em nível celular, a prevenção da peroxidação lipídica é a principal função deste micronutriente (VALKO et al, 2006). A vitamina E atua na interrupção de reações em cadeia de peroxidação lipídica, e, além disso, reage diretamente com os radicais superóxido, hidroxila e o oxigênio *singlet* (MACHLIN e BANDICH, 1987).

Dentre os carotenóides, o β -caroteno é considerado um antioxidante eficiente na proteção contra os danos oxidativos, uma vez que inibe a peroxidação lipídica e inativa os radicais oxigênio *singlet*, peroxil, hidroxil e superóxido (FANG et al, 2002; VALKO et al, 2006).

Entre os antioxidantes encontrados nos vegetais, citam-se os compostos fenólicos, tais como os flavonóides. Esses compostos de considerável importância na dieta podem inibir o processo de peroxidação lipídica (HARTMAN e SHANKEL, 1990), como também podem interferir na ação oxidante de metais de transição (VAN ACKER et al, 1996).

Em relação aos minerais, o selênio é considerado um mineral essencial para a proteção contra a peroxidação lipídica de membranas celulares e subcelulares (BIANCHI e ANTUNES, 1999), enquanto que o zinco desempenha efeito protetor de grupos sulfidrilas contra a oxidação e inibe a produção de ERO por metais de transição como ferro e cobre (BIANCHI e ANTUNES, 1999; MAFRA e COZZOLINO, 2004). O manganês é outro mineral importante no sistema de proteção contra a lipoperoxidação, uma vez que atua como cofator da enzima superóxido dismutase (SOD) (BIANCHI e ANTUNES, 1999).

2.3.3 Estresse oxidativo

A condição fisiológica da célula exige equilíbrio entre as condições pró-oxidantes e antioxidantes. O rompimento do estado estacionário em favor da condição pró-oxidante favorece injúrias celulares, sendo esta condição denominada estresse oxidativo, tendo como consequência danos às biomoléculas como DNA, lipídios, proteínas e carboidratos. Este desequilíbrio pode ser provocado por uma série de fatores exógenos, como as radiações e agentes químicos, ou endógenos, como os processos patológicos (inflamação e isquemia tecidual) (SIES, 1985).

Os danos induzidos pelo estresse oxidativo nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças, tais como inflamações, artrites reumáticas, aterosclerose, câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, hipertensão, problemas pulmonares, entre outros

(SIES, 1993; FANG et al, 2002). Os danos mais graves causados pelas ERO e ERN, são aqueles relacionados ao DNA e RNA (BARREIROS et al, 2006). Mutações no material genético resultam em bases oxidadas, representando o primeiro passo nos processos de mutagênese e envelhecimento (VALKO et al, 2004).

Nas últimas décadas, diversos estudos foram realizados com a finalidade de esclarecer a relação entre o estresse oxidativo e o desenvolvimento de processos fisiopatológicos (FERREIRA e MATSUBARA, 1997). Entretanto, verifica-se, nestas pesquisas, que diferentes métodos foram utilizados para avaliação do estresse oxidativo, indicando a inexistência de um método considerado padrão-ouro. Conforme Bray (2000), os métodos de mensuração do estresse oxidativo são baseados em cinco estratégias: medida de produtos gerados por danos oxidativos em amostras biológicas; medida do equilíbrio entre os sistemas pró-oxidantes e antioxidantes; avaliação da vulnerabilidade de amostras biológicas à oxidação após a adição de um pró-oxidante externo; detecção de eventos primários como ativação de fatores de transcrição que antecedem o dano oxidativo; e abordagem clínica que utiliza métodos não invasivos, como ressonância magnética, para diagnosticar manifestações primárias resultantes do estresse oxidativo.

A detecção direta de espécies reativas pode ser realizada através de técnicas de ressonância paramagnética de elétrons, entretanto, o custo elevado e outras limitações metodológicas dificultam seu uso rotineiro. Portanto, os estudos têm, freqüentemente, utilizado métodos para aferição indireta das lesões oxidativas, entre eles, destacam-se os espectrofotométricos e cromatométricos que medem a atividade enzimática (superóxido dismutase, catalase, glutatona peroxidase e glutatona redutase) e/ou a concentração de tripeptídeos (glutatona total, glutatona reduzida e oxidada e aldeídos). Estas medidas podem ser realizadas em tecidos, sangue e outros fluidos (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

A oxidação no DNA pode resultar em danos em todas as quatro bases e na desoxirribose. Dentre os produtos mais abundantes resultantes dessa oxidação e mais utilizados como marcadores do dano oxidativo ao DNA, citam-se 8-hidroxideoxiguanosina, 5-OH-citosina, 8-OH-adenina e 8-OH-guanina (JACKSON, 1999; HALLIWELL, 2000).

Dentre os indicadores de peroxidação lipídica propostos para investigação do estresse oxidativo *in vivo* e *in vitro*, destacam-se o malondialdeído (MDA), determinado pelo método das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico - TBARS (do inglês - *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) (CAO e PRIOR, 1998); os hidroperóxidos lipídicos, quantificados através da oxidação do ferro com alaranjado de xilenol (FOX – do inglês - *Fe⁺³ xylenol orange*) (FIRUZI et al, 2006); e os dienos conjugados, pentano, etano e os F₂-isoprostanos

(IOM- DRI's, 2000).

As proteínas também são comumente atacadas pela ação dos radicais livres, portanto, torna-se importante a análise da oxidação deste componente molecular. Os marcadores propostos para análise da oxidação protéica são os grupos tióis protéicos e os grupos carbonilas plasmáticos (JACKSON, 1999; FIRUZZ et al, 2006).

A avaliação do sistema de defesa pode ser realizada por meio da determinação da atividade enzimática antioxidante (atividade enzimática da catalase, da superóxido dismutase e da glutathione peroxidase), ou através da avaliação das concentrações de micronutrientes antioxidantes no sangue (como vitamina E, β -caroteno e vitamina C) (FANG et al, 2002; SKRZYDLEWSKA et al, 2005). Em estudos epidemiológicos e clínicos, além da avaliação dos antioxidantes separadamente, comumente tem sido proposta a avaliação da capacidade antioxidante total dos fluidos biológicos, como, por exemplo, através da técnica FRAP (do inglês - *ferric reducing antioxidant potential*), em que a capacidade antioxidante do plasma é verificada através do potencial antioxidante redutor férrico (BENZIE e STRAIN, 1996; CAO e PRIOR, 1998; SKRZYDLEWSKA et al, 2005).

2.4 ARTIGO DE REVISÃO

**NUTRIÇÃO, ESTRESSE OXIDATIVO E CÂNCER DE MAMA: UMA
REVISÃO DE EVIDÊNCIAS**

Nutrition, oxidative stress and breast cancer: a review of the evidence

Responsável pela correspondência:

Professora Patrícia Faria Di Pietro, Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Secretaria do Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Bairro Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, Cep 88010-970. Fone (048) 37218014. Fax (048) 37219542. E-mail: fariadipietro@gmail.com

RESUMO

O câncer de mama é a doença maligna mais freqüente entre a população feminina, em todas as partes do mundo. Nas últimas décadas, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar a relação entre fatores nutricionais e o risco de câncer de mama. De acordo com dados de pesquisas, fatores nutricionais são responsáveis por cerca de 30 a 40% dos casos de doença. Diversos componentes dietéticos, tais como gordura, fibra, consumo de verduras e frutas, além de micronutrientes, como carotenóides e vitamina C, estão relacionados com a etiologia do câncer de mama. Além disso, a dieta pode contribuir com a prevenção da incidência ou recorrência do câncer de mama por meio da modulação do estado de estresse oxidativo no organismo. Diante do exposto, o presente trabalho foi realizado com objetivo de relatar evidências científicas sobre a relação entre fatores nutricionais, estresse oxidativo e neoplasia mamária. Os dados reunidos neste estudo podem ser utilizados na elaboração de políticas públicas de saúde que visem à redução da incidência e recorrência do câncer de mama.

Palavras-chave: nutrição, estresse oxidativo, câncer de mama.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common malignancy among women all over world. Over the past several decades, a considerable amount of research has explored the possible relationships between various nutritional factors and the risk for breast cancer. Dietary factors have been thought to account for about 30-40% of cancers. Many studies have examined the relationship between dietary constituents and breast cancer risk. Several dietary factors including dietary fat, fiber, and vegetable and fruit consumption, as well as micronutrients such as carotenoids and vitamin C, have been implicated in the etiology of breast cancer. Furthermore, diet may help to prevent breast cancer incidence and recurrence through modulation of oxidative stress status. This review paper was conducted to examine scientific evidence on the relationship between nutrition, stress oxidative and breast cancer. This accumulative knowledge should be used by public health authorities to develop recommendations and activities to reduce breast cancer incidence and recurrence.

Key-words: nutrition, oxidative stress, breast cancer.

Introdução

O câncer de mama apresenta elevada incidência e mortalidade em todo o mundo, sendo considerado um grave problema de saúde pública. No Brasil, o aumento na incidência do câncer de mama é um fato marcante no quadro de saúde de sua população, sendo que esta doença representa, hoje, a principal causa de morte por câncer entre as mulheres (1).

A neoplasia mamária é uma doença de etiologia multifatorial e representa um dos tumores mais estudados no que diz respeito aos seus determinantes. Diversos estudos têm procurado esclarecer e identificar a causalidade e os fatores de risco relacionados ao câncer de mama. Alguns desses determinantes já estão bem definidos em sua relação causal com a doença, e outros ainda estão em fase de investigação por não apresentarem evidência científica de causalidade (2).

Dentre os fatores de risco para o câncer de mama, destacam-se os nutricionais, que são responsáveis por cerca de 30 a 40% dos casos de doença (3). Nesse sentido, várias pesquisas têm sido realizadas com o propósito de elucidar a relação da ingestão dietética e do estado nutricional com a etiologia, progressão (4) ou recidiva da doença (5). De um modo geral, a literatura tem postulado que excesso de peso corporal, alta ingestão de gorduras e bebidas com álcool podem estar relacionados com maior risco (6) e recorrência do câncer (5), enquanto que o aumento no consumo de alimentos ricos em antioxidantes pode reduzir o risco de iniciação, promoção, progressão (6) e mortalidade em função da doença (5). Ademais, alguns componentes dietéticos podem ocasionar um aumento na produção de espécies reativas no organismo, desencadeando o estresse oxidativo e originando danos oxidativos celulares, os quais são capazes de promover a doença (7) ou prejudicar o prognóstico de pacientes com câncer de mama (5).

O presente estudo teve como objetivo revisar e sumarizar evidências encontradas em publicações internacionais e nacionais sobre a relação entre fatores nutricionais e estresse oxidativo com o câncer de mama.

Método

Para a realização deste estudo de revisão, foram consultadas as bases de dados eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO-Brasil) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (Lilacs). A opção por estes bancos de dados se justifica em função de

serem conhecidos e muito utilizados por acadêmicos e profissionais da área de saúde e também pelo rigor na classificação de seus periódicos. Nas etapas de pesquisa e seleção de artigos, foram utilizados e transpostos os seguintes descritores nos idiomas português e/ou inglês: câncer de mama, nutrição, alimentação, consumo alimentar, dieta, estado nutricional, peso corporal, estresse oxidativo, oxidação lipídica e antioxidantes. Alguns artigos citados nas referências dos trabalhos selecionados também foram utilizados, a fim de trazer informações complementares. Adicionalmente, foram analisados informes técnicos e documentos oficiais da Organização Mundial da Saúde (OMS), Instituto Nacional do Câncer (INCA/Brasil), Associação Americana do Câncer, Associação Brasileira do Câncer e Rede Global do Fundo Mundial para Pesquisa em Câncer. Não houve critérios para exclusão quanto ao ano de publicação e idiomas dos artigos.

Nutrição e câncer de mama

Diversas pesquisas têm avaliado a associação da dieta com desenvolvimento ou com a progressão do câncer de mama (3, 4, 6). Tais estudos objetivam esclarecer quais constituintes da dieta podem desempenhar papel protetor ou determinante em relação ao câncer de mama, bem como os mecanismos pelos quais os nutrientes podem estar envolvidos na progressão, recidiva e mortalidade decorrentes da doença (5, 6, 8, 9,).

Na literatura científica, algumas pesquisas alertam que, um aumento no consumo de frutas e hortaliças, alimentos ricos em antioxidantes e fibras, pode reduzir o risco de ocorrência de câncer de mama (4, 10, 11). Baseada nestes achados, a Organização Mundial da Saúde recomenda o consumo diário de, pelo menos, 400 gramas de frutas e hortaliças sem amido como estratégia preventiva contra o desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis, inclusive câncer (12). Além disso, as recomendações descritas no relatório de perspectiva global sobre alimentos, nutrição e prevenção do câncer, produzido pelo Fundo Mundial para Pesquisa em Câncer, juntamente com o Instituto Americano para Pesquisa em Câncer (13) também recomendam o consumo diário de 400 gramas de frutas e hortaliças sem amido como forma de prevenção ao desenvolvimento da doença. Vale ressaltar, ainda, que há evidências, na literatura, de que a adoção de uma dieta rica em frutas e hortaliças e com reduzido teor de gordura pode melhorar o prognóstico de pacientes com câncer de mama e reduzir o risco de recidiva da doença (5). Estudos prospectivos verificaram que mulheres sobreviventes ao câncer de mama referiram um aumento no consumo de frutas e hortaliças e redução na ingestão de gordura após o diagnóstico da doença (14, 15). Em um estudo de

revisão, conduzido por Rock e Demark-Wahnefried (5), foram analisados trabalhos longitudinais realizados com pacientes portadores de neoplasia mamária e se observou uma associação inversa entre o consumo de frutas e hortaliças e o risco de mortalidade após o diagnóstico da doença, sendo que a magnitude do efeito do consumo destes nutrientes esteve relacionada a uma redução de 20 a 90% no risco de mortalidade entre as pacientes analisadas.

Além disso, a literatura reporta um efeito protetor dos micronutrientes antioxidantes, presentes nas frutas e hortaliças, em relação ao desenvolvimento e progressão da neoplasia mamária (10, 11). Segundo Willet (10), a ingestão de micronutrientes antioxidantes pode auxiliar o sistema de defesa do organismo contra os danos gerados por espécies reativas de oxigênio em células e tecidos humanos. Ademais, o consumo de alimentos ricos em antioxidantes, além de reduzir o risco, também pode desempenhar um efeito protetor contra a progressão da doença e colaborar para uma maior sobrevida de pacientes com câncer de mama (16, 17). Nesse sentido, o estudo de coorte conduzido por Jain et al (16) verificou maior risco de morte por recidiva em pacientes com câncer de mama nos menores quartis de consumo de vitamina C e carotenóides. Além disso, McEligot et al (17) constataram uma redução entre 33-50% no risco de mortalidade por câncer de mama em pacientes que referiram um alto consumo de nutrientes antioxidantes.

A relação entre o consumo de alimentos ricos em fibras e a redução no risco de desenvolvimento e recidiva do câncer de mama também tem sido, amplamente, investigada em estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais, entretanto, os resultados ainda são bastante controversos (8, 9, 16). Zhang et al (8) e Jain et al (16) avaliaram a relação entre o consumo de fibras e a recorrência de câncer de mama, porém, os resultados apontados não indicaram relação consistente entre este constituinte dietético e proteção contra a recorrência da doença. Em outro estudo, conduzido por McEligot et al (17), em que foram avaliados 516 pacientes com câncer de mama, evidenciou-se que o risco de mortalidade após o diagnóstico da doença pode ser reduzido em 40-50% se houver ingestão aumentada de vegetais e fibras, sugerindo que uma dieta rica em fibras favorece a sobrevida de pacientes com a neoplasia mamária. Adicionalmente, cita-se a pesquisa realizada por Saxe et al (9), em que se observou que o consumo de pães e cereais esteve, inversamente, associado ao risco de recorrência em mulheres com câncer de mama. Embora seja plausível que alguns tipos de fibras possam desempenhar um efeito protetor contra o câncer, ainda é necessário um maior número de investigações que visem identificar as fontes reais do efeito anticarcinogênico destas substâncias (18).

A gordura dietética é outro nutriente comumente investigado em relação ao câncer de mama. Diversos estudos já comprovaram que uma dieta rica em gordura pode estar associada ao desenvolvimento de neoplasia mamária, entretanto, esta relação pode diferir de acordo com o tipo e quantidade de gordura consumida (19, 20). Outrossim, ingestão reduzida de gordura pode estar associada a menores índices de recorrência e maior sobrevivência após o diagnóstico da doença (9, 21). Holm et al (21) verificaram que o consumo de gordura saturada (ajustado pela energia) esteve, positivamente, associado com recorrência de câncer de mama ou surgimento de outro tipo de câncer. Zhang et al (22), constataram relação inversa entre consumo de gordura saturada e tempo de sobrevivência em mulheres com neoplasia mamária. Já Hebert et al (23), em uma investigação em que foi avaliada a associação de alimentos específicos ricos em gordura com recorrência de câncer de mama e risco de morte pela doença, verificaram que ingestão de manteiga, margarina e banha apresentaram associação positiva com risco de recorrência da doença, mas não com risco de morte. No estudo de metanálise de Boyd et al (20) foi demonstrado um aumento de 19% no risco de câncer de mama em mulheres com alto consumo de gordura saturada. De acordo com Key et al (6), o consumo de gordura dietética pode provocar um aumento na concentração endógena de estrogênio, estimulando a proliferação de células do tecido mamário. Também, a gordura dietética pode induzir a oxidação lipídica, contribuindo, assim, com o processo de carcinogênese (24).

O consumo de carnes, principalmente vermelhas, também tem sido fortemente relacionado com a etiologia do câncer de mama, principalmente em função de agentes mutagênicos, tais como as aminas heterocíclicas aromáticas, e da grande quantidade de gordura saturada, geralmente presente nestes alimentos (6, 25). Corroborando estes dados, o estudo de caso-controle brasileiro conduzido por Di Pietro et al (26), evidenciou uma associação positiva entre o consumo de carnes vermelhas ricas em gordura e risco para a neoplasia mamária. Ademais, o consumo excessivo de carnes pode estar associado a um aumento no dano oxidativo no DNA, elevando o risco para o desenvolvimento da doença. Tal constatação foi observada no estudo de Djuric et al (27), em que foi observada uma associação positiva entre o consumo de carnes, especialmente carne bovina e suína, com dano oxidativo no DNA de mulheres com alto risco de câncer de mama.

Uma possível associação entre consumo de bebidas alcoólicas e neoplasia mamária tem sido relatada na literatura (6, 25). Sugere-se que o álcool pode agir através de seu primeiro metabólito, o acetaldeído, um composto bem caracterizado como carcinogênico e mutagênico, favorecendo o desenvolvimento da doença. Além disso, o consumo de bebidas

com álcool pode afetar o metabolismo hormonal, induzindo a um aumento na circulação de estrogênio e outros hormônios na circulação sanguínea (28). Cabe destacar, ainda, que algumas pesquisas reportam que a associação entre consumo de álcool e risco de câncer de mama pode ser maior em mulheres com baixa ingestão de ácido fólico, uma vez que este micronutriente é de suma importância na proteção contra os danos oxidativos no DNA, induzidos pela ingestão de álcool (6, 29). Em relação aos efeitos adversos do consumo de bebidas alcoólicas no prognóstico do câncer de mama, os estudos sugerem que este constituinte dietético pode prejudicar o prognóstico da doença por alterar os níveis de estrogênio em mulheres com a doença, embora a associação entre álcool e prognóstico da neoplasia mamária ainda não esteja totalmente esclarecida (30).

Outro fator associado com o câncer de mama é o excesso de peso corporal, entretanto, resultados de estudos indicam que esta associação depende do estado menopausal das mulheres (5, 31). O estudo de metanálise de Bergstrom et al (32) constatou uma associação inversa entre obesidade e câncer de mama em mulheres na pré-menopausa e associação direta entre obesidade e incidência de câncer de mama em fase pré-menopausal. Além disso, o ganho de peso, após o diagnóstico da doença, pode afetar a sobrevivência das pacientes, sendo que a variante obesidade tem sido relacionada a um aumento na progressão do tumor e nas taxas de mortalidade associadas à neoplasia mamária (5). No trabalho conduzido por Goodwin e Boyd (33), em que foram analisados treze estudos de coorte e um estudo de caso-controle realizados em mulheres com câncer de mama, verificou-se que o aumento no peso corporal pode exercer um efeito negativo no prognóstico da doença. Já Rock e Demark-Wahnefried (5), avaliaram resultados de 26 estudos que relacionaram o estado nutricional (estimado pelo Índice de Massa Corporal – IMC) na fase de diagnóstico da doença com sobrevivência e recorrência de câncer de mama. Em 17 dos 26 estudos, o aumento no IMC ou peso corporal elevou, significativamente, o risco de recorrência e reduziu a sobrevivência em pacientes com câncer de mama; 7 estudos não encontraram nenhuma associação; e 2 estudos apresentaram uma associação inversa entre o excesso de peso corporal e recorrência.

Estresse oxidativo e câncer de mama

O estresse oxidativo desempenha papel importante na etiologia do câncer de mama (34). Dados encontrados na literatura reportam que a excessiva formação de espécies reativas, associada a uma redução nas defesas antioxidantes no organismo, desencadeia alterações genéticas e predispõe a formação de tumores na mama (35).

Baseado no exposto, alguns estudos clínicos têm sido realizados em mulheres com neoplasia mamária, visando esclarecer as possíveis associações entre a doença e o estado de estresse oxidativo nestas pacientes (36, 37, 38).

De acordo com o estudo de Tas et al (39), em pacientes com tumor maligno de mama, pode ocorrer um aumento nas concentrações de MDA (malondialdeído), um produto da oxidação lipídica, bem como um aumento na atividade de algumas enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e a glutathione peroxidase, associado a uma redução na atividade da catalase. Ainda, de acordo com os resultados do mesmo estudo, a redução nos níveis da catalase pode proporcionar um aumento de peróxido de hidrogênio, favorecendo, assim, a oxidação lipídica. No estudo de Yeh et al (37) foram observadas concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico - TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) aumentadas no plasma de pacientes com neoplasia mamária, assim como aumento na atividade de enzimas antioxidantes. Segundo os autores deste trabalho, o aumento na produção de espécies reativas pode ter induzido a um aumento compensatório na atividade do sistema de defesa antioxidante no organismo das pacientes.

Já outras pesquisas evidenciaram uma redução nos níveis de antioxidantes plasmáticos em mulheres com câncer de mama, associada a um aumento nos marcadores de oxidação lipídica. Tais resultados puderam ser evidenciados por Sener et al (38), que verificaram menores concentrações de antioxidantes totais e maiores concentrações de MDA em 56 pacientes com câncer de mama do que em 18 mulheres do grupo controle. Adicionalmente, Huang et al (36) observaram concentrações maiores de MDA e menores de selênio em 35 mulheres com câncer de mama do que nas do grupo controle.

Entretanto, também são demonstrados resultados que indicam diminuição nos marcadores de peroxidação lipídica no plasma de mulheres com câncer de mama, como nos estudos conduzidos por Gerber et al (40) e Seven et al (41), em que foram observadas menores concentrações de TBARS no plasma de mulheres com neoplasia mamária quando comparadas às mulheres sem doença mamária (40) ou com doença benigna mamária (41).

Além disso, convém ressaltar que a literatura reconhece que o estresse oxidativo também pode estar relacionado com a progressão clínica ou recidiva do câncer de mama. De acordo com Borek (42), após o diagnóstico da doença, procedimentos cirúrgicos e tratamentos com quimioterápicos e radioterápicos podem induzir à geração de espécies reativas no organismo, sendo que o excesso destas espécies reativas pode danificar também células saudáveis, ocasionando danos celulares que poderão contribuir, negativamente, para a progressão da doença. Ainda, segundo Conklin (43), a produção excessiva de espécies

reativas no organismo de pacientes submetidos ao tratamento oncológico pode influenciar na eficácia do tratamento e contribuir para a recidiva do tumor.

O aumento no estresse oxidativo, após o tratamento antineoplásico, já foi observado em alguns estudos publicados na literatura acadêmica, como o realizado por Look e Musch (44), em que foi verificada maior concentração de MDA no plasma de pacientes com câncer de mama previamente tratadas por meio de quimioterapia. Em outro estudo, conduzido por Dürken et al (45), observou-se redução na capacidade antioxidante total plasmática e aumento da peroxidação lipídica, em pacientes oncológicos, após a administração de drogas quimioterápicas e radioterapia. Os resultados do trabalho de Borek (42), por sua vez, sugerem uma redução de vitamina E e selênio, durante o tratamento com radioterapia e diminuição nos marcadores de vitamina A, C, E, β -caroteno e selênio, durante o tratamento específico com o quimioterápico doxorubicina, ocasionando maior sensibilidade para o dano oxidativo no tratamento com drogas antineoplásicas e radioterápicos.

Nutrição, estresse oxidativo e câncer de mama

Alguns estudos reportam que fatores nutricionais podem estar diretamente relacionados ao estresse oxidativo em pacientes oncológicos, podendo desempenhar fator determinante ou de proteção em relação ao estresse oxidativo e câncer (4, 5).

Os componentes dietéticos mais investigados e discutidos em relação ao estresse oxidativo e câncer de mama são as frutas, verduras e gorduras (47, 48). Resultados de pesquisas científicas têm evidenciado que dieta rica em frutas e hortaliças e pobre em gorduras pode reduzir o dano oxidativo e o risco de neoplasia mamária (46), bem como modular os danos oxidativos e contribuir com a melhora clínica de pacientes após o diagnóstico da doença (5). Frutas e hortaliças são ricas em micronutrientes antioxidantes, os quais representam fatores de proteção para a carcinogênese mamária, uma vez que neutralizam ou minimizam os efeitos nocivos decorrentes da excessiva ação das espécies reativas em macromoléculas (10, 46). Por outro lado, o consumo excessivo de gordura total e saturada pode estar associado ao aumento nos marcadores de oxidação lipídica e nos danos estruturais do DNA (10, 24).

Corroborando estes achados, no estudo brasileiro realizado com mulheres com câncer de mama, conduzido por Viera (49), foi observado que o consumo de laticínios pobres em gordura e de frutas ricas em vitamina C foi associado com concentrações plasmáticas reduzidas de hidroperóxidos lipídicos. Nesse mesmo trabalho, também foi constatado que

ingestões de carnes processadas e gorduras de origem animal foram fatores associados com capacidade antioxidante sérica diminuída, enquanto que o consumo de verduras crucíferas representou fator protetor contra a redução da capacidade antioxidante sérica em mulheres recém-diagnosticadas com neoplasia mamária.

Cabe ressaltar, ainda, que algumas pesquisas longitudinais e de intervenção têm focado alterações na dieta de pacientes após o diagnóstico da doença, indicando que componentes alimentares podem modular os marcadores de danos oxidativos (47, 48) e reduzir o risco de recidiva do câncer (5).

Nesse sentido, Thomson et al (48) avaliaram o efeito de uma dieta restrita em gorduras e rica em frutas e verduras sobre o estresse oxidativo de mulheres previamente tratadas por câncer de mama. Durante o período de doze meses de intervenção, 179 mulheres participantes do estudo foram estimuladas a consumir, diariamente, 5 porções de verduras, 3 porções de frutas, 30 gramas de fibras e entre 15 a 20% da energia total da dieta a partir de gorduras. O consumo alimentar e os marcadores de estresse oxidativo (8-hidroxideoxiguanosina e 8-epi-prostaglandina F2 α) foram avaliados em dois momentos: antes e após um ano de intervenção. Os resultados do estudo evidenciaram uma redução no consumo alimentar de gorduras e um aumento na ingestão de β -caroteno, vitamina C e vitamina E, sendo que a vitamina E apresentou associação negativa com o dano oxidativo.

Em outro trabalho, Pierce e colaboradores (47) avaliaram o efeito de uma dieta rica em micronutrientes nas concentrações plasmáticas de carotenóides de mulheres sobreviventes ao câncer de mama. Durante doze meses, 2.970 mulheres foram incentivadas, através de intervenções realizadas por telefone, a consumir uma dieta rica em fibras, vegetais e frutas e com baixo teor em gordura, com o objetivo de melhorar o aporte de micronutrientes e melhorar o prognóstico da doença. O consumo alimentar foi avaliado através de quatro recordatórios alimentares de 24 horas e os resultados foram correlacionados com exames bioquímicos. O estudo evidenciou um aumento significativo no consumo de vegetais, frutas e fibras após doze meses, como também um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de β -caroteno (+ 87%), α - caroteno (+ 223%), luteína (+ 29%) e licopeno (+ 17%). Segundo os autores, estes resultados evidenciam que mulheres com câncer de mama estão dispostas a alterar seu padrão dietético após o diagnóstico da doença. Sendo assim, propostas de intervenção nutricional parecem representar uma estratégia plausível a ser realizada com pacientes acometidas ou previamente tratadas por câncer de mama, podendo acarretar diversos benefícios para estas pacientes, tais como aumento nas defesas

antioxidantes, menores chances de recidiva da doença e aumento no tempo de sobrevivência (30, 47).

Considerações finais

Embora a literatura contemple algumas evidências a respeito do efeito da alimentação sobre o estresse oxidativo de mulheres com neoplasia mamária, ainda existem muitas questões e controvérsias a serem esclarecidas sobre estes determinantes. Os resultados conflituosos encontrados nas pesquisas que investigam a relação da alimentação com câncer podem ser justificados pela dificuldade de mensuração exata do consumo alimentar como também devido ao fato de que se trata de uma doença de etiologia multifatorial.

Entretanto, de um modo geral, os dados relatados, neste estudo, demonstram que o estado nutricional pode interferir, pelo menos em parte, tanto na etiologia do câncer de mama, quanto na recorrência da doença entre indivíduos sobreviventes. Ademais, verificou-se que fatores dietéticos também podem exercer efeito, diretamente, no estado de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama, podendo representar fatores de risco ou de proteção para a doença.

As informações reunidas neste trabalho, portanto, contribuem para um melhor entendimento sobre a influência da dieta e do estresse oxidativo em relação ao câncer de mama e podem ser utilizadas como subsídio para a elaboração de programas de educação nutricional e/ou políticas de saúde direcionados à população feminina.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de estudos a Rockenbach G. Agradecem também ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio ao presente estudo.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
2. Meister K, Morgan J. Risk factors for breast cancer: a report by the American Council on Science and Health, 2000.
3. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S, Garramone S, Crisci R. Diet and cancer. *Acta Biomed.* 2006; 77:118-123.
4. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J.* 2004; 3:1-21.
5. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol.* 2002; 20(15):3302-3316.
6. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Nutrition and breast cancer. *Breast.* 2003; 12:412-416.
7. Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med.* 1996; 74:297-312.
8. Zhang S, Hunter DJ, Forman, MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz, GA et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:547-556.
9. Saxe GA, Rock CL, Wicha MS, Schottenfeld D. Diet and risk for breast cancer recurrence and survival. *Breast Cancer Res Treat.* 1999; 53: 241-253.
10. Willet WC. Diet and breast cancer. *J Intern Med.* 2001; 249: 395-411.
11. Nissen SB, Tjonneland A, Stripp C, Olsen A, Christensen J, Overvad K. Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2003; 14: 695-704.
12. OMS- Organização Mundial Da Saúde. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO; 2002.
13. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington, DC: AICR; 2007.
14. Thomson CA, Flatt SW, Rock CL, Rittenbaugh C, Newman V, Pierce JP. Increased fruit, vegetable and fiber intake and lower fat intake reported among women previously treated for invasive breast cancer. *J Am Diet Assoc.* 2002; 102: 801-808.
15. Patterson RE, Neuhouser ML, Hedderson MM, Schwartz SM, Standish LJ, Bowen DJ. Changes in diet, physical activity, and supplement use among adults diagnosed with cancer. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103: 323-328.

16. Jain M, Miller AB, To T. Premorbid diet and prognosis of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86(18):1390-1397.
17. McEgliston AJ, Largent J, Ziogas A, Peel D, Anton-Culver H. Dietary fat, fiber, vegetable and micronutrient are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer. *Nutr Cancer.* 2006; 55(2):132-140.
18. Garófalo A, Avesani CM, Camargo KG, Barros ME, Silva, SRJ, Taddei JAAC, et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Revista de Nutrição.* 2004; 17(4):491-505.
19. Welsch CW. Review of the effects of dietary fat on experimental mammary gland tumorigenesis: role of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 1995; 18(4):757-773.
20. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin LJ. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer.* 2003; 89:672-1685.
21. Holm LE, Nordevang E, Hjalmar ML, Lidbrink E, Caller E, Nilsson B. Treatment failure and dietary habits in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85:32-36.
22. Zhang S, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Potter JD. Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat: The Iowa Women's Health Study. *Cancer.* 1995; 76:275-283.
23. Hebert JR, Hurley TG, Ma Y. The effect of dietary exposures on recurrence and mortality in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 51:17-28.
24. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, Winters B, Dwyer JT, Blackburn G. Breast cancer: Weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 766-775.
25. Dumitrescu RG, Cotarla I. Underestimating breast cancer risk – where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med.* 2005; 9:208-221.
26. Di Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FGK, Fausto MA, Belló-Klein A. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutr Hosp.* 2007; 22:565-72.
27. Djuric Z, Depper JB, Uhley V, Smith D, Lababidi S, Martino, S, et al. Oxidative DNA damage levels in blood from women at high risk for breast cancer are associated with dietary intakes of meats, vegetables, and fruits. *J Am Diet Assoc.* 1998; 98:524-528.
28. Associação Americana do Câncer. *Cancer Facts and Figures 2007-2008.* Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2007.
29. Freudenheim JL, Bonner M, Krishnan S, Ambrosone CB, Graham S, Mccann SE, et al. Diet and alcohol consumption in relation to p53 mutations in breast tumors. *Carcinogenesis.* 2004; 25(6):931- 939.

30. Brown J, Byers T, Thimpson K, Eldridge B, Doyle C, Williams AM. Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. *CA Cancer J Clin.* 2001; 51:153-181.
31. Key TJ, Schatzkin A, Willet WC, Allen NE, Spencer, EA, Travis RC. Diet, nutrition and prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004; 7:187–200.
32. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2001; 91(3):421-430.
33. Goodwin PJ, Boyd NF. Body size and breast cancer prognosis: A critical review of the evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 1990; 16:205–214.
34. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2004; 266: 37-56.
35. Schwartz GF, Schwarting R, Rabindranauth P, Finkel GC. Clinical applications of serum and tissue markers in malignant disease: breast cancer as the paradigm. *Clin Chem.* 1993; 39(11):2404-2412.
36. Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clin Biochem.* 1999; 32:131-136.
37. Yeh CC, Hou MF, Tsai SM, Lin SK, Hsiao JK, Huang JC, et al. Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. *Clin Chim Acta.* 2005; 361:104-111.
38. Sener ED, Gonenc A, Akinci M, Torun M. Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct.* 2007; 25(4): 377-382.
39. Tas F, Hansel H, Belse A, Ilvan S, Argon A, Camlica H, Topuz E. Oxidative stress in breast cancer. *Med Oncol.* 2005; 22:11-15.
40. Gerber M, Richardson S, Crastes PP. Relationship between vitamin E and polyunsaturated fatty acids in breast cancer: nutrition and metabolic aspects. *Cancer.* 1989; 64:2347-2353.
41. Seven A, Erbil Y, Seven R. Breast cancer and benign breast disease patients evaluated in relation to oxidative stress. *Cancer Biochem Biophys.* 1998; 16:333-345.
42. Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther.* 2004; 3(4): 333-341.
43. Conklin KA. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact in chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther.* 2004; 3(4):294-300.
44. Look MP, Musch E. Lipid peroxides in the polychemotherapy of cancer patients. *Chemotherapy.* 1994; 40(1):8-15.
45. Dürken M, Herrmring C, Finckh B, Nagel S, Nielsen S, Fischer R, et al. Impaired plasma antioxidative defense and increased nontransferrin-bound iron during highdose

- chemotherapy and radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28:887-894.
46. Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E, Beehler G, Moysich KB. Diet and Breast Cancer: A Review of the Prospective Observational Studies. *American Cancer Society.* 2007; 109 (12) Supplement to Cancer.
47. Pierce JP, Newman VA, Flatt SW, Faerber S, Rock CL, Natarajan L, et al. Telephone counseling intervention increases intakes of micronutrient-and phytochemical-rich vegetables, fruit and fiber in breast cancer survivors. *J Nutr.* 2004; 134:452-458.
48. Thomson CA, Giuliano AR, Shaw JW, Rock CL, Ritenbaugh CK, Hakim IA, et al. Diet and biomarkers of oxidative damage in women previously treated for breast cancer. *Nutr Cancer.* 2005; 51: 146-154.
49. Vieira FGK. Características sócio-demográficas, reprodutivas, clínicas, nutricionais e de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama [dissertação]. Florianópolis:Universidade Federal de Santa Catarina; 2008.

2.5 Aspectos terapêuticos no câncer de mama

O tratamento do câncer pode envolver várias modalidades terapêuticas diferentes, tais como cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, quimioterapia e terapia biológica (BRASIL, 2004b; ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO CÂNCER, 2007).

O procedimento cirúrgico no câncer de mama pode ser adotado com duas finalidades principais: remoção da lesão na mama ou avaliação do estágio da doença (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO CÂNCER, 2007). A indicação de diferentes tipos de cirurgia depende do estadiamento clínico e do tipo histológico, podendo esta ser conservadora, fazendo-se a ressecção de um segmento da mama (ressecção parcial da mama), como, por exemplo, setorectomia, tumorectomia e quadrantectomia, com retirada dos gânglios axilares ou linfonodo sentinela, ou não-conservadora (mastectomia radical da mama). A cirurgia conservadora preenche os pré-requisitos que norteiam o tratamento cirúrgico do câncer de mama, que são: máximo controle loco-regional, estadiamento, prognóstico semelhante com menor morbidade e mutilação. Cirurgias não conservadoras da mama, seguidas ou não de reconstrução mamária, são indicadas quando é impossível assegurar a obtenção de margens livres, em função da extensão ou multicentricidade do tumor. Os procedimentos cirúrgicos de mama podem ser seguidos pelo tratamento com radioterapia complementar (BRASIL, 2004b).

A radioterapia desempenha um papel fundamental no controle do câncer de mama. Estima-se que pelo menos 60% das pacientes são tratadas com radioterapia curativa ou paliativa durante o curso da doença (SALVAJOLI e SANTOS, 2002). O objetivo principal da radioterapia é destruir as células remanescentes após a cirurgia ou reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. Após cirurgias conservadoras, a radioterapia pode ser aplicada em toda a mama da paciente, independente do tipo histológico, idade, tratamento de quimioterapia ou hormonioterapia ou mesmo com as margens cirúrgicas livres de comprometimento neoplásico. O reforço da dose no leito tumoral (*boost*) está indicado nas pacientes com carcinoma ductal infiltrante, principalmente naquelas com idade inferior a 50 anos. Os casos de carcinoma ductal *in situ*, quando tratados por meio da cirurgia conservadora, devem ser submetidos à radioterapia adjuvante em toda a mama. A utilização de quimioterapia com antracíclicos no período após as cirurgias radicais ou conservadoras protela o início da radioterapia para o término da terapêutica sistêmica, não devendo ser este período superior a seis meses desde a realização da cirurgia (BRASIL, 2004b).

A hormonioterapia é uma estratégia de tratamento utilizada em mulheres com câncer de mama que apresentam receptores hormonais positivos, com a finalidade de bloquear os

efeitos do estrogênio no desenvolvimento de células tumorais. A droga mais utilizada neste tipo de tratamento é o Tamoxifeno, o qual geralmente é indicado por um período de cinco anos. Estudos têm demonstrado que o tratamento com Tamoxifeno por cinco anos pode reduzir em 41% a recorrência e em 33% a mortalidade por câncer de mama. Outras opções de tratamento, à base de hormonioterapia, são os inibidores da aromatase que podem ser indicados tanto em pacientes em estágio inicial como naquelas com doença avançada. Os inibidores da aromatase mais utilizados em pacientes com neoplasia mamária são o anastrozol, letrozol e exemestano, os quais atuam como bloqueadores da enzima aromatase, que é a enzima responsável pela produção de pequenas quantidades de estrogênio em mulheres pós-menopausadas. Entretanto, os inibidores da aromatase não são considerados efetivos no tratamento de mulheres em pré-menopausa, pois estas drogas não conseguem impedir a produção de estrogênio pelo ovário (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO CÂNCER, 2007).

A quimioterapia pode ser indicada ao paciente como forma de tratamento inicial antes do procedimento cirúrgico (quimioterapia neoadjuvante), com o intuito de diminuir o tumor primário ou possibilitar menor mutilação do órgão no tratamento cirúrgico. Além disso, a quimioterapia pode ser realizada após a remoção do tumor (terapia adjuvante), com a proposta de aumentar as chances de cura e a sobrevivência de pacientes. Estudos têm evidenciado que a utilização da combinação de drogas é mais eficaz do que apenas uma droga no tratamento de mulheres com câncer de mama. As drogas antineoplásicas mais comumente utilizadas são ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil, taxanos (paclitaxel, docetaxel), epirrubicina e doxorubicina, sendo que os esquemas quimioterápicos mais evidenciados em tratamentos de pacientes com câncer de mama são o CMF (ciclofosfamida + metotrexate + 5-fluorouracil), FAC (ciclofosfamida + antracíclicos + 5-fluorouracil), FEC (5-fluorouracil + epirrubicina + ciclofosfamida) e AC (antracíclicos + ciclofosfamida) e AC+ T (antracíclicos + ciclofosfamida + taxanos). O protocolo de escolha das drogas utilizadas no tratamento neoplásico depende de diversos fatores, dentre os quais se destacam tamanho do tumor, presença de comprometimento de linfonodos regionais e positividade de receptores de estrógeno e progesterona (PEREZ e MUSS, 2005; ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO CÂNCER, 2007).

A terapia biológica, também denominada imunoterapia ou terapia com anticorpo monoclonal, por sua vez, tem como alvo o receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 2 (HER-2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*), um receptor de tirosina-quinase de superfície celular que está superexpresso em 15% a 30% dos casos de câncer de mama

(ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO CÂNCER, 2007). A superexpressão de HER-2 está associada com pior prognóstico da doença, menor sobrevida e maiores chances de recidiva da doença (JOHNSON-THOMPSON e GUTHRIE, 2000). Nesse sentido, a terapia com anticorpo monoclonal é indicada para pacientes com superexpressão HER-2 no tumor mamário (PEGRAM et al, 2004). A imunoterapia caracteriza-se como uma terapia alvo-dirigida (DOWSETT et al, 2000), direcionada às mulheres com tumores de mama agressivos ou metastáticos. Nesta terapia, utiliza-se o anticorpo monoclonal específico trastuzumab, comercializado sob a marca Herceptin® (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO CÂNCER, 2007).

Cabe destacar, aqui, um ponto extremamente importante a ser monitorado durante o tratamento de pacientes com câncer, que é o comprometimento nutricional, o qual pode estar relacionado a um maior risco de mortalidade e menor resposta ao tratamento de pacientes com neoplasias. Conforme Trintin (2003), o tratamento antineoplásico pode estar associado a alterações no estado nutricional de pacientes com câncer, uma vez que pode desencadear modificações no peso e na composição corporal, alterações no consumo alimentar e desenvolvimento de aversões alimentares, impactando na qualidade de vida. Portanto, o acompanhamento nutricional de pacientes oncológicos deve ser priorizado, objetivando proporcionar o controle de sistemas específicos (anorexia, náusea crônica, astenia, fadiga, entre outros), aumentar a capacidade funcional, melhorar a tolerância ao tratamento e prolongar a expectativa de vida destes pacientes (CABRAL e CORREIA, 2004).

CAPÍTULO III
MÉTODO GERAL

3 MÉTODO GERAL

3.1 Caracterização do estudo

Este trabalho se caracterizou como um ensaio clínico não randomizado, realizado na Maternidade Carmela Dutra, localizada no município de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, no período compreendido entre outubro de 2006 e junho de 2008.

A fim de satisfazer os propósitos do estudo, foram avaliados dados clínicos, antropométricos, sociodemográficos, de consumo alimentar e estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama em duas etapas, a saber: a) Etapa Basal, realizada no momento em que foi diagnosticado e confirmado o câncer de mama, antes do tratamento antineoplásico (cirúrgico, radioterápico e/ou quimioterápico); b) Etapa Pós-Tratamento, que foi executada após o término do tratamento antineoplásico.

Para inclusão na Etapa Basal do estudo, somente foram selecionadas pacientes com confirmação de câncer de mama por meio de exame anatomopatológico e residentes no estado de Santa Catarina. Foram excluídas mulheres que, nesta etapa, apresentaram história prévia de câncer e/ou tumores benignos sem suspeita de malignidade, como também aquelas que já haviam iniciado algum tipo de tratamento antineoplásico neoadjuvante. A partir desses critérios, 55 pacientes foram consideradas elegíveis e participaram da Etapa Basal. Destas pacientes, 8 foram excluídas na segunda etapa da pesquisa (Etapa Pós-Tratamento) pelos seguintes motivos: 2 recusaram-se a retornar após o término do tratamento e 6 permaneciam em tratamento radioterápico e/ou quimioterápico após junho de 2008. Além disso, 7 mulheres foram perdidas na Etapa Pós-tratamento, uma vez que não foram localizadas após quatro tentativas por meio de contato telefônico. Sendo assim, a amostra final totalizou 40 pacientes avaliadas nas duas etapas propostas neste estudo.

Vale destacar que nas duas etapas da pesquisa, os dados foram coletados de acordo com o mesmo protocolo e com instrumentos idênticos e previamente testados. Além disso, a aplicação de todos os questionários, a avaliação antropométrica e as análises bioquímicas foram realizadas por profissionais e estudantes da área de nutrição devidamente treinados. Tal característica aumenta a confiabilidade da pesquisa e possibilita a comparação dos dados observados nas duas avaliações de consumo alimentar, estado nutricional e estresse oxidativo da população estudada.

3.2 Procedimentos éticos da pesquisa

O projeto de pesquisa esteve de acordo com os princípios éticos e foi aprovado pelo Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (protocolo número 099/08) (ANEXOS A e B).

As mulheres com câncer de mama foram convidadas a participar do estudo sem qualquer constrangimento e, mediante aceitação voluntária, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), segundo resolução do Conselho Nacional de Saúde, nº 196, de 10 de outubro de 1996 (CNS, 1996), realizando-se após a entrevista em cada etapa da pesquisa (APÊNDICE A).

3.3 Instrumentos e técnicas de coletas de dados

3.3.1 Questionário sociodemográfico, clínico e antropométrico

Para obtenção dos dados sociodemográficos e clínicos, foi aplicado, por meio de entrevista, um questionário adaptado do estudo realizado por Di Pietro et al (2007), o qual continha informações de identificação e de história clínica, questões sociodemográficas, reprodutivas e antropométricas (APÊNDICE B).

Para a aferição do peso e da estatura corporal, foi utilizada balança mecânica com régua antropométrica da marca Filizola[®] (Indústria Filizola S/A, São Paulo, Brasil), com capacidade de 150 kg e graduação de 100 g. Para a obtenção destas medidas, as pacientes estiveram descalças ou com meias finas e vestindo poucas roupas, possibilitando que o posicionamento do corpo fosse observado; permaneceram em pé sobre a plataforma, com os pés unidos, com o peso igualmente distribuído em ambos os pés, os braços pendentes ao lado do corpo, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a escala de medida; a cabeça foi posicionada de modo que a linha da visão ficasse perpendicular ao corpo (OMS, 1995), de acordo com plano horizontal de Frankfort (FRISANCHO, 1984); a paciente foi orientada a inspirar profundamente e a manter-se nesta posição, quando a régua móvel foi então trazida até o ponto mais alto da cabeça com pressão suficiente para comprimir o cabelo (OMS, 1995). As medidas de peso e estatura foram utilizadas para o cálculo de IMC (do Índice de Massa Corporal), onde o peso expresso em quilogramas (kg) é dividido pela estatura ao quadrado, em metros (m). O IMC foi utilizado

como indicador do estado nutricional, utilizando-se, como parâmetro, a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1998).

O estadiamento clínico da doença foi avaliado a partir do resultado do exame anatomopatológico, com base na classificação de tumores malignos (TNM), proposta pela União Internacional Contra o Câncer (BRASIL, 2004a).

3.3.2 Questionário de avaliação clínico-nutricional após tratamento

Na segunda etapa da pesquisa, foram coletados dados sobre o tratamento antineoplásico ao qual as pacientes foram submetidas no período compreendido entre as duas avaliações. O questionário contemplou informações sobre tipo e duração do tratamento, bem como dados sobre alterações relacionadas à alimentação durante o período de tratamento (APÊNDICE C).

3.3.3 Questionário de Frequência Alimentar

Para a obtenção dos dados sobre o consumo alimentar habitual, utilizou-se um questionário de frequência alimentar (QFA), com coleta dos mesmos de forma retrospectiva, referente ao consumo do ano precedente. De acordo com a literatura, o QFA é o método dietético dominante nos estudos que relacionam a dieta com doenças crônicas não-transmissíveis (WILLET, 1998; CADE et al, 2002) e permite avaliar e classificar grupos populacionais de acordo com seu consumo alimentar habitual (WILLET, 1998; COLUCCI et al, 2004), o que justifica a escolha deste instrumento de avaliação dietética na presente pesquisa.

A fim de coletar dados de consumo mais próximos da realidade da população de estudo, utilizou-se um questionário de frequência alimentar previamente validado por Sichieri e Everhart (1998), desenvolvido no Rio de Janeiro para uma população adulta. Adicionalmente, para satisfazer os propósitos desta pesquisa, foram realizadas duas adaptações importantes a partir do questionário original de Sichieri e Everhardt (1998): inclusão de alguns alimentos regionais e substituição dos tamanhos de porções pré-estabelecidas por um espaço adicional a cada alimento, para que a entrevistada pudesse descrever o tamanho da porção usualmente consumida. Os alimentos incluídos no QFA adaptado para esta pesquisa (não constantes no QFA original) foram cereais matinais,

chimarrão, banha de porco, nata, caqui, kiwi, morango, óleo vegetal (todos os tipos), oleaginosas, mel, geléias, suco artificial e chá (APÊNDICE D). A inclusão destes alimentos regionais teve por base o estudo prévio realizado por Medeiros (2004), no qual também foi avaliado o consumo alimentar habitual de mulheres catarinenses com neoplasia mamária.

Para auxiliar as pacientes na identificação e relato das porções consumidas, utilizou-se um registro fotográfico para inquéritos dietéticos (ZABOTTO, 1996) e utensílios domésticos de vários tamanhos (pratos, copos, xícaras e talheres).

Em seguida, foram realizadas as conversões das quantidades de alimentos relatadas pelas entrevistadas em medidas caseiras para seus respectivos pesos e volumes (gramas (g) ou mililitros (mL)) com base nas tabelas de Pinheiro et al (2004) e Ben (2007). Além disso, as conversões das medidas caseiras (g ou mL) das frutas, bolinho de padaria, banha de porco, nata e chimarrão foram obtidas pela avaliação das medidas de volume e pesagens, através da técnica descrita por Griswold (1972), no Laboratório de Técnica Dietética da Universidade Federal de Santa Catarina.

Os dados obtidos do QFA foram utilizados para determinar o consumo alimentar habitual da seguinte forma: primeiramente, as frequências de consumo (mais de 3 vezes por dia; de 2 a 3 vezes por dia; 1 vez por dia; 5 a 6 vezes por semana; 2 a 4 vezes por semana; 1 vez por semana; 1 a 3 vezes por mês; nunca ou quase nunca) foram transformadas em frequências diárias. Desta forma, três vezes por mês foi transformada em 0,1 ($3 \div 30 = 0,1$) e, assim sucessivamente. Foi utilizada a média do intervalo de frequência de forma que duas a quatro vezes por semana foi transformado em $3/7$ ($3 \div 7$), conforme realizado por Sichieri e Everhardt (1998) no estudo de validação. Em seguida, as frequências diárias foram multiplicadas pelas quantidades em gramas ou mililitros dos alimentos.

Os alimentos sazonais, tais como as frutas e verduras, tiveram suas estimativas de consumo diário calculadas, considerando-se o período da safra. Para este cálculo, primeiramente, a frequência de consumo relatada foi transformada em frequência diária durante o período de safra do produto. Em seguida, o resultado obtido foi multiplicado pelo resultado da divisão entre o número de dias do período da safra e o número de dias do ano e, finalmente, este foi multiplicado pela quantidade dos alimentos em gramas e/ou mililitros. O período de safra das frutas e verduras foi calculado de acordo com a tabela de safra da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo (ANEXO C).

Posteriormente, as quantidades obtidas de todos os alimentos do QFA foram classificadas de acordo com os oito grupos alimentares que compõem o Guia Alimentar para a População Brasileira: cereais, tubérculos e raízes; carnes e ovos; leites e derivados; frutas;

leguminosas; verduras e legumes; óleos e gorduras; açúcares e doces (BRASIL, 2006). A quantidade em mililitros de bebidas com e sem teor alcoólico que não estavam incluídas nos grupos do Guia Alimentar foram também obtidas. Além disso, para a análise de dados sobre o consumo de alimentos mais específicos, foram criados subgrupos a partir dos oito grupos alimentares que compõem o Guia Alimentar, tais como cereais de pastelaria, carnes vermelhas, peixes, aves, carnes processadas, carnes gordas, carnes magras, leites e derivados ricos em gordura, leites e derivados magros, frutas ricas em vitamina C, frutas ricas em carotenóides, verduras crucíferas, verduras ricas em carotenóides, gorduras de origem vegetal e gorduras de origem animal. Os alimentos incluídos em cada grupo e subgrupo alimentar encontram-se descritos no APÊNDICE E.

3.3.4 Avaliação Bioquímica

O estresse oxidativo foi determinado a partir da concentração da capacidade antioxidante sérica, de glutathiona reduzida eritrocitária, da peroxidação lipídica plasmática, de hidroperóxidos lipídicos plasmáticos e da oxidação protéica plasmática.

Foram coletadas amostras sanguíneas (15 mL) das mulheres nas duas etapas, através de punção da veia intermédia do braço, por um profissional da área da enfermagem da Maternidade Carmela Dutra. As amostras de sangue foram armazenadas, inicialmente, em dois tipos de tubos: um com separador de soro (soro gel), para determinação da concentração de antioxidantes séricos, e outro contendo solução anticoagulante (EDTA- ácido etileno-diaminoacético) para determinação das demais análises de interesse. Todos os tubos foram identificados com as iniciais e os códigos de cada paciente. Em seguida, as amostras foram transportadas em recipiente térmico, com gelo, até o Laboratório de Pesquisa de Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose da Universidade Federal de Santa Catarina, onde foi realizado o preparo das amostras para posterior análise do estado de estresse oxidativo. Primeiramente, foi reservado, em extrato ácido, uma alíquota do sangue coletado no tubo com EDTA. Em seguida, para obtenção do soro e do plasma, o sangue coletado nos tubos com soro gel e com EDTA, respectivamente, foram centrifugados a 1000 x g por 10 min. Após a centrifugação, foram preparadas alíquotas de amostras de soro e plasma, em tubo criogênico, devidamente identificados com os códigos de cada paciente. As análises de peroxidação lipídica plasmática e hidroperóxidos lipídicos plasmáticos foram realizadas imediatamente após o preparo das amostras. O período máximo entre a coleta sanguínea e a análise dos parâmetros de interesse, para manutenção da estabilidade das amostras, foi padronizado de

acordo com o observado por Firuzi et al (2006). Todas as análises foram realizadas em duplicata.

Preparo do extrato ácido: Após a coleta do sangue com EDTA, foram transferidos para tubos tipo Eppendorf, 300 µL de sangue e 300 µL de água deionizada gelada, agitando posteriormente, em agitador tipo vortex e deixando em repouso no gelo por 10 minutos. Após, foram adicionados 150 µL de ácido tricloroacético (TCA) 20%, agitando novamente e centrifugando 12000 x g, a 4° C, por 10 min. O sobrenadante límpido foi acondicionado em tubo criogênico, armazenado em freezer para posterior utilização nas análises de glutathiona reduzida (GSH).

3.3.4.1 Capacidade antioxidante sérica

A capacidade antioxidante do soro foi determinada através do potencial antioxidante do redutor férrico (FRAP – “*ferric reducing antioxidant potential*”). Neste ensaio, os antioxidantes presentes no soro são avaliados como redutores do Fe^{+3} a Fe^{+2} , o qual é quelado pela 2,4,6-Tri(2-pyridil)-s-triazina (TPTZ) para formar o complexo Fe^{+2} -TPTZ com absorção máxima em 593 nm (BENZIE e STRAIN, 1996). Dez microlitros de plasma foram misturados a 1 mL de reagente de trabalho ($FeCl_3$) 1,7 mM, preparado em acetato de sódio 300 mM, pH 3,6 e TPTZ 0,8 mM, preparado em ácido clorídrico (HCl) 40 mM. As amostras foram incubadas por 15 minutos a 37° C e, posteriormente, a absorbância foi lida em 593 nm contra o branco da reação (apenas reagente de trabalho). A capacidade antioxidante, expressa em equivalentes de trolox (Eq trolox), foi calculada utilizando-se a equação da reta com os valores da concentração e da absorbância da curva-padrão, preparada com diferentes concentrações de trolox, um análogo hidrossolúvel da vitamina E, através da fórmula:

$$\text{Capacidade antioxidante } (\mu\text{M Eq trolox}) = \text{Abs}_{\text{amostra}} - a / b$$

3.3.4.2 Glutathiona Reduzida

A glutathiona reduzida (GSH) foi determinada a partir da alíquota reservada em extrato ácido, através do método proposto por Beutler et al (1963). A adição de 50 µL de ácido 3-ditionitrobenzóico 10 mM (DTNB), em tubos contendo 800 µL de tampão fosfato 0,2 M e 50 µL da amostra, permitiu, após cerca de 3 minutos, a obtenção máxima de formação do

ânion tiolato (TNB) de cor amarela, de absorvância máxíma em 412 nanômetros (nm). O branco foi preparado, substituindo o extrato ácido por água deionizada.

A concentração de GSH ($\mu\text{mol/L}$) foi calculada, utilizando-se a equação da reta com os valores da concentração e da absorvância da curva-padrão, preparada com diferentes concentrações de GSH (Sigma-Aldrich, St Louis – EUA), através da fórmula:

$$\text{GSH } (\mu\text{mol/L}) = \text{Abs}_{\text{amostra}} - a / b$$

O resultado final foi multiplicado pelo fator de diluição (2,5) durante o procedimento de obtenção do extrato ácido.

3.3.4.3 Peroxidação lipídica plasmática

A peroxidação lipídica plasmática foi determinada através da detecção dos derivados dos produtos de oxidação, substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBA), destacando-se o malondialdeído (MDA), de acordo com o método descrito, previamente, por Esterbauer e Cheeseman (1990). A técnica se baseia na reação de uma molécula de MDA, um produto da peroxidação lipídica, com duas moléculas de TBA, resultando na eliminação de duas moléculas de água e a formação de um pigmento rosa. Alíquotas de 250 μL de amostra foram misturadas com 0,5 mL de ácido tricloroacético (TCA) 20% em HCl 0,5 N e com 50 μL de butil hidroxitolueno (BHT) 10 mM. TBA 1% (0,5 mL) foi adicionado e a mistura foi incubada a 100°C em banho-maria por 1 hora. Após, foi realizado resfriamento em água, com gelo, e em seguida foi adicionado 2,5 mL de butanol. Os tubos foram agitados em agitador tipo vortex por 30 segundos. Em seguida os tubos foram centrifugados a 1000 x g por 5 minutos. A absorvância do sobrenadante foi determinada em 532 nm, acertando-se o zero do espectrofotômetro com o branco da reação. Para o branco, a amostra foi substituída por água deionizada. A concentração de TBARS ($\mu\text{mol/L}$) foi calculada, utilizando-se a equação da reta com os valores da concentração e da absorvância da curva-padrão, preparada com diferentes concentrações de 1,1,3,3-tetramethoxypropano (TMP), através da fórmula:

$$\text{TBARS } (\mu\text{mol/L}) = \text{Abs}_{\text{amostra}} - a / b$$

3.3.4.4 Hidroperóxidos lipídicos plasmáticos

Os hidroperóxidos lipídicos presentes no plasma foram determinados pelo método da oxidação do ferro com alaranjado de xilenol (FOX – do inglês, Fe^{+3} *xylenol orange*), conforme descrito por Jiang et al (1992). O princípio do método se baseia na rápida oxidação

do Fe^{+2} a Fe^{+3} em meio ácido, mediada pelos peróxidos lipídicos. O Fe^{+3} , na presença de alaranjado de xilenol, forma um complexo (Fe^{+3} -alaranjado de xilenol) que é quantificado espectrofotometricamente em 560 nm. Alíquotas de 130 μL de plasma foram misturadas com 20 μL de metanol ou 20 μL de trifenilfosfina (TPP) 20 mM em tubos tipo Eppendorf. Os tubos foram agitados em agitador tipo vortex e mantidos em temperatura ambiente, no escuro, por 30 minutos. A cada 10 minutos, os tubos foram agitados em agitador tipo vortex. Após este período, 1,4 mL de reagente de trabalho FOX, contendo alaranjado de xilenol 1 mM e sulfato de ferro e amônio 2,5 mM preparados em ácido sulfúrico (H_2SO_4) 250 mM e BHT 4,4 mM preparado em metanol, foram adicionados aos tubos, agitados em vortex e, novamente, mantidos em temperatura ambiente, no escuro, por 60 min. A cada 10 min, os tubos foram agitados em agitador tipo vortex. Em seguida, a mistura foi centrifugada a 16000 x g por 10 min e a absorbância foi lida em 560 nm contra um branco de água. Os brancos foram preparados, substituindo a trifenilfosfina (TPP) 20 mM por metanol grau HPLC.

A concentração de hidroperóxidos lipídicos ($\mu\text{mol/L}$) foi calculada, utilizando-se a equação da reta com os valores da concentração e da absorbância da curva-padrão, preparada com diferentes concentrações de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e da diferença entre as absorbâncias das amostras tratadas com metanol (branco) e das amostras tratadas com TPP através da fórmula:

$$\text{Hidroperóxidos lipídicos } (\mu\text{mol/L}) = \Delta - a / b$$

$$\text{Onde } \Delta = \text{Abs}_{\text{branco}} - \text{Abs}_{\text{amostra}}$$

3.3.4.5 Oxidação protéica plasmática

O conteúdo de proteínas modificadas oxidativamente (carboniladas) foi determinado, espectrofotometricamente, pela formação de derivados proteínas-hidrazonas, usando a 2,4-dinitrofenilhidrazina, conforme protocolo padrão descrito por Levine et al (1990). Alíquotas de 100 μL de plasma foram misturadas a 600 μL de DNPH 10 mM e 600 μL de ácido clorídrico (HCL) 0,2 N em tubos tipo Eppendorf. Os tubos, inicialmente, foram agitados em vortex e, em seguida, mantidos em temperatura ambiente no escuro por 60 min. Durante este período, os tubos foram, novamente, agitados em vortex a cada 10 min. Após, 600 μL de TCA 20% foram adicionados aos tubos, agitados em vortex e novamente mantidos em temperatura ambiente no escuro por 10 min. Em seguida, a mistura foi centrifugada a 11000 x g por 5 min a 4° C. O sobrenadante foi descartado e o precipitado (“pellet”) lavado três vezes com 800 μL de etanol-acetato de etila (1:1). Entre cada lavada, os tubos foram incubados por 10 min à

temperatura ambiente e, posteriormente, centrifugados a 15000 x g por 5 min a 4°C. Após a última centrifugação, foram adicionados 900µL de guanidina 6,0 M, preparada em KH₂PO₄ 20 mM, ao “pellet” e incubado em banho-maria a 37°C, por 60 min, sob agitação contínua. Depois deste período de incubação, os tubos foram centrifugados a 15000 x g por 10 min a 4°C e a absorbância foi lida em 360 nm para zerar o espectrofotômetro. Os brancos foram preparados, substituindo-se a DNPH por ácido clorídrico (HCl) 2 M.

Para a determinação da quantidade de proteínas totais, os brancos (100 µL) foram diluídos em 900 µL de solução de guanidina 6,0 M (1:9 g/v) e então lidos em 280 nm. A concentração de proteínas totais (mg/L) foi calculada, utilizando-se a equação da reta com os valores da concentração e da absorbância em 280 nm da curva-padrão, preparada com diferentes concentrações de albumina bovina sérica através da fórmula:

$$\text{Proteínas totais (mg/L)} = \text{Abs}_{\text{branco}} - a / b \times 10 \times 1000$$

$$10 = \text{fator de diluição 1:9 g/v}$$

$$1000 = \text{fator de conversão de mL para L}$$

A concentração de proteínas carboniladas foi determinada, utilizando o coeficiente de extinção molar de 22 mM, sendo expressa em nanomol (nmol) por miligrama de proteína conforme a fórmula:

$$\text{Proteína Carbonilada (nmol/mg)} = [(\text{Abs}_{\text{amostra}} - \text{Abs}_{\text{branco}}) / 22000] / [\text{Proteínas totais (mg/L)}]$$

3.4 Apresentação dos dados e análise estatística

Os dados coletados foram organizados em um banco dados, com dupla entrada, para posterior análise estatística, através do software STATA 9.0 (STATA, 2005).

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de *Shapiro-Wilk* (ARMITAGE et al, 2002). Em seguida, as variáveis que apresentaram distribuição normal foram comparadas entre as duas etapas (antes e após o tratamento antineoplásico) pelo teste *t-Student* pareado, enquanto que os dados com distribuição não-paramétrica foram comparados por meio do teste de *Wilcoxon* para dados pareados. Para todos os testes foi utilizado nível de significância de 5%.

Os dados contínuos foram apresentados na forma de mediana, média e desvio padrão e os dados categóricos na forma de frequência absoluta e relativa.

CAPÍTULO IV
ARTIGO ORIGINAL

**CONSUMO ALIMENTAR E ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES
SUL-BRASILEIRAS COM CÂNCER DE MAMA: ANTES E APÓS O
TRATAMENTO**

**Dietary intake and oxidative stress among Brazilian south women with
breast cancer: before and after treatment**

Autor para correspondência:

Professora Patrícia Faria Di Pietro

Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, Cep 88010-970.

Fone (048) 37218014. Fax (048) 37219542. E-mail: fariadipietro@gmail.com

RESUMO

Este ensaio clínico não randomizado investigou as alterações no consumo alimentar e nos marcadores bioquímicos de estresse oxidativo de 40 mulheres submetidas ao tratamento antineoplásico para o câncer de mama. Os dados de consumo alimentar foram obtidos através de um questionário de frequência alimentar. O estresse oxidativo foi determinado a partir da concentração de antioxidantes séricos, glutatona reduzida eritrocitária, concentrações plasmáticas das substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico, hidroperóxidos lipídicos plasmáticos e oxidação protéica plasmática (carbonilas). Os resultados do estudo demonstraram um aumento significativo ($p < 0,05$) no consumo alimentar dos grupos de carnes e ovos, leites e derivados, frutas, leguminosas, óleos e gorduras, como também dos subgrupos carnes vermelhas, leites e derivados ricos em gordura, frutas ricas em vitamina C e gorduras de origem vegetal na etapa pós-tratamento. A avaliação antropométrica indicou aumento significativo ($p < 0,005$) no peso corporal e no Índice de Massa Corporal. Quanto aos marcadores bioquímicos, constatou-se redução significativa nas concentrações de antioxidantes séricos ($p < 0,0001$) e glutatona reduzida ($p < 0,005$), assim como aumento significativo nas concentrações plasmáticas das substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico ($p < 0,0001$), hidroperóxidos lipídicos plasmáticos ($p < 0,005$) e carbonilas ($p < 0,0001$) após o tratamento. Com base nestes dados, concluiu-se que o tratamento de mulheres com câncer de mama foi relacionado a alterações no consumo alimentar e aumento no peso corporal e no estresse oxidativo.

Palavras-chave: consumo alimentar, estresse oxidativo, tratamento, câncer de mama.

ABSTRACT

This nonrandomized clinical trial was conducted to identify changes in dietary intake and biomarkers of oxidative stress in 40 women treated for breast cancer. Dietary intake data were obtained from a food frequency questionnaire. Oxidative stress level was obtained by determination of serum antioxidant capacity, erythrocyte reduced glutathione, plasma thiobarbituric acid reactive substances, plasma lipid hydroperoxides and plasma protein carbonyl. The results of this study demonstrated a significant increase ($p < 0.05$) in dietary intake of total meat and eggs, total dairy products, total fruit, beans, total oils and fat, red meat, high-fat dairy products, high vitamin C fruits and vegetal oil after treatment. There were significant increase ($p < 0.005$) in body weight and body mass index. Serum antioxidant capacity ($p < 0.0001$) and erythrocyte reduced glutathione (< 0.005) decreased while levels of plasma thiobarbituric acid reactive substances ($p < 0.0001$), lipid hydroperoxides ($p < 0.005$) and protein carbonyl ($p < 0.0001$) increased significantly after treatment. In summary, the treatment among breast cancer patients resulted in significative changes in dietary intake and increased in body weight and oxidative stress.

Key-words: diet, oxidative stress, treatment, breast cancer.

Introdução

O câncer de mama é um dos mais importantes problemas de saúde pública devido ao crescente aumento nas taxas de incidência e mortalidade atribuídas à doença. Entre as mulheres, em nível mundial, o câncer de mama é considerado o tipo de câncer mais freqüente. A cada ano, cerca de 22% dos casos novos de câncer em mulheres são de mama. No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, são esperados 49.400 casos novos de câncer de mama para o ano de 2008, com um risco estimado de 51 casos por 100 mil mulheres. Para Santa Catarina, um estado do sul do Brasil, espera-se 1.610 casos novos de câncer de mama em 2008, com um risco estimado de 52 casos por 100 mil mulheres [1].

Apesar de sua alta incidência, o câncer de mama pode ser considerado de relativo bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente. Na população mundial, a sobrevida média, após cinco anos de diagnóstico do câncer de mama, é de aproximadamente 61% [1].

A neoplasia maligna da mama é uma doença de etiologia multifatorial, associada com fatores genéticos, ambientais, sociodemográficos, comportamentais, psicológicos e hormonais [2, 3, 4]. Dentre os fatores de risco associados ao câncer de mama, destacam-se os nutricionais, que podem ser responsáveis por 30-40% dos casos de doença [5].

Nas últimas décadas, alguns estudos têm avaliado a relação de fatores nutricionais e de estilo de vida com desenvolvimento e/ou progressão do câncer de mama. Tais estudos objetivam esclarecer quais constituintes da dieta podem desempenhar papel protetor ou determinante em relação à doença [5, 6, 7, 8], bem como os mecanismos pelos quais os nutrientes podem estar envolvidos na progressão, recidiva ou mortalidade decorrentes da neoplasia mamária [9, 10, 11]. Adicionalmente, fatores nutricionais podem estar diretamente relacionados com geração de espécies reativas no organismo, desencadeando o estresse oxidativo, originando danos oxidativos celulares e, assim, aumentando o risco da doença [11, 12, 13].

O estresse oxidativo também pode influenciar, pelo menos parcialmente, na progressão clínica da neoplasia de mama e na eficácia do tratamento antineoplásico. Estudos clínicos relatam que, tratamentos à base de quimioterapia e/ou radioterápicos, induzem a apoptose através do aumento de espécies reativas de oxigênio nas células, entretanto, o excesso na produção destas espécies reativas pode danificar também células saudáveis do organismo [14]. Nesse sentido, destaca-se a importância de uma dieta rica em alimentos

antioxidantes, como forma de minimizar os danos oxidativos resultantes do tratamento e reduzir as chances de recidiva da doença [15].

Cabe ressaltar, ainda, que o tratamento antineoplásico pode influenciar no perfil nutricional e nas escolhas alimentares das pacientes. Conforme Trintin [16], o tratamento antineoplásico está associado a alterações no estado nutricional de pacientes com câncer, uma vez que pode desencadear modificações no peso e na composição corporal, alterações no consumo alimentar e desenvolvimento de aversões alimentares, resultando em alterações na qualidade de vida. Além disso, dados encontrados na literatura referem que uma grande parcela das mulheres procura alternativas alimentares mais saudáveis após o diagnóstico da doença como forma de prevenção à recorrência ou ao surgimento de novos tumores [17, 18, 19, 20].

Diante do exposto, o presente trabalho foi realizado com o objetivo de investigar as possíveis alterações no consumo alimentar e nos marcadores de estresse oxidativo decorrentes do tratamento para o câncer de mama.

Método

Caracterização e delineamento do estudo

Este trabalho se caracterizou como um ensaio clínico não randomizado, realizado na Maternidade Carmela Dutra, em Florianópolis, Santa Catarina, na região sul do Brasil, no período de outubro de 2006 a junho de 2008. Foram avaliados dados clínicos, antropométricos, sociodemográficos, de consumo alimentar e estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama, em duas etapas: a) Etapa Basal, realizada no momento em que foi diagnosticado e confirmado o câncer de mama, antes do tratamento antineoplásico (cirúrgico, radioterápico e/ou quimioterápico); b) Etapa Pós-Tratamento, que foi executada após o término do tratamento antineoplásico.

Para inclusão na Etapa Basal do estudo, somente foram selecionadas pacientes com confirmação de câncer de mama por meio de exame anatomopatológico e residentes no estado de Santa Catarina. Foram excluídas mulheres que, nesta etapa, apresentaram história prévia de câncer e/ou tumores benignos sem suspeita de malignidade, como também aquelas que já haviam iniciado algum tipo de tratamento antineoplásico neoadjuvante. A partir desses

critérios, 55 pacientes foram consideradas elegíveis e participaram da Etapa Basal. Destas pacientes, 8 foram excluídas na segunda etapa da pesquisa (Etapa Pós-Tratamento) pelos seguintes motivos: 2 recusaram-se a retornar após o término do tratamento e 6 permaneciam em tratamento radioterápico e/ou quimioterápico após junho de 2008. Além disso, 7 mulheres foram perdidas na Etapa Pós-tratamento, uma vez que não foram localizadas após quatro tentativas por meio de contato telefônico. Sendo assim, a amostra final totalizou 40 pacientes avaliadas nas duas etapas propostas neste estudo.

Todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Além disso, a pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Maternidade Carmela Dutra e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (protocolo número 099/08).

Dados clínicos

Para obtenção dos dados sociodemográficos e clínicos, foi aplicado, por meio de entrevista, um questionário adaptado do estudo realizado por Di Pietro et al [21], o qual continha informações de identificação e de história clínica, questões sociodemográficas e reprodutivas. O estadiamento da doença foi avaliado a partir do resultado do exame anatomopatológico, com base na classificação dos tumores malignos (TNM: Tumor-Nodo-Metástase), proposta pela União Internacional Contra o Câncer [22]. Ademais, na segunda etapa da pesquisa, também foram coletados dados sobre o tipo e a duração do tratamento antineoplásico.

Avaliação antropométrica

Para a aferição do peso e da estatura corporal, foi utilizada balança mecânica com régua antropométrica da marca Filizola® (Indústria Filizola S/A, São Paulo, Brasil), com capacidade de 150 kg e graduação de 100 g. A obtenção das medidas antropométricas foi realizada de acordo com as técnicas preconizadas pela Organização Mundial da Saúde [23]. Os dados de peso e estatura foram utilizados para o cálculo de IMC (Índice de Massa Corporal), o qual indicou a classificação do estado nutricional de cada paciente [24].

Avaliação do consumo alimentar

Os dados sobre o consumo alimentar habitual das pacientes foram obtidos através da aplicação de um questionário de frequência alimentar (QFA) adaptado do QFA validado por Sichieri e Everhart [25]. A aplicação do QFA foi realizada por nutricionistas ou estudantes de nutrição previamente treinados. Para auxiliar as pacientes na identificação e relato das porções consumidas, utilizou-se um registro fotográfico para inquéritos dietéticos [26] e utensílios domésticos de vários tamanhos (pratos, copos, xícaras e talheres). Em seguida, foram realizadas as conversões das quantidades de alimentos relatadas em medidas caseiras para seus respectivos pesos e volumes (gramas (g) ou mililitros (mL)) com base nas tabelas de Pinheiro et al [27] e Ben [28]. Além disso, as conversões das medidas caseiras (g ou mL) das frutas, bolinho de padaria, banha de porco, nata e chimarrão foram obtidas pela avaliação das medidas de volume e pesagens, através da técnica descrita por Griswold [29], no Laboratório de Técnica Dietética da Universidade Federal de Santa Catarina. Os alimentos sazonais, tais como as frutas e verduras, tiveram suas estimativas de consumo diário calculadas considerando-se o período da safra. Posteriormente, as quantidades obtidas de todos os alimentos do QFA foram classificadas de acordo com os oito grupos alimentares que compõem o Guia Alimentar para a População Brasileira: cereais, tubérculos e raízes; carnes e ovos; leites e derivados; frutas; leguminosas; verduras e legumes; óleos e gorduras; açúcares e doces [30]. A quantidade em mililitros de bebidas com e sem teor alcoólico que não estavam incluídas nos grupos do Guia Alimentar foram também obtidas. Além disso, para obtenção de dados sobre o consumo de alimentos mais específicos, foram criados subgrupos a partir dos oito grupos alimentares que compõem o Guia Alimentar, tais como cereais de pastelaria, carnes vermelhas, peixes, aves, carnes processadas, carnes gordas, carnes magras, leites e derivados ricos em gordura, leites e derivados magros, frutas ricas em vitamina C, frutas ricas em carotenóides, verduras crucíferas, verduras ricas em carotenóides, gorduras de origem vegetal e gorduras de origem animal.

Cabe destacar que as mulheres com câncer de mama não receberam nenhum tipo de intervenção e/ou orientação alimentar durante a realização da presente pesquisa.

Análises Bioquímicas

O estresse oxidativo foi determinado a partir da concentração da capacidade antioxidante sérica, de glutathiona reduzida eritrocitária, da peroxidação lipídica plasmática, de hidroperóxidos lipídicos plasmáticos e da oxidação protéica plasmática.

Amostras sanguíneas das pacientes (15 mL) foram obtidas através de punção da veia intermédia do braço e armazenadas, inicialmente, em dois tipos de tubos: um com separador de soro (soro gel), para determinação da concentração de antioxidantes séricos, e outro contendo solução anticoagulante (EDTA- ácido etileno diaminoacético) para determinação das demais análises de interesse. As amostras foram transportadas em recipiente térmico, com gelo, para o Laboratório de Pesquisa de Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose da Universidade Federal de Santa Catarina. Inicialmente, reservou-se, em extrato ácido [31], uma alíquota do sangue coletado no tubo com EDTA. Em seguida, para obtenção do soro e do plasma, o sangue coletado nos tubos com soro gel e com EDTA, respectivamente, foram centrifugados a 1000 x g por 10 min. Após a centrifugação, foram preparadas alíquotas de amostras de soro e plasma, as quais foram armazenadas em tubos criogênicos devidamente identificados com os códigos de cada paciente. A concentração de glutathiona reduzida foi determinada a partir da alíquota reservada em extrato ácido, enquanto que a capacidade antioxidante foi avaliada em alíquota da amostra de soro. As demais análises foram obtidas por meio das alíquotas amostrais plasmáticas. As análises de peroxidação lipídica e hidroperóxidos lipídicos plasmáticos foram realizadas, imediatamente, após o preparo das amostras. O período máximo entre a coleta sanguínea e a análise dos parâmetros de interesse, para manutenção da estabilidade das amostras, foi padronizado de acordo com o observado por Firuzi et al [32]. As amostras foram mantidas em freezer, sob temperatura de -70° C.

A capacidade antioxidante sérica foi obtida através do potencial antioxidante do redutor férrico (FRAP- *ferric reducing antioxidant potential*) de acordo com a técnica proposta por Benzie e Strain [33]. A concentração de glutathiona reduzida (GSH) foi avaliada através do método proposto por Beutler et al (1963). A peroxidação lipídica plasmática foi determinada através da detecção dos derivados dos produtos de oxidação, substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico (TBARS- *thiobarbituric reactive substances*), destacando-se o malondialdeído (MDA), com base no método descrito por Esterbauer e Cheeseman [34]. Os hidroperóxidos lipídicos, presentes no plasma, foram quantificados pelo método da oxidação do ferro com alaranjado de xilenol (FOX- Fe^{+3} *xylene orange*), conforme descrito

por Jiang et al [35]. A determinação das proteínas oxidadas (carbonilas) foi medida de acordo com protocolo padrão descrito por Levine et al [36]. Todas as análises bioquímicas foram realizadas em duplicata.

Análise Estatística

Os dados coletados foram organizados em um banco dados, com dupla entrada, para posterior análise estatística, através do software STATA 9.0 [37].

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste *Shapiro-Wilk* [38]. Em seguida, as variáveis que apresentaram distribuição normal foram comparadas entre as duas etapas (antes e após o tratamento antineoplásico) pelo teste *t-Student* pareado, enquanto que os dados com distribuição não-paramétrica foram comparados por meio do teste de *Wilcoxon* para dados pareados. Para todos os testes, utilizou-se nível de significância de 5%.

Os dados contínuos foram apresentados na forma de mediana, média e desvio padrão e os dados categóricos, na forma de frequência absoluta e relativa.

Resultados

A população final deste estudo foi constituída por 40 mulheres com neoplasia mamária, atendidas na Maternidade Carmela Dutra e residentes no estado de Santa Catarina. A idade média das pacientes, no momento de inclusão no estudo, era de $51,5 \pm 9,9$ anos (variação: 35 e 77 anos). A maioria das mulheres era de raça branca (92,5%) e houve predomínio de casadas (55,0%) no grupo estudado. O tempo médio de intervalo entre as duas avaliações foi de $13,25 \pm 2,92$ meses (variação: 7 e 20 meses).

No que concerne às características clínicas e terapêuticas, verificou-se uma maior prevalência de pacientes com carcinoma infiltrante (95,0%), em estadiamento tumoral I ou II (75,0%) e sem comprometimento de linfonodos axilares (62,5%). Com relação ao tipo de procedimento cirúrgico realizado, evidenciou-se que a maioria das mulheres deste estudo foi submetida à mastectomia radical de mama (52,5%). Das 40 pacientes avaliadas, 32 (80,0%) referiram a utilização de hormonioterapia como tratamento adjuvante, sendo que 27 destas relataram tratamento com tamoxifeno e cinco com inibidor da aromatase (anastrozol). Em relação aos tratamentos à base de quimioterapia e radioterapia, verificou-se que tratamento

exclusivo com radioterapia foi utilizado em nove (22,5%) pacientes, a quimioterapia exclusiva em 12 (30,0%) e a combinação de quimioterapia com radioterapia foi aplicada em 15 (37,5%) pacientes. Adicionalmente, três (7,5%) mulheres relataram a realização de terapia com anticorpo monoclonal (trastuzumab), conforme dados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição das variáveis clínicas e terapêuticas de mulheres tratadas para o câncer de mama (n=40), Santa Catarina, Brasil.

Variável clínica ou terapêutica	Número de pacientes	%
Classificação do tumor		
Carcinoma infiltrante	38	95,0
Carcinoma <i>in situ</i>	2	5,0
Estadiamento do tumor		
0	2	5,0
I	13	32,5
II	17	42,5
III	8	20,0
Linfonodos axilares comprometidos		
Positivo	15	37,5
Negativo	25	62,5
Procedimento cirúrgico		
Mastectomia parcial da mama ou Quadrantectomia	6	15,0
Mastectomia radical da mama	21	52,5
Setorectomia	13	32,5
Radioterapia e Quimioterapia		
Sim		
Radioterapia	9	22,5
Quimioterapia	12	30,0
Radioterapia associada com Quimioterapia	15	37,5
Não		
	4	10,0
Hormonioterapia		
Sim		
Tamoxifeno	27	67,5
Inibidor da aromatase	5	12,5
Não		
	8	20,0
Terapia com anticorpo monoclonal		
Sim		
	3	7,5
Não		
	37	92,5

Em relação aos parâmetros antropométricos avaliados, observou-se um aumento significativo no peso corporal médio ($p < 0,005$) ao final do tratamento antineoplásico, refletindo diretamente na alteração do IMC médio do grupo ($p < 0,005$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Características antropométricas de mulheres com câncer de mama, antes e após o tratamento antineoplásico (n=40), Santa Catarina, Brasil.

Parâmetro antropométrico	Etapa Basal	Etapa Pós-tratamento	Diferença entre Etapas	
	Média±DP Mediana	Média±DP Mediana	Média±DP Mediana	<i>p</i>
Peso (kg)	69,40±12,83 70,7	71,94±14,17 70,75	2,54±4,80 2,0	< 0,005*
IMC ^a (kg/m ²)	27,68±4,38 26,95	28,67±4,65 28,47	0,99±1,83 0,85	< 0,005*

^aIMC: Índice de Massa Corporal

*Teste t-Student pareado

Quanto ao consumo alimentar, verificou-se um aumento significativo na ingestão de alimentos dos grupos de carnes e ovos ($p=0,02$), leites e derivados ($p=0,01$), frutas ($p<0,005$), leguminosas ($p=0,04$) e óleos e gorduras ($p=0,01$), como também nos subgrupos carnes vermelhas ($p=0,03$), leites e derivados ricos em gordura ($p=0,03$), frutas ricas em vitamina C ($p=0,01$) e gorduras de origem vegetal ($p=0,02$). Em relação aos demais grupos e subgrupos alimentares analisados, os resultados não foram, estatisticamente, significativos (Tabela 3).

Tabela 3 - Perfil alimentar de mulheres com câncer de mama, antes e após o tratamento antineoplásico (n=40), Santa Catarina, Brasil.

Grupos e subgrupos alimentares	Etapa Basal	Etapa Pós-tratamento	Diferença entre Etapas	
	Média±DP Mediana	Média±DP Mediana	Média±DP Mediana	<i>p</i>
Cereais, tubérculos e raízes (g/dia)	343,93±166,67 297,06	384,37±210,63 368,91	40,44±208,54 34,28	0,14 ^a
Cereais de Pastelaria (g/dia)	20,30± 37,73 5,50	9,60±16,52 1,58	-10,70± 0 0	0,13 ^a
Carnes e ovos (g/dia)	145,02±70,05 145,17	184,23±101,12 170,25	39,21±104,32 33,17	0,02^a
Carnes Processadas (g/dia)	12,01±15,40 4,56	9,83±13,42 4,01	-2,18± 15,79 -0,58	0,10 ^a
Carnes Vermelhas (g/dia)	74,68±47,76 67,38	105,42±79,53 98,58	30,74±81,12 24,53	0,03^a

Tabela 3 - Continua

Tabela 3 - Continuação

Grupos e subgrupos alimentares	Etapa Basal	Etapa Pós-tratamento	Diferença entre Etapas	<i>p</i>
	Média±DP Mediana	Média±DP Mediana	Média±DP Mediana	
Frangos (g/dia)	40,96±33,37 32,85	39,97±35,73 30,03	-0,99±42,75 -3,91	0,56 ^a
Peixes (g/dia)	11,70±17,78 3,17	21,41±42,18 4,09	9,71±45,02 0	0,35 ^a
Carnes Gordas (g/dia)	73,39±54,02 61,67	74,65±57,51 65,84	1,26±69,10 -6,06	0,91 ^b
Carnes Magras (g/dia)	52,93±48,22 44,71	90,56±94,94 68,64	37,63±111,61 24,73	0,05 ^a
Leites e derivados (mL/dia)	314,39±209,95 387,89	390,98±256,21 324,96	76,59±214,09 34,74	0,01 ^b
Leites e derivados ricos em gordura (g/dia)	197,22±188,19 131,05	276,92±264,56 206,30	79,70±215,78 18,63	0,03 ^b
Leites e derivados pobres em gordura (g/dia)	117,18±205,51 2,5	114,06±202,09 0,66	-3,12±143,73 0	0,86 ^a
Frutas (g/dia)	326,59±188,77 275,48	503,55±417,45 398,79	176,95±370,83 77,68	<0,005 ^a
Frutas Ricas Vitamina C (g/dia)	212,75±152,07 180,02	333,00±302,45 290,29	120,25±255,34 57,03	0,01 ^a
Frutas Ricas Carotenóides (g/dia)	18,76±31,85 7,82	29,87±48,89 8,82	11,11±46,95 0,74	0,12 ^a
Leguminosas (g/dia)	65,57±60,31 62,50	86,37±78,51 63,56	21,00±84,81 6,80	0,04 ^a
Verduras e legumes (g/dia)	97,43±47,59 92,19	122,93±91,18 99,08	25,50±98,97 21,16	0,27 ^a
Verduras Crucíferas (g/dia)	25,35±23,95 16,77	26,25±30,58 15,02	0,90±37,27 -2,02	0,66 ^a
Verduras Ricas Carotenóides (g/dia)	21,76±20,66 13,36	28,70±27,81 22,49	6,94±28,94 4,26	0,15 ^a
Óleos e Gorduras (g/dia)	30,88±14,25 30,93	38,93±18,54 38,42	8,05±17,51 3,64	0,01 ^b
Gordura Animal (g/dia)	3,01±4,65 0,25	3,97± 8,12 0	0,95±7,05 0	0,40 ^a
Gordura Vegetal (g/dia)	27,87±14,63 27,31	34,97±18,29 32,65	7,10±15,82 4,22	0,02 ^a
Açúcares e Doces (g/dia)	67,30±50,93 51,22	60,88±46,91 46,92	-6,42±62,69 0	0,64 ^a
Bebidas Sem Álcool (ml/dia)	809,16±642,31 620,14	752,67±559,44 651,25	-56,49±510,69 -63,24	0,49 ^a
Bebidas Com Álcool (ml/dia)	44,14±111,09 0	22,18±55,72 0	-21,96±86,44 0	0,16 ^a

^a Teste Wilcoxon^b Teste t-Student pareado

Na Tabela 4 estão descritos os resultados referentes aos marcadores bioquímicos de estresse oxidativo, nas Etapas Basal e Pós-Tratamento. Com base nestes dados, constatou-se uma redução significativa nas concentrações de FRAP ($p < 0,0001$) e GSH ($p < 0,005$), enquanto que as concentrações plasmáticas de TBARS ($p < 0,0001$), FOX ($p < 0,005$) e carbonilas ($p < 0,0001$) foram, significativamente, maiores após o tratamento.

Tabela 4 - Parâmetros de estresse oxidativo, antes e após o tratamento antineoplásico para o câncer de mama (n=40), Santa Catarina, Brasil.

Parâmetro bioquímico	Etapa Basal	Etapa Pós-tratamento	Diferença entre Etapas	p
	Média±DP Mediana	Média±DP Mediana	Média±DP Mediana	
FRAP ¹ (µmol/L)	658,70±158,35 677,47	550,70±193,41 547,61	-108±226,80 -143,52	<0,005 ^a
GSH ² (µmol/L)	77,70±19,07 78,21	61,79±20,38 60,20	-15,91±27,47 -15,38	<0,0001 ^a
TBARS ³ (µmol/L)	4,95±0,85 4,82	11,73±6,78 11,36	6,78±7,09 6,33	<0,0001 ^b
FOX ⁴ (µmol/L)	0,90±0,39 0,84	1,63±1,44 1,77	0,73±1,44 0,88	<0,005 ^b
CARBONILAS ⁵ (nmol/mg)	0,64±0,21 0,61	0,92±0,13 0,88	0,28±0,27 0,31	<0,0001 ^b

¹FRAP (*ferric reducing antioxidant potential*): concentração antioxidante sérica; ²GSH (*reduced glutathione*): concentração de glutatona reduzida eritrocitária; ³TBARS (*thiobarbituric reactive substances*): concentrações plasmáticas das substâncias que reagem com o ácido tiobarbitúrico; ⁴FOX (*Fe⁺³ xyleneol orange*): hidroperóxidos lipídicos plasmáticos; ⁵CARBONILAS: oxidação protéica plasmática

^aTeste t-Student pareado

^bTeste de Wilcoxon

Discussão

De acordo com os resultados observados neste estudo, ficou evidente o impacto da doença e/ou tratamento sobre aumento do estresse oxidativo no grupo de mulheres, verificado na redução significativa dos marcadores de defesa antioxidante (FRAP e GSH) e na elevação das concentrações dos marcadores de oxidação lipídica (TBARS e FOX) e protéica (carbonilas) sangüíneos após o término do tratamento. Resultados semelhantes foram relatados por Dürken et al [39] que verificaram redução na capacidade antioxidante total plasmática e aumento da peroxidação lipídica em pacientes oncológicos após a administração de drogas quimioterápicas e radioterapia. Em relação aos danos lipídicos, vale destacar ainda os resultados do estudo conduzido por Look e Musch [40] em que se constatou aumento na

oxidação lipídica plasmática (TBARS) de pacientes com câncer de mama após o término do tratamento quimioterápico.

De acordo com Borek [14], agentes quimioterápicos e radioterápicos podem induzir a geração de espécies reativas de oxigênio, podendo ocasionar danos às células saudáveis do organismo. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e o conseqüente aumento de estresse oxidativo, no organismo de pacientes oncológicos, pode afetar a resposta terapêutica e contribuir para a recidiva do tumor [41].

Com base no exposto, vale destacar a importância de uma alimentação rica em alimentos antioxidantes como forma de proteção ao desenvolvimento, progressão e recidiva do câncer de mama. Nesse sentido, alguns estudos prospectivos, com ou sem intervenção nutricional, têm sido realizados a fim de esclarecer alterações dietéticas que possam estar relacionadas com a modulação dos danos oxidativos ou com o prognóstico de mulheres previamente tratadas para o câncer de mama [15, 42, 43].

Em concordância com o relato de Maskarinec et al [17] e Salminen et al [19], os resultados da presente pesquisa também evidenciaram diversas alterações na ingestão dietética no período compreendido entre o diagnóstico da doença e o término do tratamento antineoplásico. Entretanto, o aumento no consumo de carnes e gorduras do presente estudo difere dos resultados evidenciados nos estudos de Maskarinec et al [17] e Salminen et al [19], em que pacientes com neoplasia mamária apresentaram redução significativa no consumo de gorduras [17, 19], carnes em geral [17] e carnes vermelhas especificamente [19], durante o primeiro ano após o diagnóstico da doença.

Por outro lado, o aumento no consumo de frutas na dieta das pacientes, neste estudo, corrobora os resultados previamente reportados por Maskarinec et al [17], Salminen et al [19] e Thomson et al [20], uma vez que estes autores também constataram aumento significativo no consumo daqueles alimentos na dieta de pacientes após o diagnóstico do câncer de mama. Conforme dados evidenciados na literatura, algumas mulheres diagnosticadas e tratadas para o câncer de mama aderem a uma dieta mais saudável com o intuito de melhorar seu estado de saúde, prevenir a recorrência da doença ou o surgimento de novos tumores e outras doenças associadas [18, 19, 20, 44].

Um ponto favorável, encontrado na presente pesquisa, é que o aumento no consumo de frutas e leguminosas está em conformidade com as recomendações descritas no relatório de perspectiva global sobre alimentos, nutrição e prevenção do câncer, produzido pelo Fundo Mundial para Pesquisa em Câncer, juntamente com o Instituto Americano para Pesquisa em Câncer [45]. De acordo com este documento, o aumento na ingestão de frutas, hortaliças sem

amido, grãos não refinados e leguminosas contribui para a prevenção de diversos tipos de câncer e estas recomendações devem ser seguidas também por indivíduos sobreviventes ao câncer, tanto no período de tratamento ativo, em que a terapia é direcionada ao tumor com o objetivo de prolongar a sobrevida, quanto após o término do período de tratamento ativo.

O efeito benéfico do aumento significativo na ingestão alimentar de frutas encontrado neste estudo, especialmente ricas vitamina C, também pode ser justificado em função de que estes alimentos são ricos em nutrientes antioxidantes e, portanto, podem auxiliar o sistema de defesa do organismo contra os danos gerados por espécies reativas [46] em indivíduos sobreviventes ao câncer de mama.

Contudo, o aumento no consumo de carnes e gorduras evidenciado na dieta das participantes deste estudo, após o tratamento, contraria as recomendações contidas no relatório de perspectiva global sobre alimentos, nutrição e prevenção do câncer [50]. A gordura dietética é um dos nutrientes mais investigados em relação ao câncer de mama em estudos epidemiológicos e clínicos e, diversos destes, já comprovaram a associação do alto consumo de gordura com a carcinogênese [47, 48]. Os efeitos negativos do consumo excessivo de gorduras na dieta, especialmente as de origem animal, são atribuídos ao fato de que este nutriente induz o aumento na concentração endógena de estrógeno, estimulando a proliferação de células do tecido mamário e contribuindo para o desenvolvimento da doença, principalmente em mulheres menopausadas [8]. Ademais, a literatura tem postulado que a gordura dietética pode estimular a peroxidação lipídica, favorecendo, assim, o estresse oxidativo em pacientes com câncer [12, 46]. Cabe ressaltar, ainda, que alguns estudos já comprovaram que a ingestão reduzida de gordura está associada a menores índices de recorrência e maior sobrevivência após o diagnóstico da doença mamária [10]. Em relação ao consumo excessivo de carnes, especialmente carnes vermelhas, alguns estudos têm sugerido que estes alimentos representam um fator de risco para neoplasia mamária [21, 49], principalmente em função de agentes mutagênicos, tais como as aminas heterocíclicas aromáticas, e da grande quantidade de gordura saturada geralmente presente nestes alimentos [2, 8, 60]. Cabe destacar que se observou, no presente estudo, um consumo de carnes vermelhas, após o tratamento, superior ao recomendado pela *World Cancer Research Fund* e *American Institute for Cancer Research* [45], ou seja, consumo médio semanal maior que 500 gramas por pessoa. De acordo com as recomendações destas instituições de saúde, o consumo de carnes vermelhas e carnes processadas deve ser limitado, como forma de prevenção ao câncer primário ou recorrente.

Quanto ao consumo de laticínios, este estudo evidenciou um aumento significativo na ingestão média de leite e laticínios ricos em gordura entre as duas etapas de avaliação. Entretanto, os resultados de outras pesquisas que relacionaram consumo de laticínios com a doença ainda são bastante contraditórios na literatura, o que dificulta a comparação dos resultados. Porém, parece plausível que o consumo de laticínios ricos em gordura, tais como leite integral, alguns tipos de queijos e creme de leite sejam evitados durante e após o tratamento da doença, uma vez que alimentos ricos em gordura saturada, de um modo geral, podem favorecer a recorrência da doença [46], conforme já descrito anteriormente.

Por fim, os parâmetros antropométricos avaliados, no presente estudo, indicaram uma alteração de peso significativa no grupo após o término do tratamento, resultando em um IMC médio de $28,67 \text{ kg/m}^2$, que corresponde a um aumento médio de 2,54 Kg no peso corporal após o tratamento antineoplásico. Dados similares foram encontrados nos estudos de Del Rio et al [50] e de Ingram e Brown [51], realizados com mulheres em tratamento para o câncer de mama, em que se verificou um aumento de peso durante o período de tratamento quimioterápico. Segundo Demark-Wahnefried et al [52], o ganho de peso geralmente varia de 2,5 a 6,2 kg, no primeiro ano, após o diagnóstico do câncer de mama, principalmente em mulheres que recebem quimioterapia como parte do tratamento. Embora a relação entre o excesso de peso corporal e o desenvolvimento da neoplasia mamária ainda não esteja totalmente esclarecida na literatura, cabe destacar que há evidências, indicando que o ganho de peso após o diagnóstico da doença pode afetar a sobrevida e prejudicar o tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama [11].

Além disso, observou-se, no presente estudo, que o IMC médio das pacientes não esteve de acordo com as recomendações oficiais contidas no relatório de perspectiva global sobre alimentos, nutrição e prevenção do câncer em nenhuma das etapas da pesquisa, uma vez que a recomendação de IMC para prevenção de câncer de mama é entre $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$, com mediana indicada de 21 a 23 kg/m^2 [45].

Em suma, de acordo com os resultados da presente pesquisa, foi possível evidenciar algumas alterações positivas no consumo alimentar das pacientes, tais como aumento de frutas e leguminosas, uma vez atendem às recomendações dos órgãos de saúde para prevenção do câncer de mama. Contudo, outros resultados observados neste estudo são bastante preocupantes do ponto de vista clínico e nutricional, pois podem comprometer o tratamento da doença e/ou desencadear outras desordens secundárias em mulheres sobreviventes ao câncer, tais como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares.

Sendo assim, os resultados referentes ao aumento do peso corporal e do IMC, bem como do consumo de carnes e alimentos ricos em gordura, destas pacientes, merecem atenção especial, uma vez que estes aspectos nutricionais, sabidamente, representam fatores de risco para a recorrência da doença, adicionais aos riscos já existentes e associados aos procedimentos terapêuticos realizados após o diagnóstico da doença. Com base nestes dados, fica evidente a importância do acompanhamento nutricional durante e após o tratamento, a fim de minimizar a chance de recidiva ou o surgimento de outros tipos de câncer nestas pacientes sobreviventes.

Desta forma, acredita-se que orientação em relação a uma dieta equilibrada e rica em nutrientes antioxidantes que resulte na manutenção do peso adequado, pode refletir, positivamente, na eficácia do tratamento antineoplásico, como também na redução dos danos oxidativos e fisiológicos resultantes da terapêutica antineoplásica. Segundo Doyle et al [53], muitos pacientes sobreviventes ao câncer demonstram grande motivação para receber informações sobre alterações dietéticas, atividade física, uso de suplementos alimentares e terapias nutricionais complementares relacionadas à melhoria do seu tratamento, redução no risco de recorrência e melhor qualidade de vida.

Ainda, conforme preconizado no relatório da *World Cancer Research Fund* e *American Institute for Cancer Research* [45], todos os pacientes sobreviventes ao câncer devem receber assistência nutricional de um profissional apropriadamente treinado. Neste sentido, ressalta-se que o acompanhamento nutricional pode representar um grande aliado na busca de melhor qualidade de vida e maior sobrevida de mulheres previamente tratadas para o câncer de mama.

Por fim, convém destacar que há algumas limitações metodológicas que precisam ser consideradas na interpretação dos resultados deste estudo. O QFA, utilizado na coleta dos dados dietéticos, é considerado um instrumento capaz de classificar grupos populacionais de acordo com seu consumo habitual pregresso, entretanto, a estimativa exata de consumo alimentar habitual, através deste instrumento, torna-se difícil, pois é dependente da memória do entrevistado para estimar corretamente a frequência de consumo e o tamanho das porções dos alimentos [54]. Embora o viés de estimativa do consumo alimentar necessite ser considerado na avaliação deste estudo, cabe ressaltar que houve uma preocupação em minimizar os possíveis erros de medida próprios do instrumento, uma vez que foram utilizados recursos visuais, como forma de facilitar o relato das quantidades alimentares consumidas.

Além disso, a aplicação do QFA, a avaliação antropométrica e as análises bioquímicas foram realizadas por profissionais e estudantes da área de nutrição previamente treinados em relação aos métodos e instrumentos de coleta de dados. Tal característica aumenta a confiabilidade da pesquisa e possibilita a comparação entre as avaliações da população estudada.

Uma segunda limitação refere-se à possibilidade de vieses decorrentes da variabilidade de características clínicas e terapêuticas na população estudada. Desta forma, a heterogeneidade nos estadiamentos da doença e a conseqüente exposição a diferentes protocolos de tratamentos não possibilitaram identificar os efeitos de cada tipo de tratamento em relação aos resultados bioquímicos e nutricionais. Outrossim, não foi possível determinar a relação entre as alterações ocorridas no consumo alimentar com as alterações no estresse oxidativo em cada tipo ou protocolo de tratamento, principalmente devido ao tamanho amostral reduzido (n=40). Portanto, recomenda-se que novos estudos com maior número de pacientes sejam realizados, a fim de confirmar estes resultados e obter evidências mais sólidas em relação ao efeito dos diferentes tipos de tratamento sobre o estresse oxidativo e estado nutricional de pacientes com neoplasia mamária.

Conclusão

Os resultados desta pesquisa demonstraram que todos os marcadores bioquímicos de estresse oxidativo e alguns fatores nutricionais alteraram, significativamente, após o diagnóstico da doença e/ou em resposta ao tratamento para o câncer de mama.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de estudos a G Rockenbach. Agradecem também à Maternidade Carmela Dutra, ao Laboratório AP Anatomia Patológica, ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio dado a presente pesquisa.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (2007) Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro
2. Dumitrescu RG, Cotarla I (2005) Underestimating breast cancer risk – where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 9:208-221.
3. Nkondjock A, Ghadirian P (2005) Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Med Sci* 21:175-180.
4. McPherson K, Steel CM, Dixon JM (2000) Breast cancer: epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 321:624- 628.
5. Divisi D, Di Tommaso S, Salvemini S et al (2006) Diet and cancer. *Acta Biomed.* 77:118-123.
6. Donaldson MS (2004) Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J* 3:1-21.
7. Gonzalez CA (2006) Nutrition and cancer: the current epidemiological evidence. *Br J Nutr* 96(1):42-46.
8. Key TJ, Allen NE, Spencer EA et al (2003) Nutrition and breast cancer. *Breast* 12:412-416.
9. Zhang S, Hunter DJ, Forman MR et al (1999) Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:547-556.
10. Saxe GA, Rock CL, Wicha MS et al (1999) Diet and risk for breast cancer recurrence and survival. *Breast Cancer Res Treat* 53:241-253.
11. Rock CL, Demark-Wahnefried W (2002) Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol* 20 (15):3302-3316.
12. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE et al (1997) Breast cancer: Weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 89:766–775.
13. Loft S, Poulsen HE (1996). Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med* 74:297-312.
14. Borek C (2004) Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 3(4):333-341.
15. Thomson CA, Stendell-Hollis NR, Rock CL et al (2007) Plasma and Dietary Carotenoids are Associated with Reduced Oxidative Stress in Women Previously Treated for Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(10):2008-2015.
16. Trintin LA (2003) Avaliação Nutricional. In: Ikemori EHA, Oliveira T, Serralheiro IFD et al *Nutrição em Oncologia*, São Paulo, Lemar, pp 45-82.
17. Maskarinec G, Murphy S, Shumay DM et al (2001) Dietary changes among cancer survivors. *Eur J Cancer Care* 10:12-20.
18. Maunsell E, Drolet M, Brisson J et al (2002) Dietary change after breast cancer: extent, predictors, and relation with psychological distress. *J Clin Oncol* 20(4):1017-1025.

19. Salminen E, Heikkila S, Poussa T et al (2002) Female patients tend to alter their diet following the diagnosis of rheumatoid arthritis and breast cancer. *Prev Med* 34:529–535.
20. Thomson CA, Flatt SW, Rock CL et al (2002) Increased fruit, vegetable and fiber intake and lower fat intake reported among women previously treated for invasive breast cancer. *J Am Diet Assoc* 102:801-808.
21. Di Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FGK et al (2007) Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutr Hosp* 22(5):565-572.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (2004) TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Eisenberg ALA, 6 edn. INCA, Rio de Janeiro.
23. OMS – Organização Mundial da Saúde (1995) Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO technical report series 854. WHO, Geneva.
24. OMS – Organização Mundial da Saúde (1998) Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO, Geneva.
25. Sichieri R, Everhart MD (1998) Validity of a brazilian frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res* 19:1649-1659.
26. Zabotto CB (1996) Registro fotográfico para inquéritos dietéticos. Unicamp, Campinas.
27. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH et al (2004) Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. Atheneu, São Paulo.
28. Ben ML (2007) Quanto pesa?: tabela de pesos e medidas de alimentos. Ediplat, Porto Alegre.
29. Griswold RM (1972) Estudo Experimental dos Alimentos. Edgard Blücher, São Paulo.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição (2006) Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Ministério da Saúde, Brasília.
31. Beutler E, Duron O, Kelly BM (1963) Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med* 61:882-90.
32. Firuzi O, Mladenka P, Ricciari V et al (2006) Parameters of oxidative stress status in healthy subjects: their correlations and stability after sample collection. *J Clin Lab Anal* 20:139-148.
33. Benzie IFF, Strain JJ (1996) The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. *Anal Biochem* 239:70-76.
34. Esterbauer H, Cheeseman, K (1990) Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods Enzymol* 186:407-421.
35. Jiang ZY, Hunt JJ, Wolff SP (1992) Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein. *Anal Biochem* 202:384-389.
36. Levine RL, Garland D, Oliver CN et al (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 186:464-478.

37. Stata Corporation (2005) Stata Statistics Software: Release 9.0. Stata Corporation, College Station.
38. Armitage P, Berry G, Matthews JNS (2002) Statistical Methods in Medical Research, 4 edn. Blackwell Science, London.
39. Dürken M, Herrmring C, Finckh B et al (2000) Impaired plasma antioxidative defense and increased nontransferrin-bound iron during highdose chemotherapy and radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. *Free Radic Biol Med* 28:887-894.
40. Look MP, Musch E (1994) Lipid peroxides in the polychemotherapy of cancer patients. *Chemotherapy* 40(1):8-15.
41. Conklin KA (2004) Chemotherapy-associated oxidative stress: impact in chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther* 3(4):294-300.
42. Thomson CA, Giuliano AR, Shaw JW et al (2005) Diet and biomarkers of oxidative damage in women previously treated for breast cancer. *Nutr Cancer* 51:146-154.
43. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ et al (2007) Influence of a Diet Very High in Vegetables, Fruit, and Fiber and Low in Fat on Prognosis Following Treatment for Breast Cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Randomized Trial. *JAMA* 298(3):289-298.
44. Wayne SJ, Lopez ST, Butler LM et al (2004) Changes in dietary intake after diagnosis of breast cancer. *J Am Diet Assoc* 104(10):1561-1568.
45. World Cancer Research Fund, American Institute For Cancer Research (2007) Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington, DC.
46. Willet WC (2001) Diet and breast cancer. *J Intern Med* 249:395-411.
47. Welsch CW (1995) Review of the effects of dietary fat on experimental mammary gland tumorigenesis: role of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 18(4):757 -773.
48. Cibeira GH, Guaragna RM (2006) Lipídeo: fator de risco e prevenção do câncer de mama. *Revista de Nutrição* 19:65-75.
49. Hirayama T (1978) Epidemiology of breast cancer with special reference to the role of diet. *Prev. Med.* 7:173-195.
50. Del Rio G, Zironi S, Valeriani L et al (2002) Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. *Breast Cancer Res Treat* 73(3):267-73.
51. Ingram C, Brown J (2004) Patterns of weight and body composition change in premenopausal woman with early stage breast cancer. *Cancer Nurs* 25(6):483-490.
52. Demark-Wahnefried W, Rimer BK, Winer EP (1997) Weight gain in women diagnosed with breast cancer. *J Am Diet Assoc* 97:519-529.
53. Doyle C, Kushi LH, Byers T et al (2006) Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: An American Cancer Society Guide for Informed Choices, *CA Cancer J Clin* 56(6):323-53.
54. Willet WC (1998) Nutritional Epidemiology. Oxford University, New York

CAPÍTULO V
CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados observados nesta pesquisa, foi possível confirmar a hipótese inicial do trabalho de que o tratamento cirúrgico e/ou com drogas quimioterápicas e radioterapia resultam em um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, influenciam diretamente no estado de estresse oxidativo de pacientes oncológicos. Além disso, verificou-se uma redução importante nos marcadores de defesa antioxidante, o que certamente contribuiu, em grande parte, com o aumento do estresse oxidativo nestas pacientes.

Em relação ao consumo alimentar e ao estado nutricional, também foi possível verificar, claramente, alterações significativas no peso corporal e modificações na dieta de pacientes após o término do tratamento. Dentre estas alterações, destaca-se o aumento no consumo de frutas e leguminosas que indicam pontos positivos na dieta do grupo após o término do tratamento, uma vez que estes alimentos, sabidamente, contribuem para a modulação dos danos oxidativos decorrentes da terapia para o câncer de mama. Além disso, destaca-se que o aumento no consumo destes alimentos atende às recomendações dos órgãos de saúde para prevenção do câncer de mama primário ou recorrente.

Em contrapartida, outros achados desta pesquisa alertam sobre a necessidade de orientação nutricional destas pacientes, já que o aumento no peso corporal, no consumo de alimentos ricos em gordura, carnes em geral e carnes vermelhas constatadas após o tratamento, podem comprometer a eficácia da terapia oncológica, aumentar as chances de recidiva da doença e desencadear outras desordens secundárias em mulheres sobreviventes ao câncer. Ademais, estes resultados não estiveram de acordo com as recomendações oficiais contidas no relatório de perspectiva global sobre alimentos, nutrição e prevenção do câncer.

Cabe destacar, ainda, que este estudo não teve a proposta de realizar nenhum tipo de intervenção nutricional durante ou após o tratamento, entretanto, os resultados evidenciados podem contribuir para a elaboração de futuros programas de reorientação e/ou reeducação alimentar dirigidos às mulheres catarinenses com câncer de mama.

Outrossim, conforme já referido anteriormente, embora tenham sido constatadas alterações importantes no estado nutricional e no estresse oxidativo de pacientes com câncer de mama, não foi possível esclarecer sobre a influência de cada tipo de tratamento específico sobre as variáveis analisadas, devido ao pequeno tamanho amostral. Contudo, ainda que esta limitação deva ser considerada na interpretação dos resultados, acredita-se que este estudo representou um passo inicial na tentativa de abordar a questão dos fatores nutricionais e de

estresse oxidativo, relacionados com a doença e/ou com a terapêutica de pacientes sobreviventes ao câncer de mama em Santa Catarina.

Diante disso, faz-se oportuna a sugestão para que novas pesquisas sobre o assunto sejam realizadas com amostras populacionais maiores, com o objetivo de esclarecer a relação de cada tipo de tratamento com as alterações no estado nutricional e nos marcadores de estresse oxidativo de pacientes com neoplasia mamária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, G. L.; LIMACHER, M.; ASSAF, A. R.; BASSFORD, T.; BERESFORD, S.A.; BLACK, H.; et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 291, n.14, p.1701-1712, 2004.

ARMITAGE, P.; BERRY, G.; MATTHEWS, J. N. S. **Statistical Methods in Medical Research**, 4.ed. London: Blackwell Science, 2002.

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DO CÂNCER. Cancer Facts and Figures 2007-2008. Atlanta, Georgia, **American Cancer Society**, 2007.

BARACAT, F. F.; OLIVEIRA A. B. Câncer de mama. In: ABRÃO, F. S. **Tratado de oncologia genital e mamária**. São Paulo: Roca, 1995.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, p. 113-123, 2006.

BARROS, A. C. S. D.; BARBOSA, E. M.; GEBRIM, L. H. Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama. **Projeto Diretrizes**, Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, p.1-15, 2001.

BECKMAN, J. S. Oxidative damage and tyrosine nitration from peroxynitrite. **Chemical Research in Toxicology**, v. 9, p. 836-844, 1996.

BELTRÃO-BRAGA, P. C. B.; TEIXEIRA, V. R.; CHAMMAS, R. Aspectos moleculares da transformação celular: conceitos e implicações. In: WAITZBERG, D. L. **Dieta, nutrição e câncer**. Rio de Janeiro: Atheneu, p. 79-87, 2004.

BEN, M. L. **Quanto pesa?: tabela de pesos e medidas de alimentos**. Porto Alegre: Ediplat, 2007.120p.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, p. 70-76, 1996.

BERGSTROM, A.; PISANI, P.; TENET, V.; WOLK, A.; ADAMI, H.O. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. **Int J Cancer**, v. 91, n. 3, p. 421-30, 2001.

BEUTLER, E.; DURON, O.; KELLY, B. M. Improved method for the determination of blood glutathione. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 61, p. 882-90, 1963

BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, v. 12, p. 123-130, 1999.

BOREK, C. Dietary antioxidants and human cancer. **Integrative Cancer Therapies**, v. 3, n. 4, p. 333-341, 2004.

BOYD, N.F.; STONE, J.; VOGT, K.N.; CONNELLY, B.S.; MARTIN, L.J.; MINKIN, L.J. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. **Br J Cancer** v. 89, p. 672–1685, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos** / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle do câncer de mama: Documento de consenso**. Rio de Janeiro: INCA, 2004b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2008: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

BRAY, T.M. Dietary antioxidants and assessment of oxidative stress. **Nutrition**, v. 16, n. 7-8, p.578-581, 2000.

BRIND, J.; CHINCHILLI, V. M.; SEVERS, W. B.; SUMMY-LONG, J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. **J Epidemiol Community Health**, v. 50, n. 5, p. 481-496, 1996.

BROWN, J.; BYERS, T.; THIMPSON, K.; ELDRIDGE, B.; DOYLE, C.; WILLIAMS, A. M. Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. **A Cancer Journal of Clinicians**, v. 51, p. 153-181, 2001.

CABRAL, E. L. B.; CORREIA, M. I. T. D. Aspectos nutricionais na abordagem do câncer avançado. In: WAITZBERG, D. L. **Dieta, nutrição e câncer**. Rio de Janeiro: Atheneu, p. 329- 333, 2004.

CADE, J.; THOMPSON, R.; BURLEY, V.; WARM, D. Development, validation and utilization of food-frequency questionnaires: a review. **Public Health Nutr**, v. 5, n.4, p. 567-87, 2002.

CANTY, L.. Breast cancer risk: Protective effect of an early first full-term pregnancy versus increased risk of induced abortion. **Oncology Nursing Forum**, v. 24, p. 1025-1031, 1997.

CAO, G.; PRIOR, R. L.; Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. **Clinical Chemistry**, v. 44, p. 1309-1315, 1998.

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

CLEMENTS, M. Free radicals in chemical carcinogenesis. **Klinische Wochenschrift: Germany**, v. 23, p. 1123-34, 1991.

COLUCCI, A. C. A.; PHIPLIPPI, S. T.; SLATER, B. Desenvolvimento de um questionário de frequência alimentar para avaliação do consumo alimentar de crianças de 2 a 5 anos de idade. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 4, p.393 – 401, 2004.

CONKLIN, K. A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact in chemoterapeutic effectiveness. **Integr Cancer Ther**, v. 3, n. 4, p. 294-300, 2004.

CNS. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Resolução nº 196, de 10 de Outubro de 1996: aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 out. 1996.

DEL RIO, G. ZIRONI, S.; VALERIANI, L; MENOZZI, R.; BONDI, R.; BERTOLINI, M.; et al. Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. **Breat Cancer Res Treat**, v. 73, n.3, p. 267-73, 2002.

DEMARK-WAHNEFRIED, W.; RIMER, B.K.; WINER, E.P. Weight gain in women diagnosed with breast cancer. **J Am Diet Assoc**, v. 97, p. 519–529, 1997.

DI PIETRO, P. F.; MEDEIROS, N. I.; VIEIRA, F. G. K.; FAUSTO, M. A.; BELLÓ-KLEIN, A. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. **Nutr Hosp**, v. 22, n. 5, p. 565-572, 2007.

DIPLOCK, A. T.; CHARLEUX, J. L; CROZIER-WILLI, G.; KOK, F. J.; RICE-EVANS, C.; ROBERFROID, M.; et al. Functional food science and defense against reactive oxidative species. **The British Journal of Nutrition**, v. 80, p. 77-112, 1998.

DIVISI, D.; DI TOMMASO, S.; SALVEMINI, S.; GARRAMONE, S.; CRISCI, R. Diet and cancer. **Acta Biomed.**, v. 77, p. 118-123, 2006.

DJURIC, Z.; DEPPER, J. B.; UHLEY, V.; SMITH, D.; LABABIDI, S.; MARTINO, S.; HEILBRUN, L.K. Oxidative DNA damage levels in blood from women at high risk for breast cancer are associated with dietary intakes of meats, vegetables, and fruits. **J Am Diet Assoc**, v.98, p.524-528, 1998.

DONALDSON, M. S. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. **Nutrition Journal**, v.3, p. 1-21, 2004.

DOWSETT , M.; COOKE, T.; ELLIS, I.; GULLICK, W.J.; GUSTERSON, B.; MALLON, E. et al. Assessment of HER-2 status in breast cancer: Why, when and how? **Eur J Cancer**, v. 36, p. 170-6, 2000.

DOYLE, C.; KUSHI, L.H. BYERS, T.; COURNEYA, K.S.; DEMARK-WAHNEFRIED, W.;

GRANT, B.; et al. Nutrition and Physical Activity During and After Cancer Treatment: An American Cancer Society Guide for Informed Choices, **CA Cancer J Clin**, v. 56, n.6, p. 323-53, 2006.

DUMITRESCU, R. G.; COTARLA, I. Underestimating breast cancer risk – where do we stand in 2005? **J Cell Mol Med**, v. 9, p. 208-221, 2005.

DÜRKEN, M.; HERRMANN, C.; FINCKH, B.; NAGEL, S.; NIELSEN, S.; FISCHER, R.; et al. Impaired plasma antioxidative defense and increased nontransferrin-bound iron during highdose chemotherapy and radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation. **Free Radic Biol Med**, v. 28, p. 887-894, 2000.

ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 407-421, 1990.

FANG, Y. Z.; YANG, S.; WU, G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. **Nutrition**, v. 18, p. 872-879, 2002.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, p. 61-68, 1997.

FIRUZI, O.; MLADENKA, P.; RICCIERI, V.; SPADARO, A.; PETRUCCI, R.; MARROSU, G.; et al. Parameters of oxidative stress status in healthy subjects: their correlations and stability after sample collection. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 20, p. 139-148, 2006.

FREIDOVICH, I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 893, p. 13-18, 1999.

FREUDENHEIM, J. L.; BONNER, M.; KRISHNAN, S.; AMBROSONE, C. B.; GRAHAM, S.; MCCANN, S. E.; et al. Diet and alcohol consumption in relation to p53 mutations in breast tumors. **Carcinogenesis**, v. 25, n. 6, p. 931- 939, 2004.

FRISANCHO, A. R. New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. **Am J Clin Nutr.**, v. 40, n. 4, p. 808-819, 1984.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. M.; CAMARGO, K. G.; BARROS, M. E.; SILVA, S. R. J.; TADDEI, J. A. A. C.; et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição de Campinas**, v. 17, n. 4, p. 491-505, 2004.

GERBER, M.; RICHARDSON, S.; CRASTES, P. P. Relationship between vitamin E and polyunsaturated fatty acids in breast cancer: nutrition and metabolic aspects. **Cancer**, v. 64, p. 2347-2353, 1989.

GIULIANO, A. E. Câncer de Mama. **Tratado de Ginecologia**, 12. ed. Editora Guanabara. Cap 36, p. 909-923. São Paulo. 1998.

GOMES A. L. R. R.; GUIMARÃES M. D. C.; GOMES, C. C.; CHAVES I. G.; GOBBI H.; CAMARGOS A. F. A case-control study of risk factors for breast cancer in Brazil. **International Journal of Epidemiology**, v. 24, p. 292-299, 1995.

GONZALEZ, C.A. Nutrition and cancer: the current epidemiological evidence. *British Journal of Nutrition*, v. 96, suppl.1; p.42-46, 2006.

GOODWIN P.J.; BOYD N. F. Body size and breast cancer prognosis: A critical review of the evidence. **Breast Cancer Res Treat**, v.16, p.205-214, 1990.

GRISWOLD, R. M. **Estudo Experimental dos Alimentos**. São Paulo: Edgard Blücher, 1972, 461p.

HALLIWELL, B. Antioxidants in human health and disease. **Annual Review of Nutrition**. v. 16, p. 33-50, 1996b.

HALLIWELL, B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. **Free Radical Research**, v. 25, p. 57-74, 1996a.

HALLIWELL, B. Why and how should we measure oxidative DNA damage in nutritional studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.72, p. 1082-1087, 2000.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free Radical in Biology and Medicine**. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 1999.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 1-85, 1990.

HARDY, E. E.; PINOTTI, J. A.; OSIS, M. J.; FAGUNDES, A. Reproductive variables and risk of breast cancer: a case control study carried out in Brazil. **Bol Oficina Sanit Panam**, v. 115, n. 2, p. 93-102, 1993.

HARTMAN, P.E.; SHANKEL, D. M. Antimutagens and anticarcinogens: a survey of putative interceptor molecules. **Environ Mol Mutagen**. v. 15, n. 3, p.145-82, 1990.

HEBERT, J. R.; HURLEY, T. G.; MA, Y. The effect of dietary exposures on recurrence and mortality in early stage breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, v. 51, p. 17-28, 1998.

HENDERSON, B. E.; FEIGELSON, H. S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 3, p. 427- 433, 2000.

HIRAYAMA, T. Epidemiology of breast cancer with special reference to the role of diet. **Prev Med**, v. 7, p. 173-195, 1978.

HOLM, L. E.; NORDEVANG, E.; HJALMAR, M. L.; LIDBRINK, E.; CALLER, E.; NILSSON, B. Treatment failure and dietary habits in women with breast cancer. **J Natl Cancer Inst.**, v. 85, p. 32-36, 1993.

HUANG, Y. L.; SHEU, J. Y.; LIN, T. H. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. **Clinical Biochemistry**, v. 32, p. 131-136, 1999.

INGRAM, C.; BROWN, J. Patterns of weight and body composition change in premenopausal woman with early stage breast cancer. **Cancer Nurs**, v. 25, n.6, p. 483-490, 2004.

JACKSON, M. J. An overview of methods for assessment of free radical activity in biology. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 58, p 1001-1006, 1999.

JAIN, M.; MILLER, A. B.; TO, T. Premorbid diet and prognosis of women with breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 86, n. 18, p. 1390-1397, 1994.

JIANG, Z. Y.; HUNT, J. J.; WOLFF, S. P. Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein. **Analytical Biochemistry**, v. 202, p. 384-389, 1992.

JOHNSON-THOMPSON M. C.; GUTHRIE J. Ongoing research to identify environmental risk factors in the breast carcinoma. **Cancer**, v. 88, p. 1224-9, 2000.

JORDÃO JR A.A.; CHIARELLO, P. G.; BERNARDES, M. S. M.; VANNUCCHI, H. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutathiona reduzida e da vitamina E. **Medicina**, v.31, p.434-449, 1998;

KELSEY, J. L. Breast cancer epidemiology: summary and future directions. **Epidemiologic Reviews**, v. 15, p. 258-263, 1993.

KELSEY, J. L.; BERKOWITZ, G. S. Breast cancer epidemiology. **Cancer Res**, v.48, n.20, p. 5615-5623, 1988.

KEY, T. J.; ALLEN, N. E.; SPENCER, E. A.; TRAVIS, R. C. Nutrition and breast cancer. **Breast**, v. 12, p. 412-416, 2003.

KEY, T.J.; SCHATZKIN, A.; WILLETT, W.C.; ALLEN, N.E.; SPENCER, E.A.; TRAVIS, R.C. Diet, nutrition and prevention of cancer. **Public Health Nutrition**, v. 7, p. 187-200, 2004.

LEVINE, R. L.; GARLAND, D.; OLIVER, C. N.; AMICI, A.; CLIMENT, I.; LENZ, A. G.; AHN, B.W., SHANTIEL, S.; STADMAN, E.R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 464-478, 1990.

LIPWORTH, L.; BAILEY, L. R.; TRICHOPOULOS, D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature, **J Natl Cancer Inst**, v. 92, p.302-312, 2000.

LOFT, S.; POULSEN, H. E. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. **Journal of Molecular Medicine**, v. 74, p. 297-312, 1996.

LOOK, M. P.; MUSCH, E. Lipid peroxides in the polychemotherapy of cancer patients. **Chemoterapy**, v. 40, n.1, p. 8-15, 1994.

MACHILIN, L. J.; BANDICH, A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. **The FASEB journal**, v. 1, p. 441-445, 1987.

MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. **Revista de Nutrição**, v. 17, p. 79-87, 2004.

MASKARINEC G.; MURPHY, S.; SHUMAY, D.M.; KAKAI, H. Dietary changes among cancer survivors. **European Journal of Cancer Care**, v. 10, p. 12-20, 2001.

MAUNSELL, E.; DROLET, M.; BRISSON, J.; ROBERT, J.; DESCHÊNES, L.. Dietary change after breast cancer: extent, predictors, and relation with psychological distress. **Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n.4, p. 1017-1025, 2002.

McCORD, J. M. The evolution of free radicals and oxidative stress. **The American journal of medicine**, v. 108, p. 652-659, 2000.

McEGLIOT, A. J.; LARGENT, J.; ZIOGAS, A.; PEEL, D.; ANTON-CULVER, H. Dietary fat, fiber, vegetable and micronutrient are associated with overall survival in postmenopausal women diagnosed with breast cancer. **Nutr Cancer**, v. 55, n. 2, p. 132-140, 2006.

McPHERSON, K.; STEEL, C. M.; DIXON, J. M. Breast cancer: epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ**, v. 321, p. 624- 628, 2000.

MEDEIROS, N. I. **Consumo alimentar e níveis de antioxidantes plasmáticos em mulheres com câncer de mama**. 2004. Dissertação (Mestrado em Nutrição). Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis.

MEISTER, K.; MORGAN, J. **Risk factors for breast cancer**: a report by the American Council on Science and Health, 2000.

MEYDANI, M. et al. The effect of long term dietary supplementation with antioxidants. In: MILLER, A. B.; BULBROOK, R. D. UICC multidisciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer. **International Journal of Cancer**, v. 37, p. 173-177, 1986.

MICHELS, K.B.; MOHLLAJEE, A.P.; ROSET-BAHMANYAR, E.; BEEHLER, G.; MOYSICH, K.B. Diet and Breast Cancer: A Review of the Prospective Observational Studies. **American Cancer Society, Supplement to Cancer**, v. 109, n.12, 2007.

MORABIA, A.; BERNSTEIN, M. ; HÉRITIER, S.; KHATCHATRIAN, N. Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. **Am J Epidemiol**, v. 143, n. 9, p. 918- 928, 1996.

NAGATA, C.; MIZOUE, T.; TANAKA, K.; TSUJI, I.; INOUE, M.; TSUGANE, S. Tobacco smoking and breast cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 36, p. 387-394, 2006.

NISSEN, S. B.; TJONNELAND, A.; STRIPP, C.; OLSEN, A.; CHRISTENSEN, J.; OVERVAD, K. Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women. **Cancer Causes and Control**, v. 14, p. 695-704, 2003.

NKONDJOCK A, GHADIRIAN P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. **Medical Science**, v. 21, p.175-180, 2005.

OLINSKI, R.; GACKOWSKI, D.; FOKSINSKI, M.; ROZALSKI, R.; ROSZKOWSKI, K.; JARUGA, P. Oxidative DNA damage: assessment of the role in carcinogenesis, atherosclerosis, and acquired immunodeficiency syndrome. **Free Radic Biol Med**; v. 33; p.192-200, 2002.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva, 1998. 276 p.

OMS- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry**. WHO technical report series 854. Geneva: WHO,1995.

OMS- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life**. Geneva: WHO, 2002.

OMS- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **World Health Statistics 2006**. França: WHO, 2006.

PAGE, D. L; JENSEN, R. A.; SIMPSON, J. F., DUPONT, V. D. Historical and epidemiologic background of human premalignant breast disease. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**, v. 5, n. 4, p. 341-349, 2000.

PAIVA, C. E.; RIBEIRO, B. S.; GODINHO, A. A.; MEIRELLES, R. S. P.; SILVA, E. V. G. S.; MARQUES, G. D. et al. Fatores de risco para câncer de mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso controle. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, p. 231-237, 2002.

PAPAS, A. M. Diet and antioxidants status. **Food and Chemical Toxicology**, v. 3, p. 999-1007, 1999.

PARKIN, D. M.; BRAY, F. I.; DEVESA, S. S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **European Journal of Cancer**, v. 37, suppl 8, p. 54-66, 2001.

PATTERSON, R. E.; NEUHOUSER, M. L.; HEDDERSON, M. M.; SCHWARTZ, S. M.; STANDISH, L. J.; BOWEN, D. J. Changes in diet, physical activity, and supplement use among adults diagnosed with cancer. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 103, p. 323-328, 2003.

PEGRAM M.D.; KONECNY G.E.; O'CALLAGHAN C.; et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapy drugs used in the treatment of breast cancer. **J Nat Ca Inst**, v. 96, p. 739-49, 2004.

PEREZ, E.; MUSS, H. B. Optimizing adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer. **Oncology**, v. 19, n.14, p. 1759-1767, 2005.

PIERCE, J. P.; NEWMAN, V. A.; FLATT, S. W.; FAERBER, S.; ROCK, C. L.; NATARAJAN, L.; CAAN, B. J.; et al. Telephone counseling intervention increases intakes of micronutrient-and phytochemical-rich vegetables, fruit and fiber in breast cancer survivors. **The Journal of Nutrition**, v.134, p. 452-458, 2004.

PIERCE, J.P; NATARAJAN, L.; CAAN, B. J.; PARKER, B. A.; GREENBERG, R.; FLATT, S. W.; et al. Influence of a Diet Very High in Vegetables, Fruit, and Fiber and Low in Fat on Prognosis Following Treatment for Breast Cancer: The Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Randomized Trial. **JAMA**, v. 298, n.3, p. 289–298, 2007.

PINHEIRO, A. B. V.; LACERDA, E. M. A.; BENZECRY, E. H.; GOMES, M. C. S.; COSTA, V. M. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. São Paulo: Editora Atheneu; 2004.

PINHO, V. F. S.; COUTINHO, E.S. F. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, n. 5, p.1061-1069, 2007.

PITOT, H.C.; DRAGAN, Y.P. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. **FASEB Journal**, v.5, p. 2280-2286, 1991.

ROCK, C. L.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. **J Clin Oncol**, v. 20, n. 15, p. 3302-3316, 2002.

SALMINEN, E.; HEIKKILA, S.; POUSSA, T.; LAGSTRO, M.H.; SAARIO, R.; SALMINEN, S. Female patients tend to alter their diet following the diagnosis of rheumatoid arthritis and breast cancer. **Prev Med**, v. 34, p. 529–535, 2002.

SALVAJOLI, J. V.; SANTOS, E. C. **Radio-oncologia**. In: KOWASLKI, L. P.; ANELLI, A.; SALVAJOLI, J. V.; LOPES, L. F. Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia. 2 ed., São Paulo: Âmbito Editores Ltda, 2002. p. 92-99.

SAXE, G. A.; ROCK, C. L.; WICHA, M. S.; SCHOTTENFELD, D. Diet and risk for breast cancer recurrence and survival. **Breast Cancer Res Treat**, v. 53; p. 241-253, 1999.

SCHWARTZ, G. F.; SCHWARTING, R. RABINDRANATH, P.; FINKEL, G. C. Clinical applications of serum and tissue markers in malignant disease: breast cancer as the paradigm. **Clin Chem**, v. 39. n. 11, p. 2404-2412, 1993.

SEIFRIED, H. E.; ANDERSON, D. E.; FISHER, E. I.; MILNER, J. A. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 18, p. 567-579, 2007.

SENER, E. D.; GONENC, A.; AKINCI, M.; TORUN, M. Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. **Cell Biochemistry and Function**, v. 25, n. 4, p. 377-382, 2007.

SEVEN, A.; ERBIL, Y.; SEVEN, R. Breast cancer and benign breast disease patients evaluated in relation to oxidative stress. **Cancer Biochem Biophys**, v. 16, p. 333-345, 1998.

SICHERI, R.; EVERHART, M. D. Validity of a Brazilian frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, v. 19, p. 1649-1659, 1998.

SIES, H. Oxidative stress: introductory remarks. In.: SIES, H. **Oxidative stress**. Florida: Academic Press, p. 1-10, 1985.

SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European Journal of Biochemistry**, v. 215, n. 2, p. 213-19, 1993.

SKRZYDLEWSKA, E.; SULKOWSKI, S.; KODA, M.; ZALEWSKI, B.; KANCZUGA-KODA, L.; SULKOWSKA, M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 3, p. 403-406, 2005.

SOWELL, J.; FREI, B.; STEVENS, J. F. Vitamin C conjugates of genotoxic lipid peroxidation products: structural characterization and detection in human plasma. **Proc Natl Acad Sci**, v. 101, n. 52, 17964-17969, 2004.

STATA CORPORATION. **Stata Statistics Software: Release 9.0**. College Station, TX: Stata Corporation, 2005.

TAS, F.; HANSEL, H.; BELSE, A.; ILVAN, S.; ARGON, A.; CAMLICA, H.; TOPUZ, E. Oxidative stress in breast cancer. **Medical Oncology**, v. 22, p. 11-15, 2005.

TAVANI, A.; GALLUS, S.; LA VECCHIA, C.; NEGRI, E.; MONTELLA, M.; DAL MASO, L. & FRANCESCHI, S. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. **European Journal of Cancer**, v. 35, p. 1361-1367, 1999.

TERRY, P. D.; ROHAN, T. E. Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 11, p.953-971, 2002.

THOMAS, J.A. Estresse oxidativo e defesa contra antioxidantes. In.: SHILS, M. E. et al. **Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença**. v. 1, 9.ed, São Paulo: Manole, 2003. 1026 p.

THOMSON, C. A.; FLATT, S. W.; ROCK, C. L.; RITTENBAUGH, C. ; NEWMAN, V.; PIERCE, J. P. Increased fruit, vegetable and fiber intake and lower fat intake reported among women previously treated for invasive breast cancer. **J Am Diet Assoc**, v. 102, p. 801-808, 2002.

THOMSON, C. A.; GIULIANO, A. R.; SHAW, J. W.; ROCK, C. L.; RITTENBAUGH, C. K.; HAKIM, I. A.; et al. Diet and biomarkers of oxidative damage in women previously treated for breast cancer. **Nutrition and Cancer**, v. 51, p. 146-154, 2005.

THOMSON, C. A.; STENDELL-HOLLIS, N.R.; ROCK, C.L.; CUSSLER, E.C.; FLATT, S.W.; PIERCE, J.P. Plasma and Dietary Carotenoids are Associated with Reduced Oxidative Stress in Women Previously Treated for Breast Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.16, n.10, p. 2008-2015, 2007.

THULER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 49, p. 227-238, 2003.

TRABER, M. G; ARAI, H. Molecular mechanisms of vitamin E transport. **Annual Review of Nutrition**, v.19, p.343-355, 1999.

TRINTIN, L. A. **Avaliação Nutricional**. In: IKEMORI, E. H. A.; OLIVEIRA, T.; SERRALHEIRO, I. F. D.; SHIBUYA, E.; COTRIM, T. H.; TRINTIN, L. A. et al. *Nutrição em Oncologia*. São Paulo: Lemar, p. 45-82. 2003.

VALKO, M.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M.; RHODES, C. J.; TELSER, J. Role oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 266, p. 37-56, 2004.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONON, M. T. D.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.39, p. 44-84, 2007.

VALKO, M.; RHODES, C. J.; MONCOL, J.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, p. 1-40, 2006.

VAN ACKER, S. A. B. E. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. **Free Rad Biol Med**, v. 20, n. 3, p. 331-342, 1996.

VIEIRA, F.G.K. **Características sócio-demográficas, reprodutivas, clínicas, nutricionais e de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama**. 2008. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

WAITZBERG, A. F. L.; BRENTANI, M. M. Nutrição e câncer de mama. In: WAITZBERG, D. L. **Dieta, nutrição e câncer**. Rio de Janeiro: Atheneu, p. 224-230, 2004.

WAYNE, S. J.; LOPEZ, S. T.; BUTLER, L. M. BAUMGARTNER, K. B.; BAUMGARTNER, R. N.; BALLARD-BARBASH, R. Changes in dietary intake after diagnosis of breast cancer. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 104, n. 10, p. 1561-1568, 2004.

WELSCH, C. W. Review of the effects of dietary fat on experimental mammary gland tumorigenesis: role of lipid peroxidation. **Free Radic Biol Med**, v. 18, n.4, p.757 -773, 1995.

WILLET, W. C. Diet and breast cancer. **Journal of Internal Medicine**, v. 249, p. 395-411, 2001.

WILLET, W. C. **Nutritional Epidemiology**. New York: Oxford University; 1998.

WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective**. Washington, DC: AICR, 2007.

WYNDER E. L.; COHEN L. A.; MUSCAT, J. E.; WINTERS, B.; DWYER, J. T.; BLACKBURN, G. Breast cancer: Weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. **J Natl Cancer Inst**, v. 89, p. 766-775, 1997.

XU, K. Y.; ZWEIEE, J. L.; BECKER, L. C. Hydroxyl radical inhibits sarcoplasmic reticulum Ca^{+2} -ATPase function by direct attack on the ATP binding site. **Circ Res**, v. 80, p. 76-81, 1997.

YEATMAN, T. J. Parâmetros Prognósticos no carcinoma. *In: A mama tratamento abrangente das doenças benignas e malignas*. São Paulo. Manole, p. 377-99, 1994.

YEH, C. C.; HOU, M. F.; TSAI, S. M.; LIN, S. K.; HSIAO, J. K.; HUANG, J. C.; et al. Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. **Clinica Chimica Acta**, v. 361, p. 104-111, 2005.

YU, P. B. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. **Physiological Review**, v. 74, p. 139-162, 1994.

ZABOTTO, C. B. **Registro fotográfico para inquéritos dietéticos**. Campinas: Unicamp, 1996.

ZHANG, S.; FOLSON, A. R., SELLERS T. A.; KUSHI, L. H.; POTTER, J. D. Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat: The Iowa Women's Health Study. **Cancer**, v. 76, p. 275-283; 1995.

ZHANG, S.; HUNTER, D. J.; FORMAN, M. R.; ROSNER, B. A.; SPEIZER, F. E.; COLDITZ, G. A.; et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 91, p. 547-556, 1999.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996, segundo o Conselho Nacional de Saúde.

A Universidade Federal de Santa Catarina, através das pesquisadoras **Patrícia Faria Di Pietro**, professora do Departamento de Nutrição, **Gabriele Rockenbach e Claudia Ambrosi**, alunas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, está desenvolvendo a pesquisa **INFLUÊNCIA DO CONSUMO ALIMENTAR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**.

O objetivo desta pesquisa é investigar a relação entre a alimentação e estresse oxidativo (análise do dano celular no sangue) em mulheres com câncer de mama em dois momentos: 1) na ocasião em que forem realizados os exames, punção e/ou cirurgia do nódulo suspeito; 2) após o término do tratamento.

Serão realizadas entrevistas pelas nutricionistas, nos dois momentos de avaliação da pesquisa, com o objetivo de verificar as características pessoais, clínicas, socioeconômicas e de alimentação, além da avaliação de medidas corporais (peso, altura, circunferências e dobras cutâneas). A coleta de sangue será realizada por profissional da área de enfermagem com experiência e também ocorrerá nos dois momentos. Se necessário, ainda serão consultados os prontuários para a complementação de informações necessárias para a pesquisa.

Este estudo não trará nenhum risco para a sua integridade física ou moral. Os materiais para coleta sangüínea serão descartáveis. Apenas poderá ocorrer uma sensação de dor (suportável) durante a coleta sangüínea.

Garantimos que as informações fornecidas serão utilizadas apenas neste trabalho sem a identificação das participantes.

Sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento do estudo, sem qualquer consequência para você, sendo que não receberá nenhum tipo de indenização pela participação na pesquisa.

Caso tenha alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato através do telefone (48) 3721-8014.

Eu, _____, fui esclarecida sobre a pesquisa “INFLUÊNCIA DO CONSUMO ALIMENTAR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA” e aceito participar livremente da mesma.

Florianópolis, ____ de _____ de 2008.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Se sim, com que idade ocorreu a sua menopausa? _____
Foi por histerectomia? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, você faz uso de reposição hormonal? 1: () Sim 2: () Não
Você realiza consulta ginecológica anualmente? 1: () Sim 2: () Não
Você realizou mamografia? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, com que idade realizou a 1ª mamografia? _____ anos
Você pratica atividade física? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, qual (ou quais)?
Quantas vezes por semana?
E quanto tempo por vez? _____
E há quanto tempo?
Você fuma? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, há quanto tempo?
Quantos cigarros por dia você fuma?
Se não, você já fumou? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, por quanto tempo?
Quantos cigarros por dia você fumava?
Etilismo? 1: () Sim 2: () Não
Há alguém na sua família que tem (ou teve) CA de mama? 1:() Sim 2:() Não
Se sim, qual o seu grau de parentesco com esta pessoa? 1: () mãe 6: () prima 1º Grau 2: () filha 7: () tia 2º Grau 3: () avó 8: () prima 2º Grau 4: () irmã 9: () outros 5: () tia 1º Grau
Existe alguém em sua família que tem ou já teve outro tipo de câncer? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, Qual o câncer?
Se sim, qual o seu grau de parentesco com esta pessoa? 1: () pai/mãe 6: () primo 1º Grau 2: () filho 7: () tio 2º grau 3: () avô/avó 8: () primo 2º grau 4: () irmão/irmã 9: () outros 5: () tio 1º Grau
Qual a renda mensal da família (em reais)? _____
Quantas pessoas moram com você? _____
Data da cirurgia: ____/____/____.
Tipo de cirurgia:
Diagnóstico de CA de mama? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, qual o tipo de tratamento? 1: () quimioterapia 2: () radioterapia 3: () mastectomia
Grau de Estadiamento? 1:() Grau I 2:() Grau II 3:() Grau III 4:() Grau IV 5:() Grau V

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso Usual:	Peso Atual:	Altura:
Circ. Braquial:	Prega Tricipital:	IMC:
Circ. Quadril:	Circ. Abdominal:	Circ. Cintura:

APÊNDICE C - QUESTIONÁRIO CLÍNICO-NUTRICIONAL APÓS TRATAMENTO

Nome da paciente: _____ Data da entrevista: _____

Radioterapia () Sim () Não

Se sim, quantas sessões foram realizadas? _____

Permanece em tratamento? _____

Há quanto tempo concluiu o tratamento? _____

Procedimento cirúrgico

Há quanto tempo foi realizado? _____

Qual procedimento cirúrgico? _____

Quimioterapia () Sim () Não

Se sim, quantas sessões foram realizadas? _____

Forma de administração: _____

Permanece em tratamento? _____

Há quanto tempo concluiu o tratamento? _____

Tamoxifeno () Sim () Não **Inibidor da aromatase** () Sim () Não **Herceptin** () Sim () Não

Se sim, há quanto tempo iniciou o tratamento? _____

Permanece em tratamento? _____

Há quanto tempo concluiu o tratamento? _____

Medicamentos associados ao tratamento antineoplásico

() antiemético () corticóide () protetor gástrico () Outro? Qual? _____

Reações colaterais devido ao tratamento (anotar número de vezes ao lado)

Lesões Orais () Diarréia () Constipação () Edema () Fadiga () Náusea ()

Vômito () Anorexia () Dificuldade de mastigação () Disfagia () Boca seca (xerostomia) ()

Outra () Qual? _____

Desenvolveu algum tipo de aversão alimentar? () Sim () Não

Quais? _____

Houve inclusão de alimentos ou suplementos, complementares ou produtos homeopáticos ou polivitamínicos após o diagnóstico? () Sim () Não

Qual? _____

Desde quando utiliza? _____

Permanece utilizando? _____

Quando interrompeu o uso? _____

Instituição de Saúde onde realizou o tratamento: _____ Contato:

Médico responsável: _____

com gordura ou frita									
Carne de porco magra ou assada									
Frango com gordura/pele ou frito									
Frango magro ou assado									
Salsicha ou lingüiça									
Peixe fresco frito ou á milanesa									
Peixe fresco assado ou grelhado									
Sardinha ou atum (lata)									
Hambúrguer ou carne moída									
Pizza									
Bacon ou toucinho									
Banha de porco									
Óleo vegetal									
Oleaginosas									
Alho	Anote só a frequência								
Cebola	Anote só a frequência								

Adoçante	Anote só a frequência								

APÊNDICE E – ALIMENTOS DOS GRUPOS E SUBGRUPOS ALIMENTARES

GRUPO E SUBGRUPO ALIMENTAR	ALIMENTOS CONSIDERADOS
Cereais, tubérculos e raízes*	Todos os cereais inclusive os cereais de pastelaria
Cereais de pastelaria	Salgadinhos fritos e pizza
Verduras*	Todas as verduras
Verduras crucíferas	Brócolis/ couve-flor, repolho e couve
Verduras ricas em carotenóides	Abóbora, cenoura e couve
Total de frutas*	Todas as frutas inclusive suco da fruta
Frutas ricas em vitamina C	Goiaba, kiwi, laranja, mamão, manga, melancia, morango e tangerina
Frutas ricas em carotenóides	Caqui e manga
Total de leguminosas*	Feijão e lentilha
Total de leites e derivados*	Todos os laticínios ricos e pobres em gordura
Laticínios ricos em gordura	Leite integral, iogurte, nata, queijo amarelo e queijo cremoso
Laticínios pobres em gordura	Leite desnatado e queijo branco
Total de carnes e ovos*	Todas as carnes e ovos
Carnes vermelhas	Carne bovina gorda e magra e carne suína gorda e magra
Peixes	Peixe frito, peixe assado e sardinha ou atum
Aves	Frango gordo e frango magro
Carnes processadas	Lingüiça, salsicha, presunto mortadela
Carnes gordurosas	Carne bovina gorda, carne suína gorda, frango frito e peixe frito
Carnes magras	Carne bovina magra, carne suína magra, frango magro e peixe assado
Total de óleos e gorduras*	Todas as gorduras
Gorduras de origem vegetal	Óleo vegetal, margarina, maionese e oleaginosa
Gorduras de origem animal	Bacon ou toucinho, banha de porco e manteiga
Total de açúcares e doces*	Todos os açúcares e doces

* De acordo com o Guia Alimentar para População Brasileira (BRASIL, 2006).

ANEXOS

ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró - Reitoria de Pesquisa
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 082

O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

APROVADO

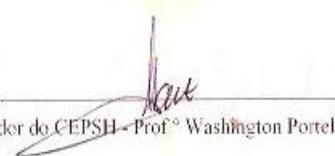
PROCESSO: 099/08 FR- 179678

TÍTULO: Influência do consumo alimentar no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama.

AUTORES: Patricia faria Di Pietro, Gabriele rockenbach e Claudia Ambrosi.

DEPARTAMENTO.: Nutrição/UFSC.

FLORIANÓPOLIS, 30 de Maio de 2008.


Coordenador do CEPSH - Prof.º Washington Portela de Souza

ANEXO B - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA MATERNIDADE CARMELA DUTRA



**ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
MATERNIDADE CARMELA DUTRA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS EM SERES HUMANOS**

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP

FORMULÁRIO RELATO/PARECER DO PROJETO

Título do Projeto: "INFLUÊNCIA DO CONSUMO ALIMENTAR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA "	
Relator:	CAE Nº :
Nomes dos Pesquisadores: Patrícia F. Di Peitro, Gabriele Rockenboch, Cláudia Ambrósio	

PROTOCOLO

1. Objetivo(s) do Estudo:			
2. Material e Método	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	
3. Número de Indivíduos e Método de Seleção	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	
4. Medidas a Serem Obtidas	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	
5. Forma de Armazenamento e Avaliação dos Dados - Confidencialidade	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	
6. Tempo de Duração do Estudo	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	
7. Relação Risco-benefício	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Procedimentos de Desconforto e Distresse	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica
9. Grau de Risco	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Compensação/Arranjos Financeiros	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input checked="" type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica
11. Indenização	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica





**ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
MATERNIDADE CARMELA DUTRA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS EM SERES HUMANOS**

Título do Projeto: "INFLUÊNCIA DO CONSUMO ALIMENTAR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA"

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Informações ao indivíduo a ser pesquisado (incluindo todo o procedimento, medidas a serem obtidas, riscos e benefícios e, desconforto).	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Uso da linguagem para escrever o Formulário de Consentimento.	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Acompanhamento assistencial. Permissão de desistência	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
4. Produção de fotografias, filmagens, etc. Verificar se houve permissão para obtenção destes e, a forma de sigilo do material (e.g. fotos).	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Elaboração de questionários.	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica

Comentários:

Assinatura do Relator

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa:

<input checked="" type="checkbox"/> APROVADO
<input type="checkbox"/> APROVADO, COM PENDÊNCIA
<input type="checkbox"/> RETIRADO
<input type="checkbox"/> APROVADO E ENCAMINHADO À CONEP/MS
<input type="checkbox"/> REPROVADO

Florianópolis, 06/05/2008

Assinatura da Presidente



ANEXO C - TABELA DE SAFRA DE ALIMENTOS DA SECRETARIA DE AGRICULTURA E ABASTECIMENTO DO ESTADO DE SÃO PAULO

PRODUTO	MESES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Abacate			X	X	X	X						
Abacaxi	X	X						X	X			X
Banana prata					X	X	X	X	X	X		
Caqui		X	X	X								
Goiaba	X	X	X	X	X							
Laranja	X			X	X	X	X	X				
Limão	X	X	X	X	X	X						
Maçã	X	X	X	X								
Mamão				X	X	X	X					
Manga	X										X	X
Maracujá Azedo	X	X	X	X	X	X	X					
Melancia	X	X	X	X	X	X						
Melão amarelo	X	X	X				X	X				
Morango							X	X	X	X	X	
Pêra	X											
Tangerina						X	X	X	X			
Uva	X	X										
Chicória	X							X	X	X	X	
Pimentão	X	X	X	X	X							
Abóbora	X	X	X	X	X	X	X	X				
Abobrinha	X	X	X	X	X							
Pepino	X	X	X	X								
Vagem	X		X	X	X					X	X	X
Quiabo	X	X	X	X	X							
Cenoura	X						X	X	X	X	X	X
Beterraba	X	X						X	X	X	X	X
Couve-flor								X	X	X		