

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DORIS NAKO SUZUMURA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE
DURANTE 60 DIAS SOBRE A CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA
DE PACIENTES EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO DEVIDO AO
CÂNCER DE MAMA**

**CURITIBA
2015**

DORIS NAKO SUZUMURA

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE
DURANTE 60 DIAS SOBRE A CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA
DE PACIENTES EM TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO DEVIDO AO
CÂNCER DE MAMA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Fisiologia do Curso de Pós-Graduação em Fisiologia do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Fernandes

Co-orientador: Prof. Dr. Ricardo Tanhoffer

CURITIBA
2015

Universidade Federal do Paraná
Sistema de Bibliotecas

Suzumura, Doris Naoko

Efeito da suplementação com óleo de peixe durante 60 dias sobre a capacidade cardiorrespiratória de pacientes em tratamento antineoplásico devido ao câncer de mama. / Doris Naoko Suzumura. – Curitiba, 2015. 104f. : il. ; 30cm.

Orientador: Luiz Claudio Fernandes

Co-orientador: Ricardo Tanhoffer

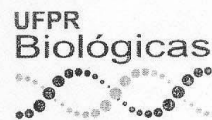
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

1. Mamas-Cancer. 2. Cancer-Quimioterapia. 3. Ácidos graxos. I. Título. II. Fernandes, Luiz Claudio. III. Tanhoffer, Ricardo. IV. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

CDD (20. ed.) 612



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências Biológicas
Departamento de Fisiologia
Programa de Pós-Graduação em Fisiologia



PARECER

Os abaixo-assinados, membros da Banca Examinadora da Defesa de Dissertação de Mestrado, a qual se submeteu **DORIS NAOKO SUZUMURA** para fins de obter o título de Mestre em Fisiologia pela Universidade Federal do Paraná, são de parecer unânime à

APROVAÇÃO da acadêmica.

A obtenção do título está condicionada à implementação das correções sugeridas pelos membros da banca examinadora e ao cumprimento integral das exigências estabelecidas no Regimento interno deste Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 18 de junho de dois mil e quinze.

Professor Doutor Woldir Wosiacki Filho
HEG- Membro Titular

Professora Doutora Fabíola Izgher
UFPR - Membro Titular

Professor Doutor Luiz Cláudio Fernandez
UFPR - Orientador e Presidente da Banca Examinadora



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências Biológicas
Departamento de Fisiologia
Programa de Pós-Graduação em Fisiologia



Ata da defesa de dissertação de mestrado de DORIS NAOKO SUZUMURA

Aos dezoito dias do mês de junho do ano de dois mil e quinze, foi realizada no Auditório do Departamento de Fisiologia no Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, a defesa de dissertação da mestrand **Doris Naoko Suzumura**, intitulada **“EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM ÓLEO DE PEIXE DURANTE 60 DIAS SOBRE A CAPACIDADE CARDIORESPIRATÓRIA DE PACIENTES EM TRATAMENTO ANTINEOPLASICO DEVIDO CANCER DE MAMA”**. A abertura teve início às 08h30min pelo Presidente da Banca Examinadora e Orientador da candidata, Professor Doutor Luiz Cláudio Fernandez. O Presidente apresentou ao público presente os membros da banca examinadora e logo passou a palavra à aluna, para que fizesse uma apresentação sucinta de sua dissertação. Após a explanação oral, o Professor Luiz Cláudio Fernandez passou à palavra ao primeiro examinador, Professor Doutor Woldir Wosiacki Filho do Hospital Erasto Gaertner. Na sequência, passou à palavra a segunda examinadora, Professora Doutora Fabíola Iagher do Departamento de Fisiologia da UFPR. A aluna respondeu as perguntas dos examinadores e se posicionou frente às críticas. Findas as arguições pelos demais membros da banca, o Presidente, o Professor Doutor Luiz Cláudio Fernandez fez uma rápida apreciação das conclusões mais importantes dos debates realizados e comunicou que a Banca Examinadora iria reunir-se em sessão secreta para discussão e atribuição dos conceitos. Os trabalhos foram interrompidos por cinco minutos. Após haver analisado o referido trabalho e argüido a candidata, os membros da banca examinadora reunidos em sessão secreta deliberaram pela **“APROVAÇÃO”**, habilitando-a ao título de Mestre em Fisiologia, condicionada à implementação das correções sugeridas pelos membros da banca examinadora e ao cumprimento integral das exigências estabelecidas no Art. 59º do Regimento interno deste Programa de Pós-Graduação. Eu, Luiz Cláudio Fernandez, Presidente da Banca Examinadora lavrei a presente ata, a qual assino juntamente com os senhores examinadores.

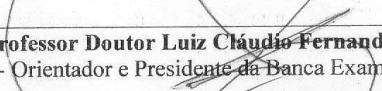
Curitiba, 18 de junho de dois mil e quinze.



Professor Doutor Woldir Wosiacki Filho
HEG - Membro Titular



Professora Doutora Fabíola Iagher
UFPR - Membro Titular



Professor Doutor Luiz Cláudio Fernandez
UFPR - Orientador e Presidente da Banca Examinadora

Centro Politécnico – Caixa Postal 19031 – CEP: 81531-990 – Curitiba/PR
Telefones: (41) 3361-1714 – Fax (41) 3361-1714 – fisiologia@ufpr.br
www.bio.ufpr.br

AGRADECIMENTOS

À Deus por me dar força, garra e persistência para conclusão desta pesquisa.

Ao professor Dr. Luiz Cláudio Fernandes, orientador deste trabalho, por esta oportunidade, imensa dedicação, profissionalismo e amizade.

Ao professor Ricardo Tanhoffer pela amizade e orientação.

À professora Katya Naliwaiko pela ajuda e dedicação.

À professora Raciele Guarda pela disponibilidade e paciência.

À Juliana Carvalho Schleder que me ajudou desde o início da elaboração do projeto e que possibilitou o sucesso desta dissertação.

As pacientes que são as protagonistas deste estudo e, que aceitaram, participaram e compreenderam a necessidade de pesquisas para melhores expectativas principalmente nesse momento tão difícil.

Ao meu namorado Diego Massuda, que sempre me apoiou e me incentivou mesmo nos momentos mais difíceis. E, sem a sua paciência, amizade e companheirismo, com certeza este trabalho não se realizaria.

A toda minha família pelo incentivo constante, compreensão, força e carinho.

A equipe de Oncologia Clínica do Hospital Erasto Gaertner pelo apoio e colaboração.

A todos do Setor de Fisioterapia do Hospital Erasto Gaertner pelo acolhimento e confiança no uso dos equipamentos e espaço físico para a coleta de dados.

A Empresa Naturalis patrocinadora das cápsulas de óleo de peixe.

Aos colegas do laboratório pela companhia, convivência, amizade e conhecimento.

A todos os professores do Departamento de Fisiologia.

*“Dedico este trabalho aos meus pais, Yoko Suzumura e Yasushi Suzumura,
exemplos de vida pessoal e espiritual”*

*“As coisas não surgem de opiniões e sim das ações”.
“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele
possa ser realizado”.*

Kuraji Kashiwaji

RESUMO

O câncer de mama é o tipo mais frequente nas mulheres e o tratamento pode ser realizado por diversas estratégias terapêuticas locais e sistêmicas. A quimioterapia atua atacando as células que se dividem rapidamente, mas possui estreito índice terapêutico devido aos efeitos colaterais. Pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama podem apresentar complicações físicas, emocionais e também, respiratórias. A suplementação da dieta com óleo de peixe resulta em efeitos anti-inflamatórios com redução do risco de câncer de mama e melhora no resultado da quimioterapia. Entretanto, sua eficácia no sistema cardiorrespiratório de pacientes em tratamento quimioterápico por câncer de mama ainda é pouco explorado.

Objetivo: avaliar as respostas cardiorrespiratórias após suplementação alimentar com óleo de peixe em pacientes com neoplasias malignas de mama em tratamento quimioterápico. **Método:** 32 pacientes com diagnóstico de câncer de mama e submetidas a tratamento cirúrgico com tratamento quimioterápico agendado foram randomizadas em 2 grupos: grupo controle (GC) e grupo suplementado (GS). Todas as pacientes realizaram 3 avaliações cardiorrespiratórias e coletas sanguíneas (antes de iniciar o tratamento quimioterápico, após 30 e 60 dias), sendo que as pacientes do GS ingeriram 4 g/dia de óleo de peixe durante esse período.

Resultados: As pacientes do GS apresentaram aumento significativo tanto na pressão inspiratória máxima $p \leq 0,05$ como na pressão expiratória máxima $p \leq 0,05$ avaliada por manovacuometria, porém não apresentaram diferença significativa na mobilidade da caixa torácica e no teste de espirometria, exceto na variável VVM (ventilação voluntária máxima), que apresentou aumento ($p \leq 0,05$) quando comparado com GC ao final de 60 dias de suplementação. No teste de caminhada de 6 minutos em esteira, ambos os grupos apresentaram redução na distância percorrida após 30 dias, porém no GC essa redução permaneceu após 60 dias, enquanto no GS houve aumento ($p \leq 0,05$) quando comparada ao GC nesse período. Em relação as variáveis sanguíneas avaliadas, a concentração de lactato sanguíneo teve variação significativa ($p \leq 0,05$) no GS ao longo das avaliações, e foi significativamente menor quando comparada à do GC ($p \leq 0,05$) após 60 dias de suplementação. A concentração plasmática de HDL não se alterou ao longo de 60 dias de suplementação, enquanto o GC apresentou uma diminuição significativa ($p \leq 0,05$) nesse período. A concentração plasmática de TAG do GC apresentou aumento não significativo ($p > 0,05$) ao longo dos 60 dias, enquanto no GS esta se manteve constante, com diferença significativa quando comparado ao GC ao final de 60 dias de suplementação ($p \leq 0,05$). **Conclusão:** A suplementação com óleo de peixe, 4 g/dia durante 2 meses, nas pacientes em tratamento quimioterápico adjuvante devido câncer de mama provocou melhora da força e resistência muscular respiratória, melhora no desempenho funcional e, manteve às concentrações de TAG e HDL – colesterol, enquanto as pacientes do grupo controle apresentaram aumento desses parâmetros durante esse período.

Palavras-chave: câncer de mama, quimioterapia, ácidos graxos, sistema cardiovascular, sistema respiratório.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common type in women and the treatment can be performed by several local and systemic therapeutic strategies. Chemotherapy works by attacking cells that divide rapidly, but has a narrow therapeutic index due to side effects. Patients undergoing treatment for breast cancer may have physical, emotional and also respiratory complications. Dietary supplementation with fish oil results in anti-inflammatory effects with reduced risk of breast cancer and improves the outcome of chemotherapy. However, its efficacy in cardiorespiratory system of patients undergoing chemotherapy for breast cancer still has little evidence. Objective: To investigate the cardiorespiratory responses to dietary supplementation with fish oil in patients with malignant breast cancer undergoing chemotherapy. Methods: 32 patients diagnosed with breast cancer undergoing surgery and they would start chemotherapy were randomized into 2 groups: control group (CG) and the supplemented group (SG). All patients underwent 3 cardiorespiratory and blood collections ratings (before chemotherapy, 30 and 60 days later), and the SG patients intake 4 g/day of fish oil during that period. Results: SG patients showed a significant increase in both maximal inspiratory pressure ($p \leq 0.05$) and in maximal expiratory pressure ($p \leq 0.05$) assessed by manometer, but no significant difference in the mobility of the rib cage and in the spirometry test, except in MVV variable (maximum voluntary ventilation), which increased ($p \leq 0.05$) when compared to CG after 60 days of supplementation. In treadmill 6 minute walk-test, both groups showed a reduction in distance after 30 days, but in the CG this reduction persist after 60 days, while there was an increase in SG ($p \leq 0.05$) when compared to the CG in this period. Blood lactate concentration had a significant variation ($p \leq 0,05$) in the SG along the evaluations, and was significantly lower when compared to the CG ($p \leq 0.05$) after 60 days of supplementation. The plasma HDL concentration remained after 60 days of supplementation, while CG showed a significant decrease ($p \leq 0.05$) over this period. The plasma concentration of TAG in the CG showed a non-significant ($p > 0.05$) in their concentration over the 60 days, while the SG kept his constant plasma concentration, with a significant difference when compared to the control group after 60 days of supplementation ($p \leq 0.05$). Conclusion: Supplementation with fish oil, 4 g/day during 60 days in patients at adjuvant chemotherapy for breast cancer treatment caused improvement in respiratory muscle strength and endurance, improvement in functional performance and kept the TAG and HDL - cholesterol while control patients showed increase in these parameters during that period.

Key-words: breast cancer, chemotherapy, fatty acids, cardiovascular system, respiratory system.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1. Tipos de cirurgia para tratamento do câncer de mama: nodulectomia (lumpectomia), setorectomia (*wide excision*), quadrantectomia e mastectomia. 20
- FIGURA 2. Cadeia carbônica dos ácidos graxos essenciais n-6 e n-3..... 29
- FIGURA 3. Conversão do ácido alfa- linolênico (ALA) em ácido graxo eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) e do ácido linoleico em ácido araquidônico (AA) e os efeitos dos ácidos graxos AA sobre a ativação de mediadores inflamatórios e do EPA com atividade inflamatória menos potente..... 30
- FIGURA 4. Diagrama mostrando as excursões respiratórias durante uma respiração normal e durante inspiração e expiração máximas..... 35
- FIGURA 5. Pontos de referência anatômica para realização da cirtometria..... 44
- FIGURA 6. Manovacuômetro..... 46
- FIGURA 7. Escore total na avaliação da qualidade de vida via questionário FACT-B, antes do início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe (GS) 53
- FIGURA 8. Valor obtido no teste de PI_{max} e PE_{max} das pacientes do grupo controle e suplementado, antes do início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), um mês (T30 e T30S) e dois meses (T60 e T60S) após tratamento quimioterápico sem suplementação e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe..... 55
- FIGURA 9. Distância percorrida no TC6 (m) antes do início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe (GS)..... 56
- FIGURA 10. Resultados obtidos da variável espirométrica VVM (l/min) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). 59
- FIGURA 11. Glicemia em jejum (mg/dL) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS) 60
- FIGURA 12. Concentração de lactato no plasma (mmol/L) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem (GC) e com suplementação de óleo de peixe (GS) 61

FIGURA 13. Concentração plasmática de colesterol total (mg/dL) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS)..... 61

FIGURA 14. Concentração plasmática de HDL (mg/dL) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS)..... 62

FIGURA 15. Concentração plasmática de LDL (mg/dL) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS)..... 62

FIGURA 16. Concentração plasmática de triacilgliceróis (mg/dL) início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS)..... 63

FIGURA 17. Números de leucócitos circulantes ($\times 1000/\text{mm}^3$) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS)..... 64

FIGURA 18. Números de neutrófilos circulantes ($\times 1000/\text{mm}^3$) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS)..... 64

FIGURA 19. Números de plaquetas circulantes ($\times 1000/\text{mm}^3$) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS)..... 65

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Dados do questionário dirigido a pacientes em tratamento com quimioterapia a serem coletados no estudo	50
TABELA 2. Variáveis do exame laboratorial	50
TABELA 3. Variáveis da avaliação cardiorrespiratória	51
TABELA 4. Dados biométricos das pacientes dos grupos controle (GC) e suplementados (GS)	52
TABELA 5. Mobilidade da caixa torácica a partir da avaliação de cirtometria torácica nos GC e GS antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe (GS) realizados em 3 pontos distintos: linha axilar, processo xifoide e cicatriz umbilical.	54
TABELA 6. Variáveis cardíacas avaliadas no TC6 antes do início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe (GS). As variáveis avaliadas foram: frequência cardíaca (FC - bpm), pressão sistólica (P. Sistólica - mmHg) e pressão diastólica (P. Diastólica - mmHg), todas avaliadas no início (i) e ao final (f) do TC6.	57
TABELA 7. Variáveis pulmonares avaliadas no TC6 antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). As variáveis avaliadas foram: saturação de oxigênio (SatO2 - %), frequência respiratória (FR - cpm) e escala de percepção de esforço (BORG), todas avaliadas no início (i) e ao final (f) do TC6.	57
TABELA 8. Variáveis espirométricas avaliadas intragrupo antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS)	58

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	-	Ácido araquidônico
AC	-	Ciclofosfamida, doxorubicina
ACS	-	<i>American Cancer Society</i>
ACT	-	Ciclofosfamida, doxorubicina, taxol
AG	-	Ácidos graxos
AGPI	-	Ácidos graxos poliinsaturados
AG	-	Ácidos graxos saturados
AGT	-	Ácidos graxos trans
ALA	-	Ácido graxo alfa- linolênico
BRCA1	-	<i>Gene breast cancer type 1 early onset</i>
BRCA2	-	<i>Gene breast cancer type 2</i>
CAF	-	Ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil
CMF	-	Ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil
COX	-	Enzima ciclooxygenase
CPT	-	Capacidade pulmonar total
CT	-	Colesterol total
CVF	-	Capacidade vital forçada
DHA	-	Ácido docosahexaenóico
DNA	-	Ácido desoxirribonucleico
EPA	-	Ácido eicosapentaenóico
FACIT	-	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FACT-B	-	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast</i>
FACT-G	-	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy- General</i>
FC	-	Frequência cardíaca
FEF ₂₅₋₇₅	-	Fluxo expiratório forçado médio
FR	-	Frequência respiratória
GC	-	Grupo Controle
GS	-	Grupo Suplementado
HDL	-	Lipoproteína de alta densidade
HEG	-	Hospital Erasto Gaertner

HRQoL	- <i>Health-related quality-of-life</i>
IMC	- Índice de massa corporal
IOM	- Institute of Medicine
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
LA	- Ácido linoleico
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
LOX	- Enzima lipoxigenase
NCI	- <i>National Cancer Institute</i>
n-3	- Omega-3
n-6	- Omega-6
PA	- Pressão arterial
PE _{max}	- Pressão expiratória máxima
PFE	- Pico de fluxo expiratório
PI _{max}	- Pressão inspiratória máxima
QV	- Qualidade de vida
RXT	- Radioterapia
SatO ₂	- Saturação de oxigênio
TAC	- Docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida
TC	- Docetaxel e ciclofosfamida
TC6	- Teste de caminhada de 6 minutos
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TAG	- Triacilglicerol
T0	- Tempo zero
T30	- Tempo trinta
T60	- Tempo sessenta
VEF ₁	- Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ /CVF	- Índice de Tiffenau
VR	- Volume residual
VVM	- Ventilação voluntária máxima

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	CÂNCER DE MAMA	16
1.2	TRATAMENTO	19
1.2.1	Cirúrgico	19
1.2.2	Sistêmico	21
1.2.2.1	Complicações do tratamento sistêmico	23
1.2.3	Local	26
1.3	ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS (AGPI)	28
1.4	ÓLEO DE PEIXE E CÂNCER	32
2	OBJETIVOS	37
2.1	OBJETIVO GERAL	37
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3	MATERIAIS E MÉTODOS	38
3.1	SELEÇÃO DE INDIVÍDUOS E AVALIAÇÃO INICIAL	39
3.2	AVALIAÇÃO INICIAL	41
3.2.1	Ficha de coleta de dados	41
3.2.2	Avaliação da qualidade de vida	41
3.2.3	Análise sanguínea	42
3.3	AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA INICIAL	43
3.3.1	Cirtometria	43
3.3.2	Manovacuetria	44
3.3.3	Espirometria	46
3.3.4	Teste de caminhada de seis minutos (TC6) em esteira	47
3.4	SUPLEMENTAÇÃO	49
3.5	REAVLIAÇÃO	50
3.5.1	Variáveis	50
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
4	RESULTADOS	52
5	DISCUSSÃO	66
6	CONCLUSÃO	76
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
	ANEXOS	103

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE MAMA

O câncer se desenvolve a partir de mutações genéticas celulares que ocorrem de forma esporádica em todos os seres vivos. Especificamente no caso do câncer de mama, estas mutações celulares começam na puberdade, onde o órgão começa a se desenvolver. As células mamárias localizadas nos ductos ou lóbulos, a cada mês e em determinado momento do ciclo menstrual, recebem estímulos por meio de estrógenos e progesterona, para iniciar o crescimento celular e se preparar para os períodos de gestação e lactação. Entretanto, se a fecundação não ocorrer, as células recebem novo sinal e voltam ao seu tamanho original. Esse processo ocorre desde a menarca até o climatério e, em algum momento, pode ocorrer erro no processo de multiplicação celular devido ao crescimento rápido, permanente e repetitivo da célula (DIAZ e CONDE GARCIA, 2000; LANCHEROS *et al.*, 2004). Uma dessas células alteradas dá origem a uma sucessão de células com a mesma anomalia, que também podem sofrer outras mutações, ocorrendo assim, o acúmulo de mutações nas células, podendo uma delas desenvolver o câncer (HALBE, 2000).

O câncer de mama é provavelmente o mais temido pelas mulheres, devido à sua alta frequência e, sobretudo, pelos seus efeitos psicológicos que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal. É o câncer mais comum entre as mulheres e a estimativa para 2014, válida também para 2015, são de 57.120 novos casos com risco estimado de 56,09 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2014).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente nas mulheres de quase todas as regiões do país, exceto na região Norte que é o segundo tumor mais incidente ficando atrás do tumor de colo uterino (INCA, 2014).

Segundo a *American Cancer Society* (ACS, 2015), há uma estimativa de 60.290 casos de doença em *in situ* (forma inicial ou não invasiva de neoplasia em que as células com características malignas não invadiram outros tecidos), 231.840 novos casos de doença invasiva e 40.290 mortes nos Estados Unidos previstas para 2015. Assim, menos de uma a cada 6 mulheres diagnosticadas com câncer de mama morrerão dessa doença. Essa incidência está associada à detecção precoce por meio da introdução da mamografia para rastreamento e à oferta de tratamento adequado à detecção precoce por meio da introdução da mamografia para rastreamento e à oferta de tratamento adequado no país.

Idade é o principal fator de risco com taxas de incidência que aumentam rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, ocorre esse aumento de forma mais lenta. Outros fatores de risco incluem: história familiar, aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher como menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, menopausa tardia e combinação de estrogênio e progesterona na terapia de reposição hormonal. Além desses fatores, alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido glandular e o tecido adiposo da mama) exposição à radiação ionizante na mama ou pulmão, consumo de álcool, obesidade, sedentarismo e história pessoal de doenças proliferativas benignas de mama também são considerados fatores de risco (ALTEKRUSE *et al.*, 2007; *National Cancer Institute* - NCI, 2015).

Ao que tudo indica, câncer de mama é resultado da interação de fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e o meio ambiente (JOHNSON-THOMPSON e GUTHRIE, 2000). Acredita-se que todos os cânceres de mama têm origem genética, sendo 90% - 95% deles esporádicos (não familiares) e decorram de mutações somáticas que se verificam durante a vida, e que 5% - 10% sejam hereditários (familiares) devido à herança de mutação germinativa ao nascimento, que confere a estas mulheres suscetibilidade ao câncer de mama (BARROS *et al.*, 2001). Essas mutações ocorrem em alguns genes, por exemplo, BRCA1 e BRCA2. Esses genes humanos produzem proteínas supressoras de tumor que ajudam na reparação do DNA danificado e, por conseguinte, desempenham papel na manutenção da estabilidade do material genético da célula. Quando qualquer um

destes genes está mutado ou modificado, de tal modo que o seu produto proteico não é manufaturado ou não funciona corretamente, danos do DNA não podem ser reparados corretamente. Como resultado, as células estão mais propensas a desenvolver alterações genéticas adicionais que podem conduzir ao câncer (NCI, 2014).

Mutações hereditárias específicas nos genes BRCA1 e BRCA2 aumentam o risco de câncer de mama feminina e de ovário, e tem sido associado ao aumento do risco de vários outros tipos de câncer. Juntos, BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por cerca de 20 a 25 por cento dos cânceres da mama hereditários (EASTON, 1999) e cerca de 5 a 10 por cento de todos os cânceres da mama (CAMPEAU *et al.*, 2008). Além disso, mutações no BRCA1 e BRCA2 representam cerca de quinze por cento dos cânceres de ovário geral (PAL *et al.*, 2005). Mutação do BRCA1 ou BRCA2 pode ser herdada da mãe ou do pai e o filho tem chance de 50 por cento de herdar a mutação (WEITZEL *et al.*, 2007).

A presença de nódulo palpável, acompanhado ou não de dor mamária é o principal sintoma do câncer de mama, mas podem surgir alterações na pele que recobre a mama como abaulamentos e retrações ou aspecto semelhante à casca de laranja, ou ainda, podem surgir nódulos palpáveis na axila (BRASIL, 2006).

Quando há suspeita de câncer de mama, inicialmente deve ser feita a confirmação do diagnóstico, através de exames de mamografia, ecografia, ressonância magnética e biópsia. A seleção da terapia depende da avaliação da fase da doença em que a paciente se encontra (NCI, 2015).

O estadiamento do tumor é feito de acordo com a Classificação TNM (T: tumor, N: linfonodo, M: metástase). O tamanho do tumor deve ser dado pelo maior diâmetro do componente invasivo, com a medida macroscópica confirmada pela medida microscópica, enquanto o status linfonodal avalia a presença ou ausência de metástase regional ou peritumoral e, por fim, a presença ou não de metástase à distância (GREENE *et al.*, 2002).

Os tumores são classificados histologicamente de acordo com a sua localização. Aproximadamente 90% de todos os cânceres de mama ocorrem nos ductos ou nos lóbulos e 80% de todos os casos iniciam nas células de revestimento

dos ductos mamários. Este tipo de câncer é chamado de carcinoma ductal. O câncer que inicia nos lóbulos é chamado de carcinoma lobular e é bilateral em 30% dos casos. Se a doença rompe o ducto e atinge os tecidos em volta, é chamado de infiltrativo ou invasor. A doença que está contida dentro dos ductos é chamada de "*in situ*", ou seja, é processo localizado (WILLIANS *et al.*, 2006; ACS, 2011).

1.2 TRATAMENTO

A melhor estratégia da conduta locorregional e sistêmica deve ser determinada por um conselho multidisciplinar individual para cada paciente com câncer de mama, antes do início de qualquer terapia (RIBNIKAR *et al.*, 2015). O tratamento do câncer de mama pode ser realizado por diversas estratégias terapêuticas como a cirurgia, quimioterapia, hormonioterapia e RXT (NCI, 2015) em que esses tratamentos podem ser neoadjuvantes ou adjuvantes, ou seja, antes ou após o procedimento cirúrgico.

1.2.1 Cirúrgico

A indicação cirúrgica depende do estadiamento clínico e do tipo histológico do tumor. A cirurgia é frequentemente a primeira modalidade do tratamento curativo, quando se trata de tumores relativamente pequenos. Deve-se retirar o tumor com uma margem de segurança e pode ser conservadora, fazendo-se a ressecção de um segmento da mama, na setorectomia (retirada de um segmento ou setor), tumorectomia (retirada apenas do tumor) ou quadrantectomia (retirada de um quadrante). Ou ainda, pode ser uma cirurgia radical (mastectomia), com retirada completa da mama inclusive o mamilo (FIGURA 1) (CONSENSO, 2004; LUINI *et al.*, 2007; ACS, 2015).

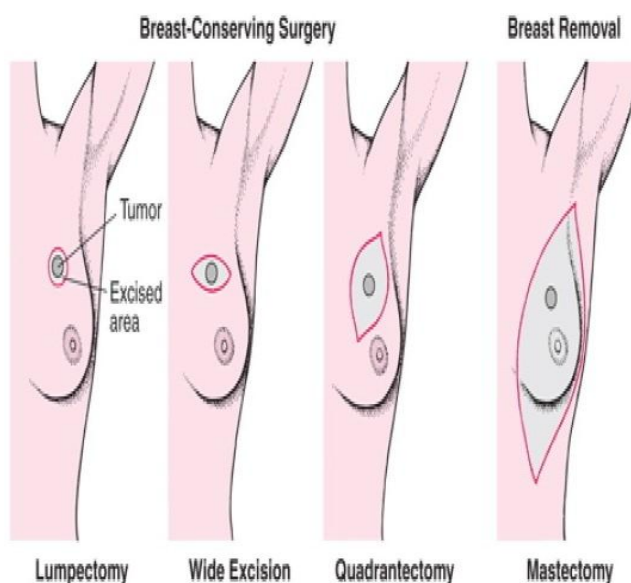


FIGURA 1. Tipos de cirurgia para tratamento do câncer de mama: nodulectomia (lumpectomia), setorectomia (*wide excision*), quadrantectomia e mastectomia.

FONTE: Adaptado de Sharma et al., 2010.

Segundo ACS (2009), se células cancerosas são encontradas nas margens do tecido mamário removido, tem-se margem positiva. Quando estas células não são encontradas, tem-se margem negativa. A presença de margem positiva significa que algumas células cancerosas podem não ter sido retiradas durante a cirurgia, sendo necessário novo tempo cirúrgico para conseguir uma margem cirúrgica negativa.

Em função da possibilidade de disseminação do tumor para os gânglios da axila, além de operar a mama, atualmente é utilizada a técnica de linfonodo sentinela. A técnica baseia-se no fato de que ocorre disseminação da doença para os gânglios axilares seguindo um trajeto onde necessariamente há um primeiro gânglio pelo qual as células metastáticas do tumor primário devem passar (CONSENSO, 2004; LUINI *et al.*, 2007; ACS, 2009). Em pacientes com câncer de mama em estadio inicial, a biópsia do linfonodo sentinela demonstrou ser método eficaz para predição da disseminação metastática para os linfonodos axilares e é o procedimento atual de escolha para pacientes com axila clinicamente negativa (VERONESI *et al.*, 2006). Quando há indícios de que a doença se espalhou, ou seja,

casos de axila clinicamente positiva ou quando o linfonodo sentinela está acometido, o tratamento padrão compreende o chamado esvaziamento axilar ou linfadectomia axilar.

Para as pacientes que apresentarem receptores positivos (estrógeno e progesterona), a hormonioterapia está recomendada e é mais frequentemente utilizada como terapia adjuvante para ajudar a reduzir a chance de recorrência da doença após a cirurgia, pois atua bloqueando os efeitos de crescimento do estrógeno ou diminuindo as concentrações do mesmo (CONSENSO, 2004; ACS, 2009).

1.2.2 Sistêmico

Há muito se sabe que o câncer de mama é uma doença local, mas que se sistematiza muito rapidamente. Atualmente, a quimioterapia é, dentre as modalidades de tratamento, a que possui maior índice de cura para muitos tumores, incluindo os mais avançados, e a que mais aumenta a sobrevida dos portadores de câncer (BONASSA, 2012). As indicações de terapia sistêmica se ampliam cada vez mais e vão desde tratamento com intenção meramente paliativa, na doença disseminada, até curativa, como adjuvante, nos casos de pacientes com doença localizada, porém com alto risco de recidiva (BRANDÃO, 1999).

Pacientes que não apresentam câncer detectável após a cirurgia são frequentemente submetidas à terapia sistêmica adicional, pois se acredita que células cancerosas podem se metastatizar, inclusive nos estágios iniciais da doença e podem dar origem a novos tumores em outros órgãos ou nos ossos sem causar sintomas (ACS, 2009). Portanto, a quimioterapia, quando opção de escolha no tratamento, tem como objetivo diminuir a chance de recidiva da doença causada por uma possível micro metástase oculta e assim, reduzir a mortalidade do câncer de mama (FILHO e GARCIA, 2006). A sobrevida e a qualidade de vida (QV) dependem da sensibilidade da doença aos tratamentos contra o câncer.

Os quimioterápicos são agentes químicos que interferem no processo de crescimento e divisão celular, podendo ser usados tanto isolados como em combinação, com a finalidade de eliminar células tumorais do organismo. São administrados por diversas vias, sendo a intravenosa a mais utilizada (BONASSA, 2012). Geralmente é ofertada em ciclos, sendo que cada período de tratamento é seguido por período de recuperação de duas a três semanas dependendo da combinação e o tempo total da terapia pode variar de três a seis meses quando ofertada de forma adjuvante e pode ser prolongado em caso de doença mais avançada.

Em quimioterapia, a poliquimioterapia é descrita como “a utilização de mais de um agente citostático em combinação”. A poliquimioterapia é capaz de retardar o mecanismo de crescimento tumoral, possibilitando melhores respostas ao tratamento. Suas principais vantagens são: o efeito aditivo que é produzido; a potencialização do efeito terapêutico de uma droga com o uso de outra; retardo da resistência tumoral; possibilidades de doses menores e conseqüentemente, diminuição dos efeitos tóxicos e colaterais (BONASSA, 2012).

Muitos protocolos têm sido utilizados e, clinicamente, ainda não há evidências de que um seja superior ao outro. Assim, todos esses protocolos padronizados são aceitos: AC= ciclofosfamida, doxorubicina; ACT= ciclofosfamida, doxorubicina, taxol; CAF= ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil; TAC= docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida; TC= docetaxel e ciclofosfamida; CMF= ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (ACS, 2009; NCI, 2015).

A quimioterapia é uma modalidade de tratamento sistêmica onde os agentes antineoplásicos são tóxicos a qualquer tecido de rápida proliferação, normais ou cancerosos, caracterizado por alta atividade mitótica e ciclo celular curto e, deste modo, tem como conseqüência o aparecimento de efeitos colaterais (BONASSA, 2012). Apesar do surgimento de abordagens inovadoras, os tratamentos ainda dependem fortemente de quimioterapia convencional e a sua eficácia é geralmente dose-dependente. Entretanto, a dose é limitada por efeitos secundários como a toxicidade nos tecidos não tumorais, que é resultado da baixa seletividade dessas drogas (BOUGNOUX *et al.*, 2009).

1.2.2.1 Complicações do tratamento sistêmico

Uma das principais desvantagens da maioria dos agentes quimioterápicos é o seu estreito índice terapêutico devido aos efeitos colaterais (ISMAEL *et al.*, 2008). As drogas quimioterápicas atacam células que se dividem rapidamente. Assim, essas drogas atacam não só as células cancerosas, como as demais células do organismo que também se dividem rapidamente como as células da medula óssea, intestino e folículos pilosos. Pacientes em tratamento quimioterápico podem, portanto, apresentar efeitos colaterais tais como dor, náusea, vômitos, queda de cabelo, mudanças de peso, depressão, fadiga, ansiedade, aplasia medular severa, mucosites, risco aumentado de infecções e mudanças no período menstrual, (BONASSA, 2005). A maioria desses sintomas é de curta duração e resolve espontaneamente após o término do tratamento. Outras condições patológicas que podem ter maior impacto em relação à decisão do tratamento adjuvante incluem: doenças tromboembólicas, disfunções cardíacas, disfunção cognitiva, menopausa precoce, infertilidade, neuropatias, alterações metabólicas, dermatológicas, reações alérgicas, anafilaxia, além de toxicidade de órgãos como coração e pulmões (TAN e SWAIN, 2001).

Embora a maioria das toxicidades relacionadas com a quimioterapia são autolimitadas, outras são muito menos comuns, e potencialmente fatais. Uma das toxicidades mais temidas da quimioterapia adjuvante em pacientes com câncer de mama é toxicidade cardíaca induzida por antraciclinas (principalmente a doxorrubicina), e a leucemia induzida pela terapia (ABELOFF, 2008).

Os maiores agentes citotóxicos utilizados no tratamento do câncer de mama são a ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracil e doxorrubicina (HORTOBAGYI, 1994). A cardiotoxicidade da doxorrubicina é dose dependente, e sua prevalência varia de 1% a 5%. A cardiotoxicidade pode manifestar-se de forma aguda, subaguda ou crônica. Efeitos agudos são associados com a infusão da droga e inclui: arritmia supraventricular, batimento ventricular prematuro e aumento do segmento ST reversível. Os efeitos subagudos são raros, mas podem ser severos e até fatais. São

associados com episódios de disfunção ventricular esquerda severa ou pericardite e miocardite. Já os efeitos crônicos, incluem: disfunção ventricular de início tardio e arritmias que se manifestam anos ou décadas após a conclusão do tratamento com doxorubicina (BUZDAR *et al.*, 1985; POREMBKA *et al.*, 1989; SHAN *et al.*, 1996).

Quase todos os quimioterápicos exercem toxicidade sobre a formação do tecido hematopoiético, sendo chamados de mielossuppressores ou mielosupressores. Sua consequência imediata é a incapacidade da medula óssea de repor os elementos figurados do sangue circulante, aparecendo assim a leucopenia, trombocitopenia e a anemia (BRASIL, 2008; BONASSA e GATO, 2012). Quanto às alterações nos resultados do hemograma, a leucopenia, diminuição do número de leucócitos circulantes, é a manifestação mais grave da mielodepressão, responsável por tornar o paciente submetido à quimioterapia antineoplásica suscetível a infecções graves devidas à supressão da imunidade celular e humoral. Esta manifestação é também uma das primeiras a ocorrer, uma vez que a vida média dos leucócitos é de 12 a 48 horas no sangue circulante (BRASIL, 2008; BONASSA e GATO, 2012). A trombocitopenia, diminuição do número de plaquetas circulantes, pode ser a responsável pelo aparecimento de hemorragias, sobretudo cerebrais, gastrointestinais ou respiratórias, chegando a ser grave ou mesmo fatal se não tratadas a tempo. Sua manifestação acontece dentro de oito a dez dias, uma vez que as plaquetas têm vida média de cinco a sete dias sendo, portanto a segunda queda hematológica percebida (BRASIL, 2008; BONASSA e GATO, 2012).

Em relação à pneumotoxicidade, 20% dos pacientes que recebem agentes quimioterápicos citotóxicos desenvolvem sintomas de reações pulmonares e 3% dos pacientes em algum tipo de tratamento citotóxico podem apresentar mortalidade relacionada ao pulmão. Aproximadamente 5% a 30% das desordens pulmonares nos pacientes com câncer são diretamente atribuídos à quimioterapia. Toxicidades pulmonares relacionadas com agentes quimioterápicos utilizados no câncer de mama são incomuns, no entanto são bem conhecidos com drogas utilizadas em outros tumores sólidos, por exemplo, bleomicina e metotrexato (ABELOFF, 2008). Os primeiros sinais de complicação pulmonar podem surgir semanas ou anos após o início da administração de quimioterápicos e os sintomas mais descritos são

dispneia (YERUSHALMI *et al.*, 2009), tosse seca e febre (JUNG *et al.*, 2004, SCOTT *et al.*, 2006, OCHOA *et al.*, 2012). Geralmente, os pacientes não sentem calafrios e, no exame físico, o achado mais comum é a presença de ruídos em bases pulmonares, mal-estar, cefaléia e complicações secundárias como atelectasias, derrame pleural (KALIL FILHO *et al.*, 2011), hemorragia alveolar aguda e infecções, além do desenvolvimento de anormalidades pulmonares funcionais. (FANFULLA *et al.*, 2000).

A pneumonite actínica, quando de início recente, ocorre durante ou algumas semanas após a quimioterapia. O quadro se inicia por tosse seca e dispnéia, com duração de uma a duas semanas antes do diagnóstico. Os sintomas melhoram prontamente após a interrupção do tratamento e, às vezes, com o emprego de corticosteróides. As alterações pulmonares são reversíveis e podem melhorar no decurso de duas semanas a quatro meses após a interrupção da droga. Quando de início tardio os pacientes referem tosse e dispnéia lentamente progressivas. As alterações radiológicas pulmonares encontradas são acrescidas de importante espessamento pleural bilateral e os testes de função pulmonar evidenciam padrão restritivo severo e de natureza progressiva (MALIK *et al.*, 1996). O que se observa à microscopia eletrônica são diminuição dos pneumócitos tipo I e alterações nos pneumócitos tipo II tendo como resultado final da agressão ao parênquima do órgão a fibrose pulmonar (FILHO *et al.*, 2000).

As complicações mais graves estão relacionadas à quimioterapia em altas doses associado ao transplante autólogo que tem sido utilizado no tratamento de câncer de mama avançado ou metastático. Incluem: infecções, pneumonites e hemorragia alveolar difusa. Essa pneumotoxicidade ocorre em 31% a 58% dos casos de transplante autólogo (PATZ *et al.*, 1994; WILCZYNSKI *et al.*, 1998). Dispnéia, tosse e febre são comuns e ocorrem aproximadamente, 60 a 70 dias após a reinfusão. Na radiografia de tórax observa-se nas fases iniciais, tênue infiltrado intersticial nas bases, que pode evoluir para infiltrado interstício- alveolar, ou ainda para consolidação pulmonar (FILHO *et al.*, 2000; SENKUS-KONEFKA *et al.*, 2006). A tomografia computadorizada revela anormalidades no parênquima como

opacidade em vidro fosco e consolidação nodular em 3% a 65% dos casos (PATZ *et al.*, 1994).

1.2.3 Local

Para muitas mulheres com câncer de mama em estágio inicial, a mastectomia pode remover qualquer doença macroscópica detectável, mas alguns focos tumorais podem permanecer em tecido loco regional (parede torácica ou nodos linfáticos regionais) que poderiam se não tratadas, levar à recorrência da doença e até a morte. A radioterapia (RXT) tem o potencial para eliminar tais focos tumorais, e a recomendação é de que tal tratamento seja indicado para mulheres com quatro ou mais linfonodos axilares positivos, mas contraindicada para mulheres sem comprometimento linfonodal (*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* - EBCTCG, 2014).

Além da capacidade de destruir células tumorais, a RXT pode reduzir o risco de recorrência local e aumentar a sobrevida (JÄRVENPÄÄ *et al.*, 2006; KAHÁN *et al.*, 2007). A técnica mais comum de aplicação é a externa (teleterapia), onde a fonte de irradiação encontra-se a 20 cm ou mais da paciente e a radiação ionizante atravessa diferentes tecidos antes de atingir a área do tumor e dessa forma, órgãos e tecidos normais ficam sujeitos aos efeitos tóxicos dos raios emitidos (GOMIDE *et al.*, 2009).

O tratamento é feito de forma fracionada no intuito de permitir que haja regeneração das células normais, repopulação tecidual, reoxigenação celular, redistribuição das células no ciclo celular em direção as fases mais sensíveis à radiação e recrutamento das células quiescentes para divisão (SOARES, 2000). Ainda, devem-se levar em conta, quais estruturas encontram-se à volta do tumor e qual a dose máxima que essas estruturas podem receber sem sofrer danos que possam, eventualmente, causar sequelas consideráveis para o indivíduo (SOARES, 2000).

A absorção de radiação pode causar alterações bioquímicas e danos em nível celular, tanto de forma imediata quanto tardia (COGGLE *et al.*, 1986; DAGNELIE *et al.*, 2007; SCHNUR *et al.*, 2012). Pode ainda ocorrer efeitos colaterais como: dor, alterações cutâneas, restrição da mobilidade, alteração sensitiva local e fadiga (DAGNELIE *et al.*, 2007; SCHNUR *et al.*, 2012). Complicações pulmonares decorrentes da RXT ocorrem em aproximadamente 15 a 35% das pacientes irradiadas devido ao câncer de mama (FIETS *et al.*, 2003). Durante a irradiação na mama, uma porção do pulmão é afetada, sendo que a inclusão da cadeia mamária interna na área irradiada está geralmente associada com maior risco de complicações pulmonares e prejuízos irreversíveis tanto radiológicos como funcionais, sem associação com sintomas clínicos (TOKATLI *et al.*, 2005).

Em fase aguda, a radiação pode levar ao aparecimento de áreas de atenuação ou consolidação em radiografias pulmonares, enquanto que, em fase tardia, áreas de bronquiectasia e perda de volume podem ser observadas (CHOI *et al.*, 2004). Ainda, aumento da densidade, pneumonite radioativa sintomática, fibrose pulmonar, déficit na ventilação e redução quantitativa nos testes de função pulmonar, também podem ser esperados (CHOI *et al.*, 2004; LEE *et al.*, 2008; GOMIDE *et al.*, 2009).

Alterações nos volumes e capacidades pulmonares no teste de função pulmonar são esperadas após a RXT (OOI *et al.*, 2001; RUTQVIST *et al.*, 2003; TOKATLI *et al.*, 2005; SCHETTINO *et al.*, 2010; MARTA *et al.*, 2011), pois existem riscos potenciais de danos do parênquima pulmonar, de perda de pneumócitos tipo II, perda de surfactante e edema na membrana basal. Mas, também existe a possibilidade da paciente permanecer assintomática ou nunca apresentar alteração, seja no parênquima ou na função pulmonar, pela “compensação em relação ao pulmão sadio”, que não recebeu radiação (OOI *et al.*, 2001).

As desordens, em nível pulmonar, podem ser classificadas temporalmente em: (i) pneumonite actínica, que surge de três a seis meses; e (ii) fibrose pulmonar, que aparece cerca de um ano após a RXT (REIDUNSDATTER *et al.*, 2011).

A maioria das drogas anticâncer desenvolvidas até hoje, têm o objetivo de matar células cancerosas e diminuir a carga tumoral, mas são relativamente

ineficazes contra algumas fases da tumorigênese (MENENDEZ *et al.*, 2005; RAVACCI *et al.*, 2013). Nas últimas décadas, estudos epidemiológicos têm sugerido que dieta e estilo de vida saudáveis são fundamentais para a prevenção do câncer de mama. Ácidos graxos são um dos fatores dietéticos mais intensivamente estudados (ZHENG *et al.*, 2013; SIMOPOULOS, 2002; SAADATIAN-ELAHI, 2004).

1.3 ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS (AGPI)

Os ácidos graxos (AG) são unidades fundamentais para a síntese de lipídeos, constituídos por cadeias de átomos de carbono, ligados a átomos de hidrogênio podendo ter tamanhos variados. São classificados como de cadeia curta (com dois a quatro átomos de carbono), de cadeia média (com seis a dez átomos de carbono) e de cadeia longa (acima de doze átomos de carbono) (CURI, 2002).

Ao longo da cadeia podemos encontrar dois tipos de ligações químicas, em diversas posições, originando assim as diferentes famílias de ácidos graxos que são encontradas na natureza. São classificados como saturados ou insaturados, dependendo da ausência ou presença de duplas ligações carbono-carbono. Quando os átomos de carbono estão ligados aos átomos de hidrogênio (exceto os dois últimos na cadeia), denominam-se saturados. Quando dois átomos de carbono adjacentes na cadeia estão ligados a apenas uma molécula de hidrogênio, uma dupla ligação ocorre entre os pares de carbono este tipo de ácido graxo é chamado de insaturado. Assim, ácidos graxos com apenas uma dupla ligação na cadeia carbônica são denominados monoinsaturadas e aqueles com duas duplas ligações ou mais são denominados poliinsaturados (AGPI) (CALDER, 1998).

Os AGPI são os mais importantes componentes dos fosfolipídeos que compõem as membranas das células e são subdivididos em duas famílias de acordo com a posição da primeira insaturação da cadeia carbônica, sendo então chamadas família ômega-6 (n-6) e família ômega-3 (n-3) (FIGURA 2). As diferentes posições e

número de duplas ligações dão aos AG diferentes propriedades químicas, nutricionais e funcionais.

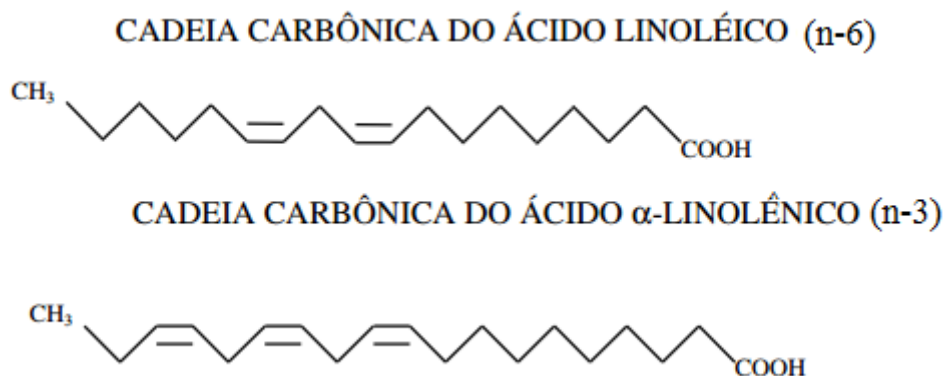


FIGURA 2. Cadeia carbônica dos ácidos graxos essenciais n-6 e n-3.

Sintetizados a partir de dois ácidos graxos independentes e essenciais à nutrição ácido α -linolênico (ALA) e linoléico (LA) dão origem as famílias n-3 e n-6, respectivamente. AGPI da família n-6 e n-3 constituem um grupo de nutrientes importantes para manter a homeostase em mamíferos e também são conhecidos como ácidos graxos essenciais, porque nosso organismo não consegue sintetizá-los e, portanto, devem ser adquiridos pela alimentação (PESKIN e CARTER, 2008). Devido à ausência de algumas enzimas (D-15 e D-12 dessaturases), o organismo dos mamíferos é incapaz de sintetizar ou converter AG saturados em precursores das séries n-6 e n-3 (INNIS, 2003). Desta forma, a principal fonte de AG ômega-6 são óleos vegetais (como óleo de soja), enquanto peixe de águas frias e profundas, como a sardinha, cavala, salmão, truta e atum (CALDER, 2011) e outros óleos vegetais (ex., óleo de linhaça) representam importante fonte de AG n-3 (BENATTI *et al.*, 2004). Além disso, atualmente existe abundância de alimentos fortificados com EPA e/ou DHA a partir de fontes de algas marinhas chamados de alimentos funcionais, como exemplo: leites e sucos de soja, óleos de cozinha e salgadinhos de peixes (VANNICE e RASMUSSEN, 2014).

As funções biológicas do ALA n-3 ocorrem pela conversão em ácido eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA), enquanto o LA n-6 pela conversão em ácido araquidônico (AA).

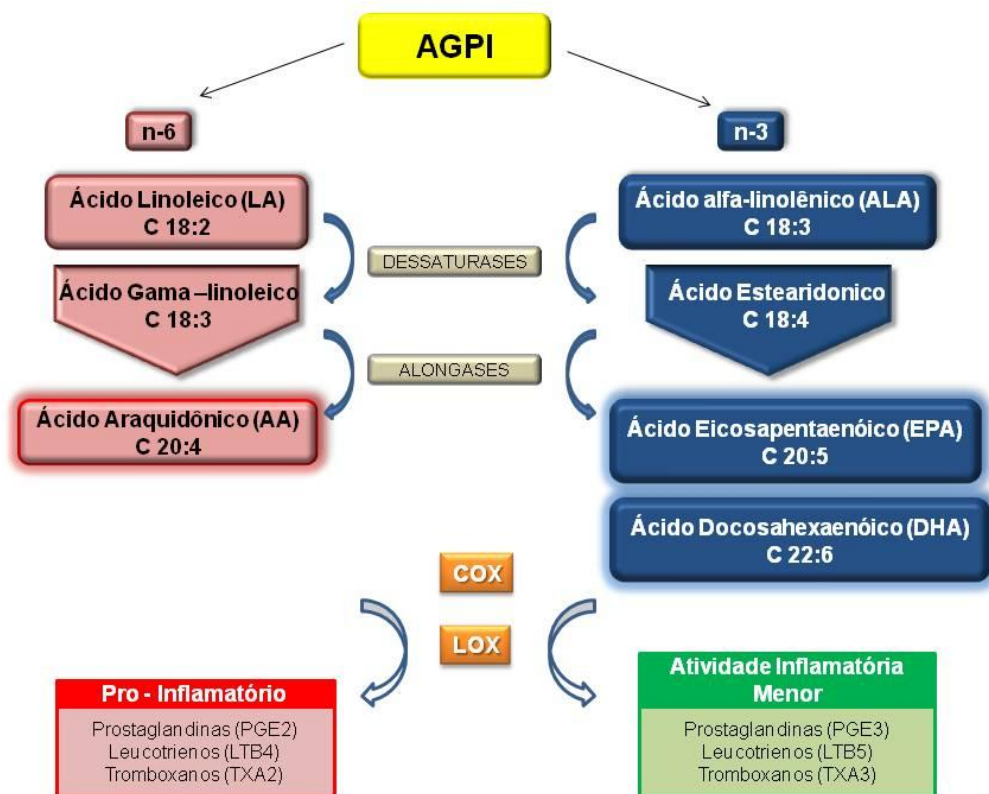


FIGURA 3. Conversão do ácido alfa-linolênico (ALA) em ácido graxo eicosapentaenóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) e do ácido linoleico em ácido araquidônico (AA) e os efeitos dos ácidos graxos AA sobre a ativação de mediadores inflamatórios e do EPA com atividade inflamatória menos potente.

No que diz respeito à ingestão de AGPI n-3 na dieta, o *Institute of Medicine* (IOM) recomenda, desde 2005, ingestão diária de 1,1g de ALA para as mulheres e 1,6g ALA para os homens para prevenção de algumas doenças crônicas, e destes, até dez por cento podem ser consumidos como EPA e/ou DHA (IOM, 2005). Em relatório publicado em 2014 pela Academia de Nutrição e Dietética, 500mg de EPA e DHA por dia é necessário para a população adulta saudável em geral. Segundo a Academia de Nutrição e Dietética, a população adulta saudável deve ser provida

com 20% a 35% de energia, pelo consumo de AGPI n-3 e deve limitar o consumo de gorduras trans e saturadas (VANNICE e RASMUSSEN, 2014).

O óleo de peixe contém quantidades substanciais de AGPI n-3, representados pelo EPA e pelo DHA (HARRIS, 2004). A importância dos AGPI n-3 da dieta na funcionalidade de leucócitos tem sido evidenciada desde a década de 80, basicamente pela sua conversão em eicosanóides bioativos: prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos e outros derivados oxidados (YAQOOB e CALDER, 2007). Os eicosanóides são mediadores inflamatórios gerados a partir do AA e estão envolvidos na modulação da intensidade e da duração das respostas inflamatórias (CALDER, 2006; JOURIS *et al.*, 2011). Com o consumo de óleo de peixe, os AGPI n-3 são incorporados nas membranas celulares, reduzindo a disponibilidade de AA para síntese de eicosanóides pró-inflamatórios (CALDER, 2010).

O EPA também é substrato para as enzimas ciclooxigenase (COX) e lipoxigenase (LOX), levando à produção de eicosanóides. No entanto, os mediadores produzidos a partir deste AGPIs n-3 têm estrutura diferente daqueles derivados do ácido araquidônico e isto influencia na sua potência. Estes eicosanóides derivados do EPA apresentam, normalmente, atividade biológica menor do que àquelas produzidas a partir do ácido araquidônico. EPA e DHA também são fontes de resolvinas e protectinas, mediadores anti-inflamatórios que estão envolvidos na resolução da inflamação (BRITTON, 1995; CALDER, 2011).

Dietas ocidentais são tipicamente deficientes em n-3 e ricas em n-6 em comparação com dietas tradicionais asiáticas (SIMOPOULUS, 2002; SILVA *et al.*, 2014). Nossos antepassados faziam ingestão de n-6 e n-3 de aproximadamente 1:1. No entanto, nos últimos 200 anos, o conteúdo das dietas ocidentais aumentou significativamente a ingestão n-6, resultando numa elevação na razão n-6: n-3 (SIMOPOULOS, 2002). Quantidades excessivas de AGPI n-6 e elevada razão n-6: n-3 (16:1 ou superior) têm sido associadas na patogênese de muitas doenças cardiovasculares, autoimunes e alguns tipos de câncer. Já o aumento das concentrações de AGPI n-3 (baixa razão n-6:n-3) tem demonstrado exercer efeitos supressores e quimioprotetores (SIMOPOULOS, 2002).

1.4 ÓLEO DE PEIXE E CÂNCER

Os AGPI n-3 encontrados no óleo de peixe possuem propriedades anti-inflamatórias e podem reduzir o nível de doenças crônicas e a inflamação. Sua ingestão vem mostrando ser eficiente na redução do tumor e na caquexia secundária ao tumor quimicamente induzido, além de ser considerado fator de proteção de doenças cardiovasculares, autoimunes e doenças mentais (CALDER, 2006; HARRIS, 2008; MOZAFFARIAN, 2008a; CUNNANE *et al.*, 2009; APPLETON *et al.*, 2010).

Estudos sobre AG em pacientes com câncer são limitados, mas têm mostrado baixas concentrações de AG n-3 nos fosfolipídeos plasmáticos no momento do diagnóstico. Estas concentrações são significativamente menores, entre 55 a 88% dos valores de indivíduos saudáveis (MCCLINTON *et al.*, 1991; PRATT *et al.*, 2002; ZUIJGEEEST-VAN LEEUWEN *et al.*, 2002) e isto tem sido observado em vários tipos de tumores sendo muitas vezes acompanhado pela elevação da razão n-6:n-3 (MCCLINTON *et al.*, 1991; ZUIJGEEEST-VAN LEEUWEN *et al.*, 2002). Ainda, essas baixas concentrações de AG n-3 no plasma continuam a diminuir ao longo do curso da doença (MURPHY *et al.*, 2010, 2011a). O impacto do tumor em relação ao AG não é conhecido e pode ser que a exigência dos AG essenciais para alguém com câncer, seja mais elevada do que a de um indivíduo saudável do mesmo sexo e idade. Em comparações entre pacientes com câncer, os AG n-3 no plasma observados, foram particularmente baixos em pacientes com tumores agressivos (CVETKOVIC *et al.*, 2010) e câncer em estágio avançado (MURPHY *et al.*, 2011a).

Em relação ao câncer de mama, mulheres com maior consumo de EPA e DHA na alimentação apresentam redução dose-dependente em todas as causas de mortalidade, como: câncer de mama, outros tipos de câncer, doença cardíaca, entre outros (PATTERSON *et al.*, 2011), somado a risco reduzido de câncer de mama de 15% a 25% (PATTERSON *et al.*, 2011; ZHENG *et al.*, 2013). Estudos de migração têm mostrado que as mulheres asiáticas, que normalmente têm menor índice de

câncer de mama e maior consumo de peixe apresentaram aumento da incidência de câncer de mama dentro de uma geração após a migração para os países ocidentais (ZIEGLER *et al.*, 1993; SINGH e HIATT, 2006). Ou seja, o risco de desenvolver câncer de mama com receptor hormonal positivo (SIERI *et al.*, 2014) é cinco vezes maior em dietas ricas em gordura saturada (WELSCH, 1992; ROSE, 1997) e pode ser reduzido pelas dietas ricas em AGPI n-3, pois são indicados como tendo efeitos anticancerígenos (BOYD *et al.*, 2003; SAADATIAN-ELAHI *et al.*, 2004; HELLER *et al.*, 2006).

O DHA, em particular, vem mostrando ser potenciador da quimiossensibilidade das células tumorais e estudos em andamento estão mostrando que o DHA melhora o resultado da quimioterapia em pacientes com câncer de mama metastático (BOUGNOUX *et al.*, 2009).

Alguns estudos (HARDMAN, 2004; READ *et al.*, 2007; VAN DER MEIJ *et al.*, 2012) relatam que ocorre melhoria na QV de pacientes portadores de câncer, além de grande número de efeitos biológicos que contribuem para a supressão do câncer pelos AGPI n-3. Estes efeitos incluem alterações nas propriedades das células tumorais como proliferação, invasão, metástase, apoptose e ativação das células de defesa do organismo. Ainda, o consumo regular de peixe é associado à baixa taxa de mortalidade de doenças cardíacas coronarianas, infarto do miocárdio, efeitos antiarrítmicos e redução na incidência de parada cardíaca primária e mortalidade pós-infarto (BUCHER *et al.*, 2002; MARCHIOLI *et al.*, 2002; MOZAFFARIAN *et al.*, 2005;).

A perda de massa muscular é frequentemente observada em pacientes com câncer e tem consequências graves, incluindo fadiga, má QV e redução da sobrevida (TAN *et al.*, 2009; PRADO *et al.*, 2011). Alguns estudos sugerem que a perda de massa muscular está associada com menor resposta à terapia antineoplásica (PRADO *et al.*, 2009; ANTOUN *et al.*, 2010). A suplementação de n-3 sozinha ou em combinação com o exercício tem sido relacionada ao aumento da força e da massa muscular esquelética (RODACKI *et al.*, 2012, MCDONALD *et al.*, 2014; WELCH *et al.*, 2014), demonstrando que o n-3 é incorporado na membrana da célula muscular e influencia a composição muscular, aumenta a fluidez da

membrana, o número de receptores de insulina e a ligação à insulina (ANDERSSON *et al.*, 2002). Como resultado da maior sensibilidade do músculo esquelético aos efeitos da insulina, ocorre estímulo do anabolismo de proteína muscular em indivíduos com perda muscular, mais comum em idosos e pacientes com câncer (LANG *et al.*, 2007; RIEU *et al.*, 2009), ou seja, o n-3 pode ter um efeito permissivo na síntese da proteína muscular, diminuindo a resistência anabolizante de modo que o tecido do músculo esquelético apresente uma maior resposta a um dado estímulo anabólico e melhore a "resistência anabolizante" (SMITH *et al.*, 2011).

1.5 SISTEMA RESPIRATÓRIO

A função básica do sistema respiratório é suprir o organismo com oxigênio (O_2) e dele remover o produto gasoso do metabolismo celular, isto é, o gás carbônico (CO_2) (AIRES, 2008). A renovação constante do gás alveolar é assegurada pelos movimentos do tórax. Durante a inspiração ocorre contração dos músculos diafragma e intercostais externos com aumento do volume da cavidade torácica e expansão dos pulmões. Com o aumento da capacidade pulmonar e queda da pressão no interior do sistema, o ar ambiente é sugado para dentro dos pulmões. A inspiração é seguida imediatamente pela expiração que começa quando o diafragma e os intercostais externos relaxam provocando diminuição do volume pulmonar e expulsão de gás, um processo passivo. A expiração só se torna ativa durante a expiração forçada com a ação dos músculos: intercostais internos, oblíquo interno e externo, transversos do abdômen e reto abdominal (TORTORA e DERRICKSON, 2012).

Cada ciclo respiratório movimenta um volume de ar chamado de volume corrente. Ao fazer uma inspiração profunda, o ar inspirado adicional é chamado de volume de reserva inspiratório. Após uma expiração máxima, o volume expirado extra é chamado de volume de reserva expiratório. E, mesmo após a eliminação desse volume, uma quantidade de ar permanece nos pulmões e é chamado de

volume residual. As capacidades pulmonares são combinações de volumes pulmonares específicos (FIGURA 4).

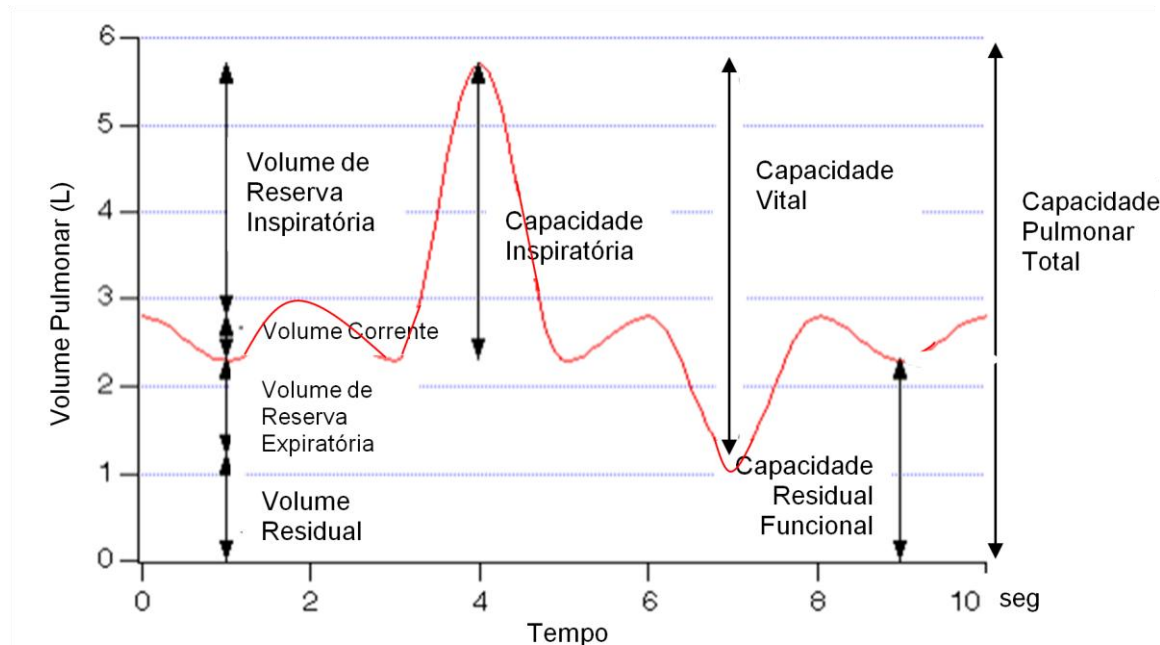


FIGURA 4. Diagrama mostrando as excursões respiratórias durante uma respiração normal e durante inspiração e expiração máximas.

Os músculos respiratórios são músculos esqueléticos estriados que, quando comparados com os músculos esqueléticos da periferia, apresentam maior resistência à fadiga, fluxo sanguíneo elevado, maior capacidade oxidativa e densidade capilar (AIRES, 2008). A contração muscular tem função vital no organismo humano, pois o sistema respiratório é dependente do bom funcionamento da função neuromuscular, que por sua vez é comprometido pelo tratamento antineoplásico (SALVAJOLI *et al.*, 1999; GOMIDE, 2006; KOWALSKI *et al.*, 2006; POLLOCK, 2006; JURDANA, 2008; SCHETTINO *et al.*, 2010).

Pacientes submetidas ao procedimento cirúrgico devido câncer de mama podem apresentar algumas complicações físicas, e também, alterações respiratórias provenientes de aderências da parede torácica que podem resultar em risco aumentado de complicações pulmonares pós-operatórias, deformidade postural e diminuição da força muscular respiratória, acarretando em diminuição da QV e riscos no desempenho das atividades de vida diária (SANDOVAL e COSTA, 2006). A

fraqueza da musculatura ventilatória e a disfunção diafragmática podem estar relacionadas com as complicações pulmonares pós-operatórias, pois podem reduzir as funções respiratórias e a capacidade de expectoração (NOMORI *et al.*, 1994).

Além das complicações pós-cirúrgicas, as pacientes em tratamento adjuvante podem apresentar redução da função pulmonar em relação ao pré-tratamento (YERUSHALMI *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2013). E, redução da força muscular respiratória, fadiga, e dispneia significativa causada pela redução da capacidade de difusão pulmonar que pode persistir mesmo após o término do tratamento (YERUSHALMI *et al.*, 2009). Ainda, podem evoluir para uma pneumonite intersticial e fibrose pulmonar (OCHOA *et al.*, 2012).

Como revisado por Giudetti e Cagnazzo (2012), AGPI n-3 demonstram benefícios em várias condições inflamatórias pulmonares incluindo: asma, síndrome da insuficiência respiratória aguda, fibrose cística e doença pulmonar obstrutiva crônica com efeito anti-inflamatório e melhora na tolerância ao exercício com redução dos sintomas de broncoconstrição induzidos pelo exercício (MICKLEBOROUGH *et al.*, 2006). Além disso, a suplementação com AGPI n-3 associada ao exercício físico, vem apresentando efeito positivo na função pulmonar de atletas (TARTIBIAN, MALEKI e ABBASI, 2010), melhora na força de contração da musculatura esquelética tanto em animais (PEOPLES e MCLENNAN, 2014), como em humanos saudáveis (RODACKI *et al.*, 2012).

Com base nas complicações secundárias ao tratamento antineoplásico que as pacientes em tratamento devido câncer de mama podem apresentar, e aos efeitos, principalmente anti-inflamatório, da suplementação com n-3, levantou-se o questionamento se a associação de AGPI n-3 na dieta dessas pacientes poderia interferir nos efeitos secundários ao tratamento quimioterápico referente a capacidade cardiorrespiratória.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do trabalho foi avaliar as respostas cardiorrespiratórias em resposta à suplementação alimentar com óleo de peixe, após 30 e 60 dias, de pacientes com neoplasias malignas de mama em tratamento quimioterápico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil sanguíneo de lipídeos e hematológico;
- Mensurar a mobilidade da caixa torácica antes e após a suplementação com óleo de peixe;
- Avaliar a força muscular inspiratória e expiratória antes e após a suplementação com óleo de peixe;
- Mensurar a capacidade vital forçada, o volume expiratório forçado no primeiro segundo, índice de Tiffenau, e a ventilação voluntária máxima antes e após a suplementação com óleo de peixe;
- Quantificar o fluxo expiratório forçado médio e pico de fluxo expiratório antes e após a suplementação com óleo de peixe;
- Detectar redução funcional global através do teste de caminhada de seis minutos antes e após a suplementação com óleo de peixe;
- Verificar se houve alterações nos sinais vitais (pressão arterial sistêmica, frequências cardíaca e respiratória, e saturação periférica de oxigênio) durante a execução do teste de caminhada de seis minutos antes e após a suplementação com óleo de peixe;

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os procedimentos deste trabalho envolvendo seres humanos foram aprovados pelo Comitê de Ética do Hospital Erasto Gaertner (HEG) (parecer 2279, ANEXO 1). Foram selecionadas pacientes atendidas pelo Serviço de Oncologia do HEG e que sofreram cirurgia de ressecção tumoral no mesmo hospital. As avaliações cardiorrespiratórias foram realizadas no Setor de Fisioterapia desse hospital, com as devidas autorizações dos responsáveis pelos locais.

A pesquisa foi prospectiva, aplicada, de natureza quantitativa, com modo experimental (MARCONI e LAKATOS, 2010), e seguiu as seguintes etapas:

Etapa 1: Seleção de indivíduos a partir dos critérios de inclusão e exclusão descritos no item 3.1.;

Etapa 2: Avaliação inicial das voluntárias, registro de dados pessoais, físicos e da avaliação cardiorrespiratória;

Etapa 3: Randomização da amostra em grupo controle (GC) e grupo suplementado (GS);

Etapa 4: Submissão das voluntárias a suplementação alimentar;

Etapa 5: Reavaliação cardiorrespiratória do GC e do GS em 30 e 60 dias de suplementação;

Etapa 6: Comparação e verificação de correlação dos dados obtidos nas avaliações.

3.1 SELEÇÃO DE INDIVÍDUOS E AVALIAÇÃO INICIAL

A seleção da amostra ocorreu de forma probabilística, casual simples (MACONI e LAKATOS, 2010). Foram incluídas no estudo, mulheres de 33 a 62 anos de idade, que possuíam diagnóstico de neoplasia maligna de mama iniciando o tratamento antineoplásico e que tinham sido submetidas a procedimento cirúrgico de retirada de tumor. O protocolo quimioterápico mais utilizado foi o AC (56%), seguido do AC-T (16%), FAC (9%) e por fim, CMF (6%).

As avaliações foram realizadas nos dias 0 (T0) de tratamento quimioterápico e, após 30 (T30) e 60 dias de suplementação (T60). A amostra foi randomizada em dois grupos, grupo controle (GC) e grupo suplementado (GS), todas as pacientes tiveram o mesmo percentual de chance de participar em um grupo como no outro. A presença do GC foi imprescindível para a determinação das quimiotoxicidades, geralmente encontradas nestas pacientes e viabilizar a comparação com o GS.

Todas as informações foram fornecidas às pacientes que, ao aceitarem participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido conforme determina a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. A avaliação inicial somente foi realizada após a assinatura do mesmo.

Os critérios de exclusão da amostra estão descritos a seguir:

- Mulheres com capacidade funcional prejudicada - Índice de Karnofsky < 80% (ANEXO 2);
 - Mulheres que apresentavam doença metastática pulmonar e/ou pleural;
 - Mulheres que já haviam feito ou que estivessem em suplementação alimentar com óleo de peixe;
 - Mulheres que tinham sofrido infarto agudo do miocárdio no mês anterior a avaliação;
 - Mulheres que apresentaram angina instável no mês anterior a avaliação;

- Mulheres que apresentaram frequência cardíaca (FC) de repouso superior a 120 bpm;
- Mulheres que apresentaram pressão arterial (PA) sistólica de repouso superior a 180 mmHg;
- Mulheres que apresentaram PA diastólica de repouso superior a 100 mmHg;
- Mulheres que relatassem cardiopatia;
- Mulheres que apresentem saturação de oxigênio (SatO₂) basal menor que 90%;
- Mulheres com índice de massa corporal¹ (IMC) superior a 30, pois apresentam alterações cardiorrespiratórias relevantes (CERCATO, SILVA, SATO *et al.*, 2000);
- Mulheres que apresentam doença crônica ou comorbidade tal como, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, doença neurológica, síndromes, entre outras, que influencie na coleta de dados (GROVE, LIPWORTH, REID *et al.*, 1996);
- Mulheres que apresentem hemoptise;
- Mulheres que apresentem descolamento da retina;
- Mulheres que apresentem edema pulmonar;
- Mulheres que apresentem pneumotórax;
- Mulheres que apresentem aneurisma cerebral, torácico ou abdominal;
- Mulheres que apresentem desordens musculares que as impossibilite de deambular sem auxílio;
- Mulheres que apresentarem alterações psicológicas que dificultem o entendimento dos procedimentos realizados durante das avaliações bem como, entendimento dos itens de avaliação do questionário de QV;
- Mulheres que por quaisquer motivos não tenham realizado a suplementação alimentar com o óleo de peixe por sessenta dias consecutivos.

¹ Valor obtido pela razão da massa corporal (em quilogramas) pela estatura (em metros) ao quadrado (Nunes; Olinto; Barros et al., 2001; Santos & Sichieri, 2005).

3.2 AVALIAÇÃO INICIAL

3.2.1 Ficha de coleta de dados

A avaliação foi realizada por um dos pesquisadores envolvidos, iniciando com a aplicação de uma ficha de coleta de dados pessoais e físicos. Esses dados consistiram em: estatura, peso corporal, IMC determinado pelo peso dividido pela altura ao quadrado, avaliação nutricional levando em consideração o tipo de alimentação da paciente, pois dietas prévias ricas em n-3 poderiam interferir na quantidade de n-3 de ambos os grupos, e ainda, dados referentes a patologias prévias, comorbidades, medicações em uso, antecedentes pessoais e tratamentos realizados.

3.2.2 Avaliação da qualidade de vida

Foi aplicado o questionário de QV: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast* - FACT-B (ANEXO 3), traduzido e validado em português, e com a devida autorização para uso. O sistema de mensuração *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACIT) é uma coleção de questionários de QV (health-related quality-of-life - HRQoL) para várias doenças crônicas (CELLA, 1997; WESTER, CELLA e YOST, 2003). A componente central do sistema FACIT é a avaliação funcional da terapia para o câncer - geral (FACT-G) para pacientes com qualquer tipo de câncer. Este instrumento de 27 itens também pode ser estendido para instrumento mais específico, adicionando um módulo para um tipo de câncer específico. Portanto, o FACT-G passa a ser o FACT-B quando adicionado 10 itens específicos do módulo câncer de mama.

O FACT-B versão 4 é composto por 37 perguntas divididas em cinco subescalas: bem-estar físico (sete itens), bem-estar social/familiar (sete itens), bem-estar emocional (seis itens), bem-estar funcional (sete itens) e subescala de mama (nove itens). Para responder, as mulheres devem se basear nos últimos sete dias para optar por um dos cinco níveis para cada questão: 0 (nem um pouco), 1 (um pouco), 2 (mais ou menos), 3 (muito) a 4 (muitíssimo) (CADMUS *et al.*, 2009).

A pontuação total FACT-B é a soma das pontuações de todas as cinco subescalas, e pode variar de 0 a 144. A pontuação mais alta indica uma melhor QV (CELLA, 1997). Esse questionário é específico para pacientes com câncer de mama e foi administrado e somado de acordo com as instruções do manual da quarta versão do sistema de medida *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – FACIT* (BRADY *et al.*, 1997).

3.2.3 Análise sanguínea

As pacientes também foram submetidas à coleta de sangue no laboratório de análises clínicas do próprio hospital para posterior análise do perfil lipídico, hemograma completo, glicemia e lactatemia, como protocolo pré-sessão de quimioterapia.

A concentração plasmática de triacilgliceróis (TAG), colesterol total, LDL e HDL colesterol foram determinados pelo equipamento Vitros Chemistry System 250 conforme especificações do fabricante e os resultados expressos em mg/dL. A concentração plasmática de lactato foi determinada pelo equipamento Siemens Rapid Lab conforme especificações do fabricante e os resultados expressos em mmol/L. O hemograma e as plaquetas foram determinados pelo equipamento Cell-dyn Ruby conforme especificações do fabricante e os resultados expressos em $\times 1000/\text{mm}^3$.

3.3 AVALIAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA INICIAL

A avaliação cardiorrespiratória consistiu na avaliação de parâmetros, da mecânica respiratória e da capacidade cardíaca. É válido ressaltar que as avaliações, de todas as voluntárias, foram realizadas pelo mesmo pesquisador, sempre no mesmo período do dia e, realizados no setor de fisioterapia do próprio hospital, evitando que houvesse custos com deslocamento das pacientes.

3.3.1 Cirtometria

A cirtometria é utilizada pelos fisioterapeutas para avaliação da mobilidade torácica, a qual se obtém pela diferença entre a inspiração e a expiração máxima mensurada por meio de fita métrica não distensível ao redor do tórax (LEHMKUHL *et al.*, 2007). A avaliação da mobilidade torácica permite avaliar de forma estimada a expansibilidade pulmonar (KERKOSKI *et al.*, 2007).

Para a realização da cirtometria foi utilizada fita métrica comum, considerando três pontos anatômicos de referência: prega axilar, apêndice xifóide e linha umbilical (FIGURA 4). Para o posicionamento da fita métrica, foram demarcados na superfície corporal da voluntária, pontos com um lápis dermatográfico, sendo que a fita métrica era posicionada logo abaixo de cada ponto marcado (CALDEIRA *et al.*, 2010).

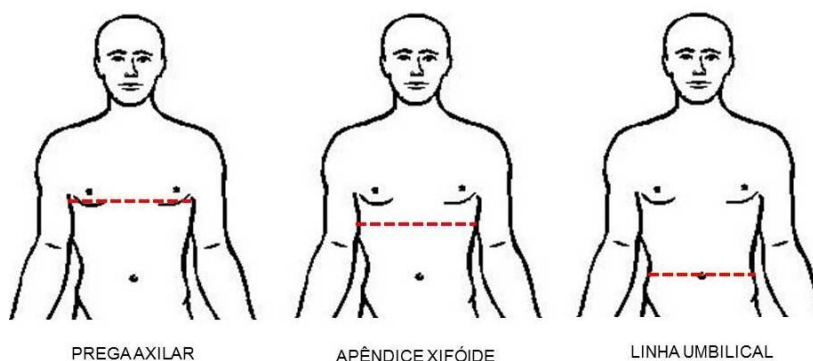


FIGURA 5. Pontos de referência anatômica para realização da cirtometria
Fonte: Próprios pesquisadores

Para a realização da avaliação da cirtometria a voluntária manteve-se na posição ortostática, coluna ereta, olhando para o horizonte com os membros superiores relaxados ao longo do tronco e os membros inferiores em posição de passo descrita por Santos (2001).

As medidas de cirtometria foram realizadas em três momentos: em repouso; após uma inspiração profunda, lenta e máxima até a capacidade pulmonar total; e após uma expiração máxima, lenta, até o volume residual (CALDEIRA *et al.*, 2010).

O pesquisador em primeiro contato mensurou a voluntária no momento de repouso, em seguida solicitou a inspiração máxima coletando as medidas de expansão do gradil costal, logo após a voluntária realizou a expiração máxima para a mensuração da retração do gradil costal. Sendo registrados todos esses valores em centímetros, em uma ficha de avaliação.

3.3.2 Manovacuumetria

As medidas das pressões respiratórias tem a função no diagnóstico e prognóstico de desordens neuromusculares e pulmonares. Indica indiretamente a

força dos músculos respiratórios e permite o diagnóstico de insuficiência respiratória por falência muscular, diagnóstico precoce de fraqueza dos músculos respiratórios e auxilia na avaliação da mecânica respiratória (TROOSTERS e GOSSELINK, 2006; STEIER et al., 2007). Um dos métodos existentes para se avaliar a força da musculatura respiratória, ou seja, da caixa torácica como um todo, é a utilização de um manômetro de pressões negativa e positiva (SOUZA, 2002).

A força muscular inspiratória é determinada pela pressão inspiratória máxima (PI_{max}), enquanto a força muscular expiratória é determinada pela pressão expiratória máxima (PE_{max}) (AZEREDO, 2002). A pressão inspiratória máxima (PI_{max}) reflete a força muscular inspiratória gerada durante a inspiração forçada contra uma via aérea ocluída, não podendo ser isolado o diafragma, apesar de que 70% do esforço realizado na inspiração equivalem ao trabalho desse músculo (CADER, PEREIRA e DANTAS, 2006). A PE_{max} reflete a força muscular expiratória avaliando assim a musculatura abdominal, sendo a maior pressão gerada durante vigoroso esforço expiratório (OLIVEIRA e TORQUATO, 2010).

A voluntária foi posicionada sentada em uma cadeira com encosto, com os pés apoiados no chão, um dos membros superiores relaxados sobre o membro inferior, o outro segurando o bocal e utilizando um clip nasal (AZEREDO, 2002). O manômetro utilizado foi da marca Comercial Médica.

Para a mensuração da PI_{max} o ideal é que a inspiração se inicie à partir do volume residual (VR), isto é, após uma expiração profunda. Para a realização o pesquisador pediu para a voluntária exalar todo o volume pulmonar até o VR sustentando a pressão por aproximadamente 2 segundos. Esse procedimento foi realizado três vezes e o resultado final foi o menor valor obtido nas três tentativas, ou seja, o mais negativo (ALMEIDA et al., 2008).

Para a mensuração da PE_{max} a expiração deve começar no nível da capacidade pulmonar total (CPT), isto é, após uma inspiração profunda (TEIXEIRA et al., 2007). Para a realização o pesquisador solicitou a voluntária insuflar os pulmões até a CPT e após, realizar uma expiração forçada sustentando a pressão

por 2 segundos. Foi considerado o maior valor após as três tentativas (SOUZA, 2002).



FIGURA 6. Manovacuômetro.
FONTE: Próprio autor.

3.3.3 Espirometria

A espirometria mede volumes e fluxos aéreos, sendo um teste que permite diagnóstico e a quantificação de distúrbios ventilatórios (PEREIRA, 1996). Os parâmetros avaliados na pesquisa foram: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), razão entre volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada (VEF_1/CVF) que também é conhecido como índice de Tiffenau, fluxo expiratório forçado médio (FEF_{25-75}), a ventilação voluntária máxima (VVM) e pico de fluxo expiratório (PFE).

A CVF e a VEF_1 são avaliados com intuito de observar possíveis alterações na complacência pulmonar das voluntárias, bem como a razão VEF_1/CVF . O FEF_{25-75} é mensurado para verificação se há alteração na retração elástica, que tem inter-relação com as forças elásticas e que dependem de todo um conjunto pulmão/caixa torácica e as forças musculares que são aplicadas. A VVM é avaliada para se quantificar a *endurance* pulmonar. E o PFE para avaliação de possível obstrução das vias aéreas.

Para a realização da espirometria a voluntária foi posicionada sentada, orientada a retirar próteses orais e quaisquer limitações para movimentos respiratórios (coletes ou cintos ajustados). Foi colocado um clip nasal e a paciente foi orientada a ajustar os lábios ao bocal, de maneira a não permitir escape aéreo, a cabeça da voluntária foi posicionada em posição neutra e sem flexão do pescoço.

O pesquisador explicou claramente sobre as manobras a serem efetuadas à medida que se sucediam e durante as manobras era fundamental o estímulo constante e repetitivo do pesquisador (SILVA, 2005). O equipamento utilizado foi da Master Screen Pneumo 4.2 (Jaeger, Würzburg, Germany). Inicialmente a voluntária realizou a manobra expiratória completa para obter a CVF e o VEF₁. Por consequência, a razão VEF₁/CVF é calculada. Para mensuração da CVF a voluntária foi solicitada a realizar uma inspiração até CPT e expirar rápido e intensamente. Os valores da FEF_{25-75%} são evidentes quando a voluntária termina a manobra da CVF antes mesmo de alcançar o volume residual. Para a PFE a voluntária realizou uma inspiração máxima seguida por uma expiração forçada máxima, curta e explosiva, a voluntária não deve tossir, o que pode acarretar valores falsamente elevados (PEREIRA, 1996).

Foram feitas no mínimo três manobras reproduzíveis em cada fase e no máximo oito tentativas. Os dois maiores valores de VEF₁ e CVF, não deveriam diferir em mais de 200 ml (GREGÓRIO, 2011). Só foram consideradas válidas as espirometrias em que o valor de retroextrapolação não excedesse 5 l/min (PEREIRA, 2002).

3.3.4 Teste de caminhada de seis minutos (TC6) em esteira

Foi utilizada esteira elétrica Image 20.0 VT – IMTL 30510 com Motor MachTM e o teste foi realizado individualmente, um dia depois das outras avaliações. Ao término da espirometria foi realizado um treinamento para determinação da

velocidade estabelecida durante o TC6, para eliminar o efeito do aprendizado. Para isso, as voluntárias foram orientadas a aumentar e a reduzir a velocidade na esteira de acordo com a sua tolerância (MARRARA et al., 2008). Ainda nesse dia, foram apresentadas e compreenderam previamente a escala de percepção de esforço, e ainda, instruídas a suspender a alimentação duas horas antes do teste, a usar roupas e calçados confortáveis e a manter sua medicação usual.

Antes de dar início ao teste foram registrados, em repouso, dados de FC, frequência respiratória (FR), SatO₂ e PA, percepção subjetiva de esforço (Borg modificada) e qualquer sintoma apresentado. A Escala de Borg modificada trata-se de uma escala de 10 pontos na qual a intensidade do esforço sentida no momento da investigação é graduada por intermédio de números. Cada número é seguido de uma descrição escrita da intensidade do esforço. O valor máximo (10) deve ser comparado ao maior esforço físico realizado pela pessoa e o valor mínimo é a condição de repouso absoluto (0). À medida que os valores numéricos vão aumentando, a intensidade do esforço também aumenta. O indivíduo deve informar qual número representa o seu esforço (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002).

A voluntária foi orientada a iniciar a caminhada e aumentar ou reduzir a velocidade de acordo com a sua tolerância. O pesquisador ficou posicionado ao lado da voluntária durante toda a caminhada. No decorrer do teste foram pronunciadas frases padronizadas a cada 30 segundos, incentivando o paciente e informando-lhe o tempo restante para o término do teste, tais como: *“A sra. está caminhando muito bem, continue assim!”*, *“Continue assim, faltam três minutos para terminar a caminhada.”*

As variáveis (FC, SatO₂ e BORG) e qualquer sintoma apresentado foram registrados a cada minuto, assim como a distância percorrida. Caso houvesse necessidade da voluntária interromper a caminhada e sentar-se o cronômetro continuava acionado. Se a voluntária retornasse a caminhar, a mensuração da distância percorrida continuava do ponto em que parou. Essa avaliação teve um tempo de 6 minutos.

Caso a voluntária necessitasse descansar ela era colocada sentada em uma cadeira e orientada a cada 15 segundos: “*Retorne a caminhada quando puder*”. Nos últimos 15 segundos antes de completar o circuito era dito: “*Em 15 segundos a sra. irá parar de caminhar, assim que eu falar pare*”.

O teste era interrompido caso a voluntária apresentasse sintomas como: dor no peito, dispnéia intolerável, queda da saturação de oxigênio abaixo de 85%, marcha claudicante, sudorese intensa, mal-estar, vertigens, diaforese ou palidez (RONDELLI et al., 2009). A oxigenioterapia seria instituída quando a oximetria registrasse valores inferiores a 90%.

Quando finalizado o teste a voluntária sentava-se em uma cadeira para que pudessem ser reavaliadas as FC, FR, PA, SatO₂, e BORG. A voluntária deveria permanecer sentada até que os sinais vitais retomassem ao estado basal e se encontrasse livre de sintomas.

3.4 SUPLEMENTAÇÃO

As cápsulas de n-3 do estudo foram gentilmente doadas pela empresa Naturalis. Cada cápsula, segundo a bula, contém 1,0g de óleo de peixe na proporção de 0,2g de EPA e 0,1g de DHA. As pacientes receberam as cápsulas gratuitamente e semanalmente, e foram instruídas a ingerirem as duas cápsulas após o almoço e duas após o jantar juntamente com líquido, totalizando 4g/dia de óleo de peixe. As participantes também eram orientadas a manter seus hábitos alimentares durante o estudo para que não houvesse alterações na ingestão dietética.

No momento da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), as pacientes foram orientadas a respeito dos possíveis efeitos colaterais que poderia surgir ao ingerir uma dose muito elevada do suplemento. Esses efeitos incluem: vômitos, mau hálito, eructação, azia, náuseas, diarreia, desconforto

abdominal e sangramentos nasais, pois pode impedir a coagulação do sangue aumentando a chance de sangramento. Altas doses de óleo de peixe também podem aumentar as concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL), e também, de lipoproteína de baixa densidade (LDL).

3.5 REAVALIAÇÃO

Consistiu na reavaliação da QV, variáveis laboratoriais e cardiorrespiratórias, após 30 e 60 dias de suplementação com óleo de peixe. Ressaltando que, mesmo ao término dos 60 dias de suplementação, as pacientes ainda estavam em tratamento quimioterápico.

3.5.1 Variáveis

As variáveis desta pesquisa estão descritas nas TABELAS 1, 2 e 3.

TABELA 1. Dados do questionário dirigido a pacientes em tratamento com quimioterapia a serem coletados no estudo

VARIÁVEIS	DESCRIÇÃO
Questionário dirigido: avaliação inicial	Ocupação
	Idade
	Estatura, peso corporal e IMC
	Tipo histológico
	Estadiamento clínico
	Tratamentos antineoplásicos
	Uso de medicamentos
	Atividade física atual
	Tratamento fisioterápico

TABELA 2. Variáveis do exame laboratorial

VARIÁVEIS	DESCRIÇÃO
Avaliação laboratorial	Hemograma completo
	Triacilgliceróis
	Colesterol Total
	LDL
	HDL
	Glicemia
	Lactato
	DHA e EPA

TABELA 3. Variáveis da avaliação cardiopulmonar

VARIÁVEIS	DESCRIÇÃO
Avaliação cardiopulmonar	Expansibilidade torácica
	PI _{max}
	PE _{max}
	PFE
	CVF
	VEF ₁
	VEF ₁ /CVF%
	FEF ₂₅₋₇₅
	VVM
	FR
	FC
	PA
	SatO ₂
	Escala de BORG
	DP

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados estão apresentados como média \pm desvio padrão (DP) e foram submetidos à análise de variância de uma via (ANOVA) com pós teste de Tukey e entre dois grupos diferentes foi determinada por teste *t* de Student, com significância para $p \leq 0,05$. As análises e os gráficos foram realizados com o auxílio do software GraphPad Prism (GraphPad Prism versão 5.0 para Windows, GraphPad Software, San Diego California EUA).

4 RESULTADOS

A TABELA 4 apresenta a distribuição das informações referentes às características físicas das pacientes do estudo.

TABELA 4. Dados biométricos das pacientes dos grupos controle (GC) e suplementados (GS). Os dados representam a média \pm DP.

	GC	GS
Idade (anos)	50,53 \pm 8,80	47,11 \pm 9,25
Peso (kg)	66,72 \pm 12,86	69,11 \pm 13,96
Altura (cm)	158,00 \pm 6,20	156,88 \pm 6,97
IMC (kg/m²)	26,42 \pm 4,84	27,64 \pm 4,75
n	15	17

Ao considerar a classificação do IMC preconizado pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998), observou-se que, em ambos os grupos, as pacientes estavam, em média, enquadradas na classificação de sobrepeso ou pré-obesidade (IMC \geq 25kg/m²).

Em relação ao perfil anatomopatológico das pacientes, 85% das pacientes apresentaram carcinoma ductal invasor, 9% carcinoma lobular invasor e 6% carcinoma ductolobular invasor.

Todas as pacientes estavam iniciando o tratamento adjuvante, ou seja, já haviam realizado cirurgia para retirada do tumor. Das 32 pacientes do estudo, 53% foram submetidas a cirurgia de quadrantectomia, 38% mastectomia, 6% nodulectomia e 3% setorectomia. Ainda, 72% das pacientes foram submetidas ao procedimento de linfonodo sentinela no mesmo tempo cirúrgico e 25% esvaziamento axilar associado à cirurgia. Apenas uma paciente realizou cirurgia de reconstrução imediata da mama.

A avaliação da QV representada pela FIGURA 7 foi realizada utilizando-se o questionário FACT-B e não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$) no escore total em ambos os grupos, GC e GS.

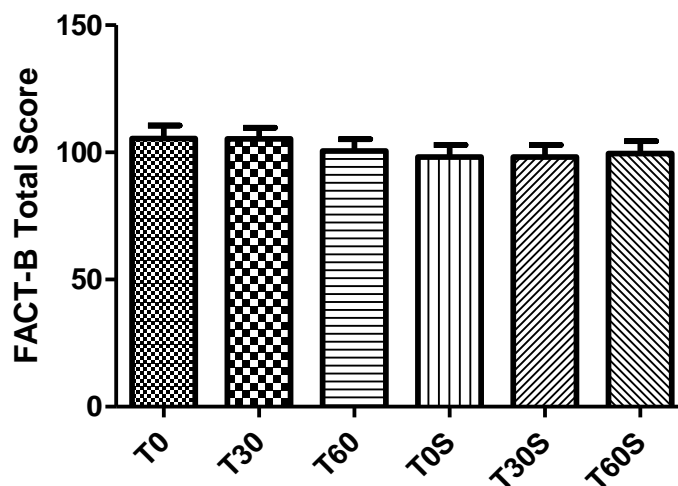


FIGURA 7. Escore total na avaliação da qualidade de vida via questionário FACT-B, antes do início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

Em relação às variáveis utilizadas para avaliação da função pulmonar, a TABELA 5 apresenta os resultados de mobilidade da caixa torácica obtidos na mensuração da cirtometria torácica onde não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes intra ou entre grupos ($P > 0,05$).

TABELA 5. Mobilidade da caixa torácica a partir da avaliação de cirtometria torácica nos GC e GS antes do tratamento Quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe (GS) realizados em 3 pontos distintos: linha axilar, processo xifoide e cicatriz umbilical. Os dados representam a média± DP de 32 pacientes. *p≤0,05 quando comparado ao T60.

Região	MOMENTO	GC			ANOVA	GS			ANOVA
		T0	T30	T60	Valor p	T0	T30	T60	Valor p
Linha axilar	Coeficiente respiratório	2,60± 1,31	2,07±0,92	2,29±1,05	0,44	2,41±0,81	2,12±0,88	2,44±1,22	0,57
	Inspiração – Repouso	1,90±1,18	1,36±0,66	1,71±0,85	0,29	1,71±0,66	1,62±0,63	1,82±1,01	0,74
	Repouso – Expiração	0,70±0,53	0,71±0,64	0,57±0,68	0,79	0,71±0,50	0,62±0,65	0,62±0,55	0,87
Processo xifoide	Coeficiente respiratório	2,00± 0,98	1,68±0,67	1,89±1,68	0,78	2,12±0,82	1,82±0,93	2,03±1,14	0,66
	Inspiração – Repouso	1,27±0,86	1,07±0,55	1,37±1,03	0,63	1,32±0,79	1,24±0,83	1,53±1,04	0,61
	Repouso – Expiração	0,73±0,59	0,61±0,59	0,52±0,91	0,72	0,79±0,47	0,71±0,50	0,50±0,43	0,18
Cicatriz umbilical	Coeficiente respiratório	1,67±1,11	1,32±0,80	1,36±0,82	0,54	1,26±0,66	1,15±0,49	1,29±0,85	0,80
	Inspiração – Repouso	1,50±0,93	1,21±0,61	1,21±0,61	0,48	1,96±0,46	1,12±0,70	1,12±0,80	0,95
	Repouso – Expiração	0,37±0,52	0,18±0,32	0,21±0,32	0,40	0,26±0,53	0,26±0,40	0,24±0,36	0,97

Nível de significância p≤0,05

Na FIGURA 8 estão as medias dos valores obtidos nas avaliações da pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e pressão expiratória máxima (PE_{max}) dos GC e GS, respectivamente. As pacientes do GS apresentaram aumento significativo tanto na PI_{max} ($p \leq 0,05$) como na PE_{max} ($p \leq 0,05$) ao longo de 60 dias de suplementação, o que não foi observado no GC.

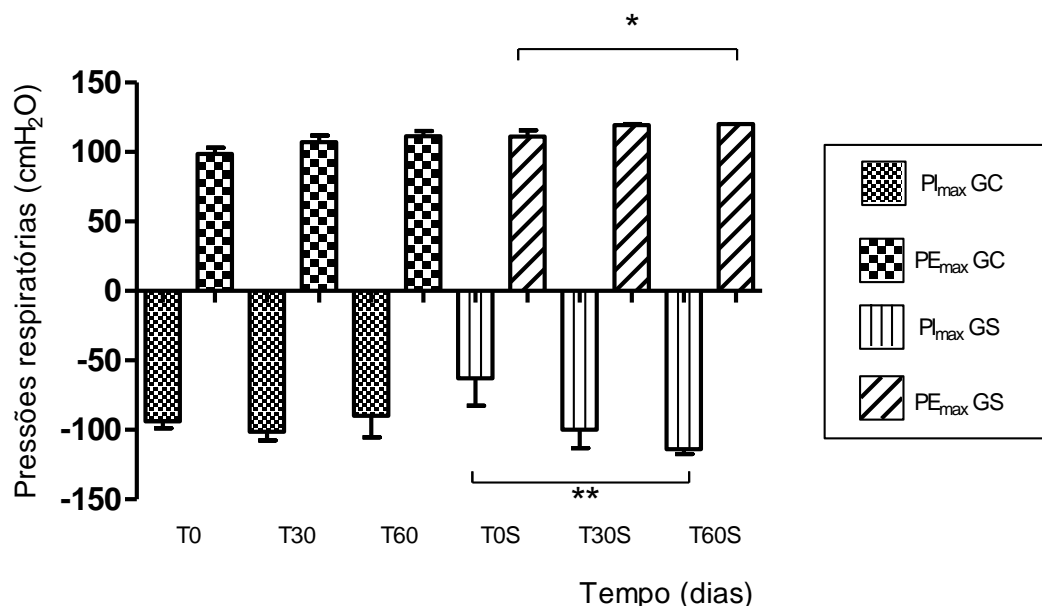


FIGURA 8. Valor obtido no teste de PI_{max} e PE_{max} das pacientes do grupo controle e suplementado, antes do início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), um mês (T30 e T30S) e dois meses (T60 e T60S) após tratamento quimioterápico sem suplementação e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe. Os dados representam a média \pm DP com nível de significância $p \leq 0,05$.

* $p < 0,05$ T0 em relação à T30 e T60

** $p < 0,05$ T0S em relação à T30S e T60S

A distância percorrida no TC6 em esteira no início do tratamento, após 30 dias e 60 dias sem suplementação (T0, T30 e T60) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (T0S, T30S e T60S) está apresentada na FIGURA 9. Em ambos os grupos, houve redução na distância percorrida após 30 dias, porém no GC essa redução permaneceu após 60 dias, enquanto no GS houve aumento após esse período. No grupo suplementado, a distância percorrida após 60 dias (T60S) não foi diferente quando comparado às pacientes no início da suplementação (T0S), contudo apresentou diferença significativa ($p \leq 0,05$) quando comparada às pacientes não suplementadas (T60) avaliadas no mesmo período.

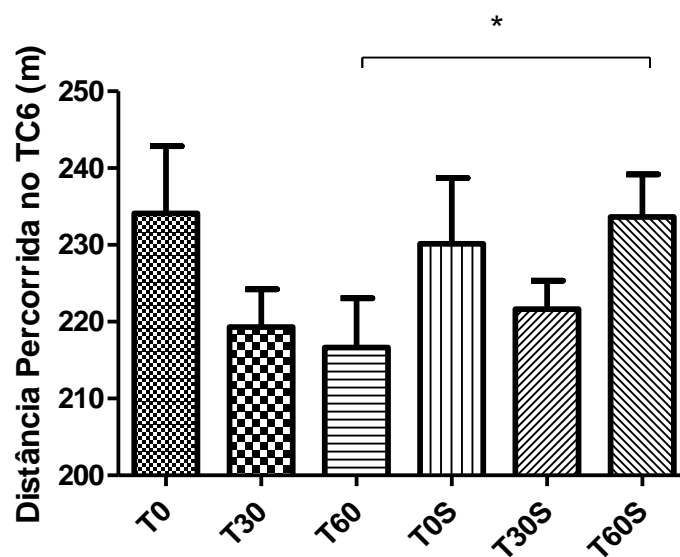


FIGURA 9. Distância percorrida no TC6 (m) antes do início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média±DP.

* $p \leq 0,05$ T60S em relação à T60.

As variáveis cardíacas avaliadas no TC6 estão apresentadas na TABELA 6 enquanto os resultados obtidos na análise das variáveis pulmonares e a escala de percepção de esforço (BORG) também obtidos no TC6 estão apresentados na TABELA 7.

TABELA 6. Variáveis cardíacas avaliadas no TC6 antes do início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe (GS). As variáveis avaliadas foram: frequência cardíaca (FC - bpm), pressão sistólica (P. Sistólica - mmHg) e pressão diastólica (P. Diastólica - mmHg), todas avaliadas no início (i) e ao final (f) do TC6. Os dados representam a média±DP.

Variável	GC			ANOVA	GS			ANOVA
	T0	T30	T60	Valor p	T0S	T30S	T60S	Valor p
FC (i)	83,86±13,92	89,21±15,08	95,44±15,11	0,19	87,47±11,52	87,12±12,98	92,63±10,61	0,33
FC (f)	113,21±10,33	116,14±15,01	115,22±14,18	0,83	117,46±16,03	113,82±10,61	119,50±13,20	0,48
P. Sistólica (i)	117,14±9,94	118,57±7,71	117,78±8,33	0,91	122,06±18,87	121,18±11,11	121,25±6,19	0,84
P. Sistólica (f)	148,57±8,64	149,29±7,30	147,78±8,33	0,90	150,88±8,70	150,59±11,97	148,75±9,57	0,81
P. Diastólica (i)	80,71±8,29	80,71±8,29	81,11±7,82	0,99	82,94±8,49	81,18±6,97	83,18±7,04	0,71
P. Diastólica (f)	82,86±6,11	82,86±6,11	83,33±5,00	0,97	84,71±6,24	82,35±5,62	84,38±6,29	0,47

Nível de significância $p \leq 0,05$

TABELA 7. Variáveis pulmonares avaliadas no TC6 antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). As variáveis avaliadas foram: saturação de oxigênio (SatO2 - %), frequência respiratória (FR - cpm) e escala de percepção de esforço (BORG), todas avaliadas no início (i) e ao final (f) do TC6. Os dados representam a média ± DP.

Variável	GC			ANOVA	GS			ANOVA
	T0	T30	T60	Valor p	T0S	T30S	T60S	Valor p
SatO2 (i)	95,71±2,97	95,71±3,10	97,00±2,65	0,52	96,41±1,91	96,47±2,43	94,34±3,30	0,30

SatO2 (f)	96,29±2,79	96,57±2,56	96,78±2,68	0,90	96,76±2,44	96,54±1,83	96,13±2,45	0,81
FR (i)	16,57±1,60	16,07±2,06	15,44±2,19	0,40	15±2,62	14,88±2,64	15,50±2,56	0,82
FR (f)	21,57±1,91	21,50±2,07	21,33±2,18	0,96	20,24±1,95	21,29±2,89	20,06±2,52	0,67
BORG (i)	0,64±1,01	0,79±1,31	0,56±0,88	0,88	0,47±0,87	0,53±0,94	0,56±1,36	0,21
BORG (f)	4,21±1,67	3,14±1,99	4,56±2,74	0,23	4,00±2,57	3,88±2,64	3,69±2,41	0,39

Nível de significância $p \leq 0,05$

Na TABELA 8 estão representados os resultados das variáveis avaliadas no teste de espirometria. Nenhuma das variáveis apresentou diferença significativa quando avaliadas intragrupo ($p > 0,05$).

TABELA 8. Variáveis espirométricas avaliadas intragrupo antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média±DP.

Variável	GC			ANOVA	GS			ANOVA
	T0	T30	T60	Valor p	T0S	T30S	T60S	Valor p
VEF1/CVF	98,53±13,26	97,36±11,87	95,79±9,61	0,33	101,46±10,00	100,46±7,21	98,87±7,54	0,30
PFE	103,61±21,48	103,78±25,97	104,58±21,12	0,90	105,05±16,62	106,25±19,89	111,63±21,12	0,81
CVF	107,47±11,51	110,43±14,55	111,00±13,49	0,80	100,93±18,87	99,76±11,01	101,93±16,37	0,82
VEF1	109,47±15,74	110,00±14,55	110,14±14,44	0,99	101,26±13,40	100,53±12,59	102,04±17,68	0,67
FEF25-75%	120,45±24,76	115,40±26,85	107,91±23,13	0,47	114,90±18,82	117,81±14,80	120,88±19,42	0,21
VVM	93,92±18,71	97,70±22,95	95,73±21,55	0,96	102,46±18,45	102,46±21,44	108,00±19,69	0,39

Nível de significância $p \leq 0,05$

A variável espirométrica VVM (l/min) antes (T0 / T0S), após 30 (T30 / T30S) e 60 dias (T60 / T60S) sem suplementação de óleo de peixe e com suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe está apresentada na FIGURA 10. O GS não apresentou diferença significativa em relação ao início do tratamento (T0S), mas apresentou aumento significativo ($p \leq 0,05$) quando comparado com GC no mesmo período, ou seja, ao final de 60 dias de suplementação.

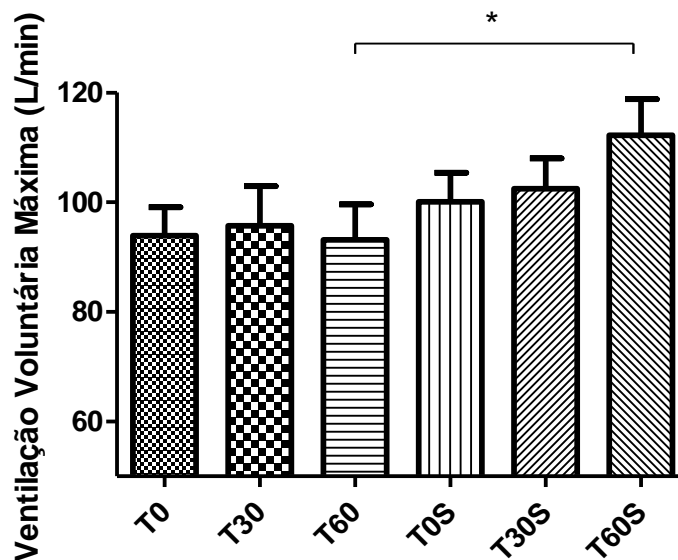


FIGURA 10. Resultados obtidos da variável espirométrica VVM (l/min) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

* $p \leq 0,05$ T60S em relação à T60

A glicemia em jejum (mg/dL) não foi diferente entre os grupos ($p > 0,05$) (FIGURA 11).

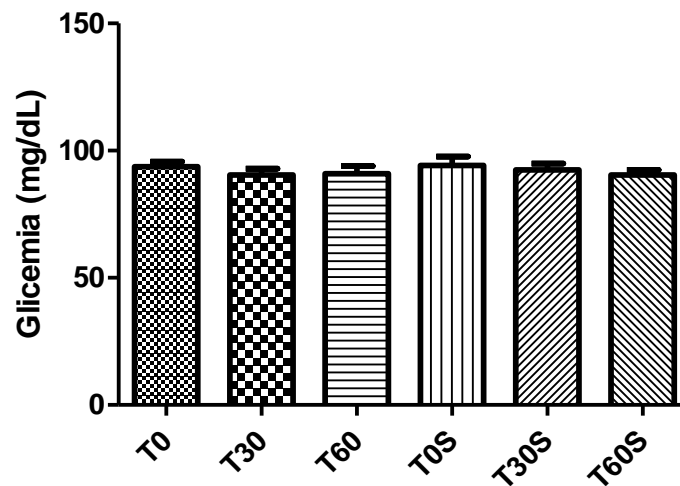


FIGURA 11. Glicemia em jejum (mg/dL) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

Na FIGURA 12 está apresentada a concentração de lactato sanguíneo (mmol/L) nas pacientes no início da suplementação (T0 e T0S) e após 30 (T30 e T30S) e 60 dias de suplementação (T60 e T60S). No tempo zero a concentração de lactato no grupo GC 1,84 e no GS de 1,63. Ao final de 30 dias no GC foi de 1,99 e no GS foi de 1,98. Ao final de 60 dias no GC foi de 2,08 e no GS foi de 1,49. Essa variação no GS foi significativa ($p \leq 0,05$) quando comparada ao início da suplementação, e ainda, ao final de 60 dias, a concentração de lactato sanguíneo no GS foi significativamente menor quando comparada ao GC neste período ($p \leq 0,05$). No GC a elevação após 30 e 60 dias de quimioterapia elevou a concentração de lactato, mas isto não foi significativo em relação ao tempo zero ($p > 0,05$).

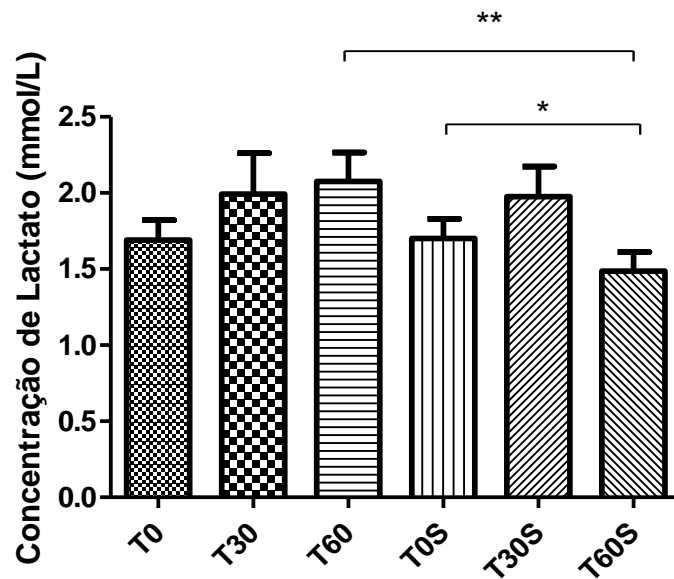


FIGURA 12. Concentração de lactato no plasma (mmol/L) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem (GC) e com suplementação de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

* $p < 0,05$ T0S em relação à T30S e T60S

** $p < 0,05$ T60S em relação T60.

A concentração plasmática de colesterol total (CT) (mg/dL) não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (FIGURA 13).

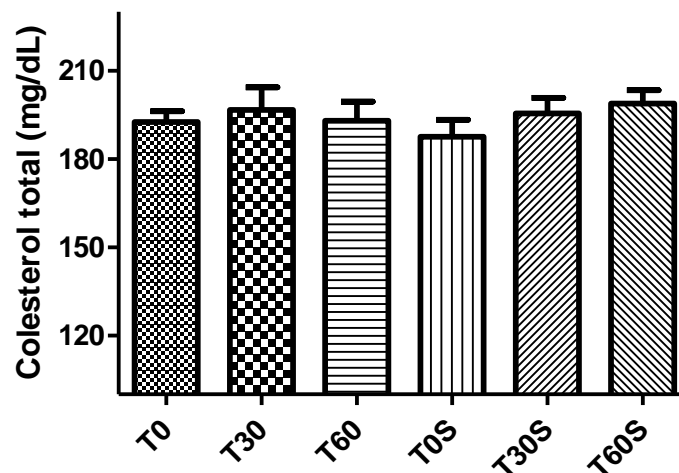


FIGURA 13. Concentração plasmática de colesterol total (mg/dL) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

A concentração plasmática de HDL (mg/dL) nas pacientes do GS se manteve ao final de 60 dias de suplementação, enquanto o GC apresentou diminuição significativa ($p \leq 0,05$) após esse período (FIGURA 14).

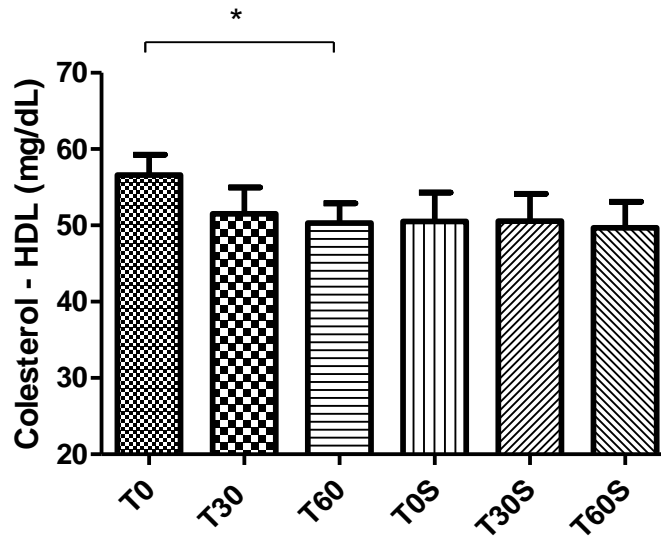


FIGURA 14. Concentração plasmática de HDL (mg/dL) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

* $p \leq 0,05$ T0 em relação à T30 e T60.

A concentração plasmática de LDL não apresentou diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (FIGURA 15).

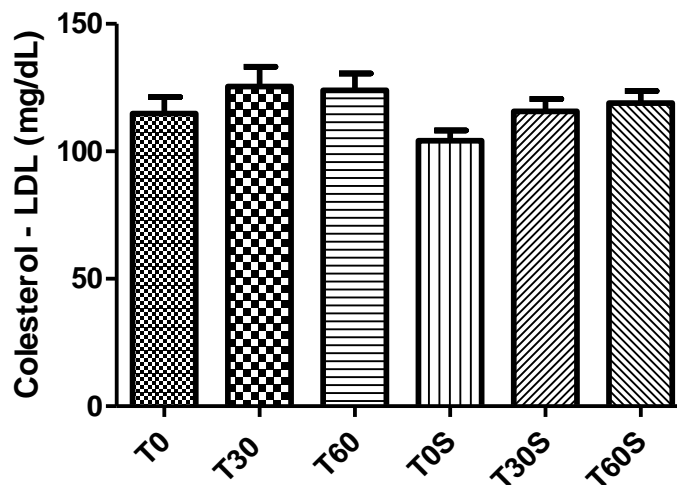


FIGURA 15. Concentração plasmática de LDL (mg/dL) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

A concentração plasmática de TAG (mg/dL) do GC apresentou um aumento não significativo ($p>0,05$) em seus níveis ao longo dos 60 dias. Já o GS manteve suas concentrações plasmáticas constantes, não apresentando diferença significativa de T30S ou T60S em relação ao T0S, porém com diferença significativa quando comparado ao GC ao final de 60 dias de suplementação ($p\leq 0,05$) (FIGURA 16).

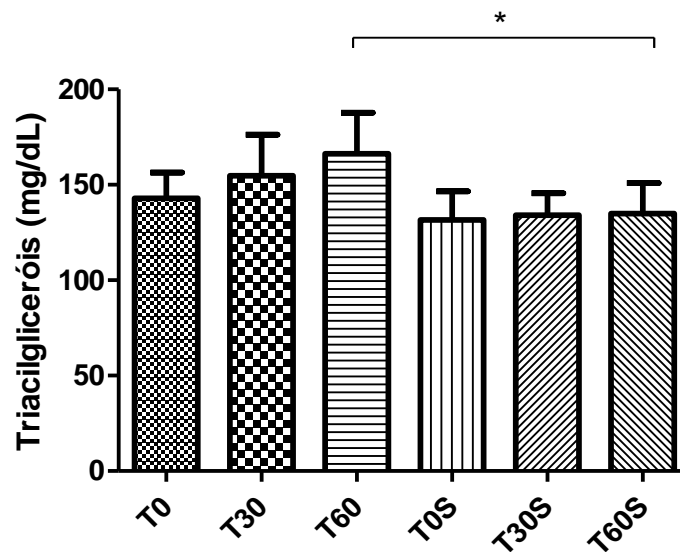


FIGURA 16. Concentração plasmática de triacilgliceróis (mg/dL) início do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

* $p\leq 0,05$ T60S em relação à T60.

As FIGURAS 17 e 18 apresentam o número de leucócitos e neutrófilos circulantes ($\times 1000/\text{mm}^3$), respectivamente. Ambas as variáveis sofreram queda não significativa ($p>0,05$) e, a suplementação ao final de 60 dias não foi suficiente para retornar aos seus valores iniciais.

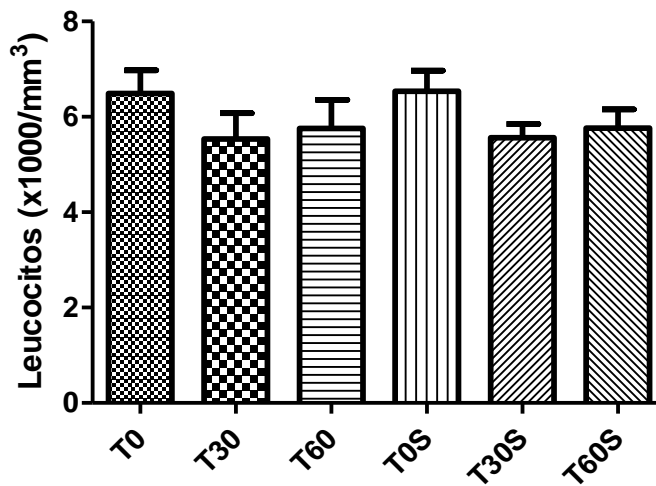


FIGURA 17. Números de leucócitos circulantes ($\times 1000/\text{mm}^3$) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

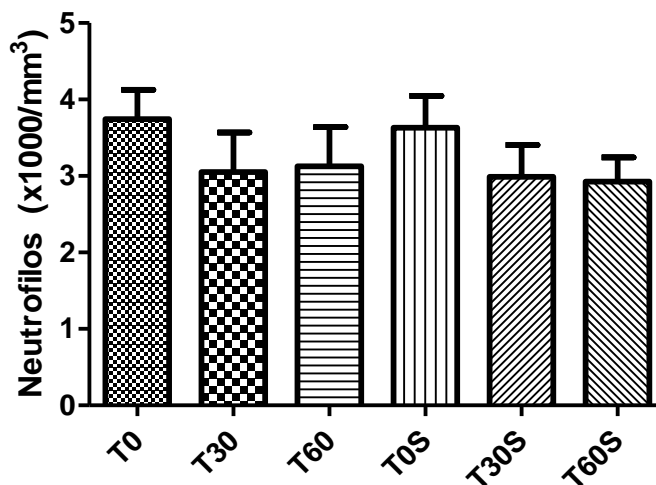


FIGURA 18. Números de neutrófilos circulantes ($\times 1000/\text{mm}^3$) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

Os dados apresentados na FIGURA 19 são referentes ao número circulante de plaquetas ($\times 1000/\text{mm}^3$) antes da suplementação (T0 e T0S) e após 30 (T30 e T30S) e 60 dias de suplementação (T60 e T60S). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

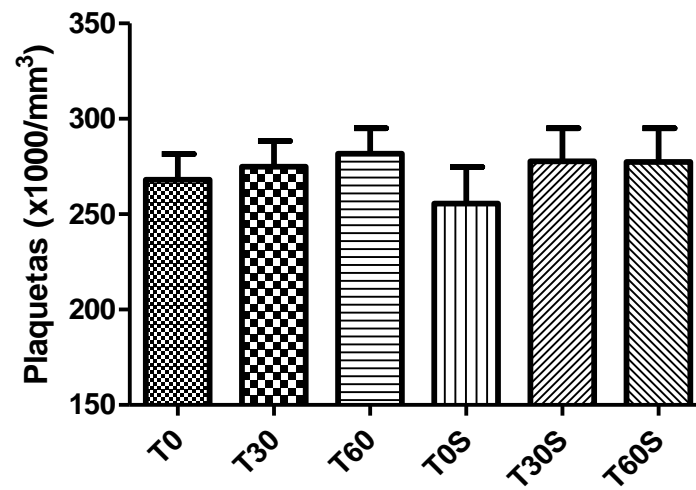


FIGURA 19. Números de plaquetas circulantes ($\times 1000/\text{mm}^3$) antes do tratamento quimioterápico (T0 e T0S), após 30 dias (T30 e T30S) e 60 dias (T60 e T60S) sem suplementação de óleo de peixe (GC) e com suplementação de 4g/dia de óleo de peixe (GS). Os dados representam a média \pm DP.

5 DISCUSSÃO

O câncer de mama tornou-se problema de saúde pública devida à alta taxa de morbi-mortalidade e custos no tratamento (REZENDE *et al.*, 2009). Tanto o fator genético como ambiental desempenham papel no risco da mulher desenvolver a doença (GERBER, 2012; IWASAKI e TSUGANE, 2011). Estratégias alternativas para prevenir a doença têm sido cada vez mais estudadas sugerindo que boa alimentação associada a estilo de vida saudável seja fundamental para a prevenção do câncer de mama. Nos mamíferos, os AGPI n-6 e n-3 são AG essenciais para a saúde e devem ser consumidos como parte da dieta, porque eles não podem ser sintetizados pelo próprio organismo (ANDERSON e MA, 2009).

Resultados *in vivo* e *in vitro* sugerem que o AGPI n-6 acelera a tumorigênese, enquanto o AGPI n-3 pode ter efeitos anticancerígenos (ROSE *et al.*, 1995; BAGGA *et al.*, 2002; SCHLEY *et al.*, 2007; CHAJES *et al.*, 2012; LESLIE *et al.*, 2014). O n-3 atua alterando a composição de fosfolipídios da membrana celular (GU *et al.*, 2013) inibindo o metabolismo do AA e assim, diminuindo eicosanóides derivados e ainda, na modulação da expressão e função de numerosos receptores e fatores de transcrição e lipídeos derivados de moléculas sinalizadoras (MA *et al.*, 2004; SCHLEY *et al.*, 2007; ROGERS *et al.*, 2010).

Os AGPI n-3 têm ação sistêmica e, no entanto, os estudos sobre seus efeitos na progressão e prognóstico no câncer de mama são limitados em humanos. Neste estudo buscamos investigar quais efeitos a suplementação com óleo de peixe, rico em AGPI n-3, teria na função cardiorrespiratória, QV, função imunitária inata, lipidemia e lactatemia de pacientes submetidas à quimioterapia adjuvante para o tratamento do câncer.

Thompson *et al.* (2005) observaram que a ingestão diária de 25 g de linhaça (rica em n-3) reduz significativamente a proliferação e aumenta a apoptose em tumores de mama pós menopausa. Estudos clínicos nesta área apontam melhora na eficácia das drogas usadas no tratamento quimioterápico em células de câncer de mama em cultura, pré-enriquecida com DHA, aumentando a sua sensibilidade a uma variedade de classes de drogas antitumorais (BEGIN *et al.*, 1986; MENENDEZ *et al.*, 2005; WANG *et al.*, 2007). Além disso, a suplementação prolongada com DHA iniciada antes e continuada durante a quimioterapia também aumenta a

sensibilidade do tumor mamário para as drogas antitumorais (SHAO *et al.*, 1997; HARDMAN *et al.*, 2001; COLAS *et al.*, 2005, 2006).

Em relação ao EPA, Shannon *et al.* (2007) mostraram que mulheres com elevadas concentrações de EPA na membrana de eritrócitos têm redução significativa do risco de câncer de mama. Diversos estudos apresentam resultados positivos do efeito do EPA no câncer de mama, como: redução do crescimento tumoral e da carga tumoral através da diminuição do AA derivado dos eicosanóides (ROSE *et al.*, 1995), inibição do desenvolvimento de metástases de células humanas de câncer de mama implantadas (SENZAKI *et al.*, 1998), inibição do desenvolvimento de metástases pulmonares (ROSE, CONNOLLY, e COLEMAN, 1996), indução da apoptose (CHIU e WAN, 1999; BARASCU *et al.*, 2006) e inibição da proliferação celular (SENZAKI *et al.*, 1998; CHIU e WAN, 1999). Em 2002, estudo clínico com humanos demonstrou forte correlação positiva entre concentração plasmática de EPA e níveis de receptores ativados por receptor- γ ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) no tecido adiposo de pessoas obesas (CHAMBRIER *et al.*, 2002). Uma vez que os ativadores de PPAR γ são conhecidos por inibir a proliferação celular e a tumorigênese, o aumento na regulação da expressão desse gene pelo EPA pode ser um potencial mecanismo de ação. Estes resultados sugerem que o EPA pode agir independentemente para inibir o desenvolvimento e a progressão de câncer de mama (LIU e MA, 2014).

Participaram do nosso estudo, 32 pacientes com diagnóstico de câncer de mama, todas submetidas a tratamento quimioterápico adjuvante, em que um grupo recebeu suplementação de 4 g/dia de óleo de peixe durante oito semanas (GS) e outro que não recebeu suplementação (GC). As características biométricas dos grupos são semelhantes e, o IMC classificado em pré-obesidade para a média em ambos os grupos, corrobora com a literatura, pois estudos epidemiológicos têm demonstrado que a gordura corporal afeta diretamente as concentrações de muitos hormônios circulantes, como insulina, fator de crescimento similar à insulina e estrogênios, criando um ambiente que encoraja a carcinogênese e desencoraja a apoptose (WCRF, 2007). Com isso, a obesidade está associada a um processo inflamatório subclínico instalado no interior do tecido gorduroso que contribui para o aparecimento de resistência à insulina e para a proliferação e progressão de células malignas. Moléculas pró-inflamatórias produzidas nos acúmulos de tecido adiposo, inclusive naqueles localizados na própria mama, criam um ambiente fértil para a

multiplicação celular (EWETZ *et al.*, 2010), ou seja, a incidência de câncer de mama é maior em mulheres obesas. O que não ocorre com pacientes obesas suplementadas, segundo estudo mexicano que avaliou mulheres obesas ($IMC \geq 30$) com alta ingestão de AGPI n-3, que apresentaram risco menor para câncer de mama em relação às mulheres com peso normal (CHAJES *et al.*, 2012).

Pacientes submetidas ao procedimento cirúrgico para tratamento antineoplásico de câncer de mama, podem apresentar algumas complicações físicas, incluindo alterações respiratórias como fraqueza da musculatura ventilatória e disfunção diafragmática que podem estar relacionadas com complicações pulmonares pós-operatórias, pois podem reduzir as funções respiratórias e a capacidade de expectoração dessas mulheres (NOMORI *et al.*, 1994). Segundo Tarantino (2002), qualquer procedimento cirúrgico é acompanhado de algum grau de disfunção respiratória, e essa disfunção é mais frequente naqueles pacientes submetidos à cirurgia de tórax, mesmo quando os pulmões não se encontram diretamente envolvidos.

Nosso estudo avaliou as pacientes antes de iniciarem o tratamento quimioterápico e após 30 e 60 dias do início do tratamento, porém não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$) para mais (melhora) ou menos (piora) nas variáveis de avaliação da mobilidade da caixa torácica (cirtometria) e na maioria dos parâmetros avaliados no teste de função pulmonar (espirometria). Esse resultado contrasta com a literatura em que, um estudo realizado com 35 pacientes com diagnóstico de câncer de mama, antes e 3 meses após o tratamento adjuvante com quimioterapia e RXT observaram diminuição significativa da CVF, VEF1 e na capacidade de difusão do monóxido de carbono, o que não foi observado em pacientes submetidas à RXT exclusiva (SPYROPOULOU *et al.*, 2009). E, quando comparado com valores normativos para mulheres brasileiras saudáveis, um estudo observou que a quimioterapia causou diminuição da capacidade inspiratória (CI), CVF, força muscular respiratória (PI_{max} e PE_{max}) e padrão obstrutivo, avaliado através do pico de fluxo expiratório (peak flow), além de piora no desempenho em teste funcional (TC6) que pode interferir na realização de atividades de vida diária (SCHETTINO *et al.*, 2010).

Não foram encontrados estudos avaliando a função pulmonar de pacientes oncológicos associado à suplementação com n-3. Em estudo envolvendo atletas saudáveis realizado por Tartibian, Maleki e Abbasi (2010) que avaliaram a função

pulmonar de 40 jovens lutadores (estilo livre) após suplementação de 1000mg/dia associado a um programa de treinamento incremental, três vezes na semana, durante 12 semanas, os resultados indicaram que o consumo de AGPI n-3, teve efeito significativamente positivo sobre as variáveis pulmonares: volume corrente, VEF1, CVF, VVM, FEF 25%-75% e volume inspiratório forçado.

A única variável espirométrica que apresentou melhora na avaliação das pacientes do GS quando comparada com as pacientes sem intervenção no mesmo período, foi a VVM. Essa variável reflete a resistência ou *endurance* da musculatura ventilatória. Para Peoples e McLennan (2014), o DHA incorporado na membrana do músculo esquelético fornece uma pré-condição para sustentar e contração muscular. Os autores afirmaram que, ratos suplementados com óleo de peixe apresentaram maior força de contração sustentada quando os músculos sóleo e gastrocnêmio foram estimulados a contrair repetidamente durante 30 minutos, associando esse achado com aumento no tempo da fadiga ou maior resistência à fadiga muscular. Ainda, as pacientes suplementadas com óleo de peixe apresentaram melhora na força muscular inspiratória e expiratória avaliadas através da PI_{max} e PE_{max} quando comparadas ao início do tratamento. A ação do n-3 na força muscular já foi descrita em estudo anterior realizado em nosso laboratório. Rodacki *et al.* (2012), observaram aumento da força muscular em mulheres idosas submetidas ao treinamento de força e, ganho ainda maior, quando suplementadas com óleo de peixe. Em estudo realizado com 40 pacientes diagnosticados com câncer de pulmão foi encontrado benefício na suplementação diária com 2,2g de óleo de peixe na massa muscular durante a quimioterapia. Os resultados mostraram que aproximadamente 69% desses pacientes obtiveram ganho ou mantiveram a massa muscular esquelética avaliada por tomografia computadorizada. Comparativamente, com apenas 29% dos pacientes sem suplementação mantiveram a massa muscular e, ainda, o grupo em geral, perdeu 1 kg de músculo (MURPHY *et al.*, 2011b).

Outro resultado positivo das pacientes do GS foi observado na distância percorrida no TC6 minutos quando comparadas ao GC no período de 60 dias. Essa melhora ocorreu apesar das pacientes do estudo não terem sido submetidas a um protocolo de exercícios como no estudo de Vincent *et al.* (2013) que observaram melhora significativa na distância percorrida no TC6 em pacientes com câncer de mama submetidas a um protocolo de exercício aeróbico três vezes na semana durante 12 semanas enquanto estavam em tratamento quimioterápico adjuvante.

Com a suplementação de n-3, além de resistir à fadiga e recuperar a força de contração, ocorreu melhora no desempenho da contração com menor consumo de oxigênio pelo músculo esquelético tanto durante a contração como no período de recuperação (PEOPLES e MCLENNAN, 2010).

Embora seu mecanismo de ação ainda não esteja totalmente claro, os benefícios da dieta rica em n-3 no tratamento bem como na prevenção de doenças cardiovasculares têm sido comprovado por diversos estudos (ESTRUCH et al., 2006; YOKOYAMA et al., 2007; TAVAZZI et al., 2008; KROMHOUT, GILTAY e GELEIJNSE, 2010; BOSCH et al., 2012) . Sua ação pode ser devido à capacidade de modulação benéfica no tônus muscular autonômico com melhora da variabilidade da frequência cardíaca (O'KEEF et al., 2006; MOZAFFARIAN et al., 2008b), redução da frequência cardíaca basal (MOZAFFARIAN et al., 2005), provavelmente devido a efeito inibitório sobre a corrente do marca-passo nas células do nó sinusal (VERKERK et al., 2009) e redução da pressão sanguínea sistêmica (GELEIJNSE et al., 2002). Entretanto, apesar da melhora no desempenho funcional, as pacientes do presente estudo não apresentaram alterações nas variáveis cardíacas (FC e pressão sistólica e diastólica) e pulmonares (FR e SatO₂) avaliadas durante o TC6.

Já está bem claro que alterando a ingestão de AG, particularmente ingerindo óleo de peixe rico em EPA e DHA na dieta, altera a composição da membrana fosfolipídica tanto no coração de roedores (NOVÁK *et al.*, 2012; GIROUD *et al.*, 2013) como no músculo esquelético de humanos (OWEN *et al.*, 2004; DANGARDT *et al.*, 2012). Inúmeros estudos vêm mostrando que a suplementação com n-3 melhora a estrutura da membrana fosfolipídica do músculo esquelético e isto, influencia positivamente a função e composição da membrana inflamada, diminuindo a capacidade de produzir mediadores inflamatórios tumorais (CAUGHEY *et al.*, 1996; SADEGHI *et al.*, 1999).

Além disso, dietas ricas em n-3 estão associadas à redução na inflamação de vias aéreas e, concomitantemente, melhora na função de pulmões saudáveis e doentes quando expostos ao estresse inflamatório (MICKELBOROUGH *et al.*, 2006; BILTAGI *et al.*, 2009; ADE, ROSENKRANZ e HARMS, 2014) e, diminuição do risco de asma e seus sintomas (SCHWARTZ e WEISS 1994; LAERUM *et al.*, 2007; MIYAMOTO *et al.*, 2007;). Para Miranda et al. (2013), a suplementação com n-3 suprime a infiltração de células inflamatórias no pulmão de animais asmáticos,

umenta a complacência pulmonar, porém, apresenta ação limitada na força de contração da musculatura lisa de vias aéreas.

A inflamação causada pelo tumor e a piora da função pulmonar que a quimioterapia poderia causar nessas pacientes, apesar de não terem sido objetos da presente pesquisa, podem ter sido minimizadas pelo efeito anti-inflamatório do n-3 associado a melhora na função muscular esquelética do sistema respiratório, pela ação da suplementação do mesmo. Infelizmente, essa melhora na força e na resistência pulmonar apresentada pelas pacientes suplementadas com óleo de peixe em relação às pacientes do GC, não refletiram em melhora na QV dessas mulheres. Apesar de melhora no desempenho funcional, as avaliações foram realizadas ainda durante o tratamento quimioterápico em que, ao considerar a influência dos eventos adversos, pode apresentar-se como debilitante e dolorosa para a paciente (SANTOS e GONÇALVES, 2006), de forma a impactar nas dimensões de bem-estar tanto físico, quanto social, familiar e emocional que englobam a avaliação da QV da paciente.

O tratamento quimioterápico acarreta vários efeitos colaterais que, muitas vezes são responsáveis por receios e recusas à terapia, mesmo quando indicado para melhora dos sintomas e com possibilidades de cura em alguns tipos de tumor. Escores mais baixos na avaliação da QV estão relacionados ao tipo de cirurgia, tratamento e reconstrução mamária (BEZERRA et al., 2013). Um fator importante em nosso estudo foi que, de todas as pacientes, apenas uma realizou a cirurgia de reconstrução imediata da mama. Esse fato pode ter influenciado negativamente o escore total, visto que este procedimento proporciona importante incremento nos escores de QV das mulheres (OLIVEIRA, MORAIS e SARIAN, 2010), tanto nos aspectos funcionais como psicossociais (ROTH et al., 2005; POTTER et al., 2009). As cirurgias conservadoras da mama tendem a apresentar melhores resultados da QV no pós-operatório (BEZERRA et al., 2013). Um estudo comparou a QV de mulheres que fizeram cirurgia conservadora da mama com mulheres tratadas por mastectomia durante um período de cinco anos após o tratamento cirúrgico e observou que pacientes submetidas à cirurgia conservadora, apresentam melhora nos aspectos: social, físico, sexual e maior satisfação com a imagem corporal desde o primeiro ano após a cirurgia (ARNDT et al., 2008). Apesar de mais da metade das pacientes do estudo terem sido submetidas à cirurgia de quadrantectomia, que é

considerada cirurgia conservadora, estas, distribuíram-se igualmente nos dois grupos e não foi realizada uma comparação entre tipos de cirurgia e QV.

Outro fator que pode influenciar negativamente a QV das pacientes, foi ressaltado em estudo recente, realizado com 3.083 mulheres idosas sobreviventes ao câncer de mama, e observou que os piores escores estavam relacionados com a quimioterapia, mas principalmente com o desenvolvimento do linfedema (NEUNER et al., 2014). O linfedema é uma doença crônica, progressiva, geralmente incurável em que ocorre aumento do volume do membro que pode desfigurar a imagem corporal, assim como aumentar a morbidade física e psicológica da paciente, além de promover significativo prejuízo para a função (WARREN et al., 2007). Pode ocorrer em até 40% das pacientes (WARREN et al., 2007) e está relacionada ao procedimento de esvaziamento axilar, em que 25% das pacientes do nosso estudo foram submetidas.

Devido à maior suscetibilidade do sistema imunitário e à debilidade orgânica associada às toxicidades terapêuticas das drogas administradas, os pacientes com câncer estão, geralmente, sob grande risco de agravo de suas condições clínicas durante o tratamento (CUPPARI, 2005). O tratamento quimioterápico induz neutropenia e diminuição ou dano na função dos neutrófilos (WOLFF et al., 2005; JENKINS e FREEMAN, 2009) aumentando o risco de infecções e predispondo a paciente a uma má evolução. Vários trabalhos têm mostrado que os AGPI n-3 tem a habilidade de modular o sistema imunitário de humanos saudáveis (HEALY et al., 2000; RODACKI et al., 2012), inclusive de pacientes com câncer em tratamento quimioterápico (PRATT et al., 2002; BONATTO, 2011). Este último estudo, também foi realizado em nosso laboratório e avaliou 38 pacientes com câncer em tratamento quimioterápico, a maioria gastrointestinal, após remoção tumoral. Foram suplementados com 2g/dia de óleo de peixe (0.3g EPA e 0.4g DHA) durante 8 semanas e, os autores observaram que, além de apresentarem ganho no peso corporal ($p < 0,002$) em relação ao grupo controle, o número de neutrófilos aumentou em 29%, a fagocitose em 14% e a produção de superóxido 28%, sugerindo que o óleo de peixe pode ser usado para prevenir a neutropenia induzida pela quimioterapia. No presente estudo, foi avaliado o efeito da suplementação com óleo de peixe no número de neutrófilos e leucócitos durante o tratamento quimioterápico de pacientes com câncer de mama. Porém, a suplementação com n-3 durante 60 dias não foi capaz de modificar o número de leucócitos e neutrófilos no exame de

hemograma, não apresentando diferença significativa das pacientes suplementadas em relação ao controle ao longo do período de tratamento. O mesmo ocorreu com as plaquetas que, apesar de apresentarem aumento em seus valores ao longo do tratamento, este não foi significativo ($p > 0,05$).

O metabolismo do paciente com câncer se altera gradativamente, afetando todas as vias metabólicas. O metabolismo de lipídeos dos pacientes com câncer encontra-se alterado com diminuição da lipase protéica, resultando em depleção das reservas de gordura e concentrações elevadas de lipídeos circulantes, glicerol e AG livres, produzidos pela hidrólise de TAG (SILVA, 2006). Quanto ao metabolismo dos carboidratos, alguns estudos (EHRMANN-JÓSKO *et al.*, 2006; FAROOKI e SCHNEIDER, 2007) apontam que ocorre consumo excessivo de glicose pelo tumor, causando intolerância à glicose, com resistência periférica à ação da insulina. A glicemia das pacientes estudadas permaneceu inalterada ao longo das três avaliações (T0, T30 e T60), bem como as concentrações plasmáticas de TAG que não apresentaram diferença significativa na avaliação das pacientes do GS com óleo de peixe no início e ao final de 30 e 60 dias de suplementação. Contudo, nesse mesmo período, as pacientes do GC, apresentaram aumento significativo ($p < 0,05$) na concentração de TAG em relação ao início do tratamento. Esse resultado corrobora com um estudo japonês onde as concentrações de TAG de pacientes com diagnóstico de câncer colorretal foram mais elevadas em relação às pessoas sem diagnóstico de doença maligna (OKUNO *et al.*, 2013). E ainda, Bonatto *et al.* (2008) obteve resultados semelhantes em seu estudo, enquanto Ma *et al.* (2015) observaram aumento, porém significativamente menor, em relação ao grupo controle, nas taxas de TAG em 99 pacientes no pós operatório de cirurgia eletiva para câncer gástrico e colorretal que receberam emulsão intravenosa enriquecida com n-3 durante 7 dias.

Em relação às demais variáveis do perfil lipídico, as taxas de CT e LDL-colesterol (LDL) não apresentaram alterações significativas. A literatura ainda é controversa em relação ao colesterol plasmático e o câncer de mama. Estudos prospectivos vêm mostrando associação positiva entre as concentrações de CT e a incidência do câncer de mama (KAYE *et al.*, 2002; KITAHARA *et al.*, 2011) e também, com o aumento da mortalidade geral dessas pacientes (EMAUS *et al.*, 2010). Mas também, associações inversas entre as concentrações de CT e a incidência de câncer de mama na pré-menopausa (TORNBERG *et al.*, 1988;

VATTEN e FOSS, 1990; TULINIUS *et al.*, 1997); bem como efeito protetor de altas concentrações de CT (STROHMAIER *et al.*, 2013).

A LDL está significativamente associada com a progressão do câncer de mama e pode ser útil na identificação e acompanhamento de grupos de alto risco dessas pacientes (RODRIGUES DOS SANTOS *et al.*, 2014). Altas concentrações de LDL no diagnóstico de pacientes com câncer de mama estão associadas com tumores maiores, ou seja, pior classificação no estadiamento e elevada taxa de diferenciação e proliferação celular (DE AZAMBUJA *et al.*, 2007; RODRIGUES DOS SANTOS *et al.*, 2014). Ainda, frequentemente possuem receptores hormonais positivos e são diagnosticadas em estágios mais avançados, sendo associadas à sobrevida livre de doença 12% pior naquelas classificadas com taxas elevadas (RODRIGUES DOS SANTOS *et al.*, 2014). Apesar das pacientes do estudo não apresentarem alterações significativas, a média da concentração plasmática no GS foi menor em relação à do GC e, talvez, uma suplementação por um tempo maior poderia resultar em diferenças significativas, até para a sobrevida dessas pacientes.

No presente estudo, as concentrações plasmáticas de HDL – colesterol (HDL) se mantiveram no GS, enquanto no GC apresentou queda significativa ($p < 0,05$). Para Robinson (2010), baixas concentrações de HDL podem simplesmente, ser reflexo da condição crônica que aumenta a inflamação e a resistência à insulina, o que pode influenciar diretamente a carcinogênese. Entretanto, alguns estudos mostram associação positiva entre baixas concentrações de HDL e aumento do risco de câncer de mama (RAY e HUSSAIN, 2001; FURBERG *et al.*, 2004; MICHALAKI *et al.*, 2005; KUCHARSKA-NEWTON *et al.*, 2008) e efeito protetor do HDL alto para câncer de mama na pré-menopausa (KIM *et al.*, 2009). Enquanto outros, não observaram nenhuma associação (MOORMAN *et al.*, 1998; KABAT *et al.*, 2009; ROSATO *et al.*, 2011), e alguns até mesmo relataram correlação positiva entre o HDL elevado e o risco de câncer de mama (BOYD e MCGUIRE, 1990; FERRARONI *et al.*, 1993).

A proliferação celular é característica importante das células cancerosas. O lactato aumenta a acidez do pH extracelular e esta característica permite que as células cancerosas consigam sobreviver sob condições adversas, como a hipóxia, e também permite sua proliferação, invasão e posterior metástase à distância. Ele altera o microambiente celular e faz com que seja tóxica para outras células, facilitando a invasão das células cancerosas pela destruição de células normais

adjacentes, degradação da matriz extracelular, promoção da angiogênese e metástase de células cancerosas (WALENTA e MUELLER-KLIESER, 2004; ROFSTAD et al., 2006). Essas características tornam o lactato muito valioso para a tumorigênese das células cancerosas.

Mesmo após a remoção do tumor, pacientes não suplementadas apresentaram lactatemia elevada, enquanto as pacientes suplementadas com óleo de peixe apresentaram redução significativa da concentração do lactato circulante. Segundo Brizel et al. (2000), pacientes com câncer de cabeça e pescoço com baixas concentrações de lactato apresentaram sobrevida de 90% em dois anos contra 35% em pacientes com altas concentrações de lactato, e afirmou que este resultado está associado com o desenvolvimento de metástases à distância. Segundo os autores, a concentração elevada de lactato pode refletir em hipóxia tumoral a qual tem se mostrado associada com a regulação positiva de um número de genes envolvidos na angiogênese e metástases, ou ainda, altas concentrações de lactato e metástases podem estar diretamente relacionadas ao pH reduzido pois em condições cronicamente ácidas, células de câncer mamário apresentaram aumento significativo do comportamento invasivo (RESHKIN et al., 2000).

A hipótese para esses resultados é de que com a suplementação, ocorreu aumento da incorporação do AGPI n-3 na composição lipídica da membrana da célula muscular esquelética, alterando as suas características de fluidez e sensibilidade ao neurotransmissor, além de um aumento no anabolismo muscular influenciando nos mecanismos envolvendo a resistência à insulina. Ainda, não é possível afirmar, pois não foi objeto da presente pesquisa, porém é possível que a produção de eicosanóides e citocinas pró-inflamatórias diminuíram com a suplementação AGPI n-3. Isso pode ser atribuído às propriedades anti-inflamatórias desse componente.

Apesar das pesquisas realizadas associando o uso do óleo de peixe AGPI n-3 tanto na prevenção como no tratamento do câncer de mama, ainda há uma escassez de evidências que associe a suplementação de AGPI n-3 na função cardiorrespiratória dessas pacientes. Faz-se necessário melhor investigação e desenvolvimento de estudos que verifiquem a ação desse suplemento na função cardiopulmonar bem como padronização da quantidade e tempo de suplementação. Ainda, há uma escassez de protocolos utilizados para avaliação das variáveis cardíacas relacionadas.

6 CONCLUSÃO

A suplementação com óleo de peixe, 4 g/dia durante 2 meses, nas pacientes em tratamento quimioterápico adjuvante devido câncer de mama provocou melhora da força e resistência muscular respiratória, e também no desempenho funcional. Em adição, enquanto as pacientes do grupo controle apresentaram aumento nas concentrações plasmáticas de TAG e HDL – colesterol, sabidamente preditores de doenças cardiovasculares, as pacientes suplementadas com n-3 mantiveram os níveis desses parâmetros durante esse período. Esses achados podem repercutir em importante incremento na QV dessa população.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABELOFF, M.D.; WOLFF, A.C.; WEBER, B.L. et al. Cancer of the Breast. In: ABELOFF, M.D.; ARMITAGE, J.O; LICHTER, A.S. et al. **Clinical Oncology**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2008, p. 1875-1943.

ADE, C.J.; ROSENKRANZ, S.K.; HARMS, C.A. The effects of short-term fish oil supplementation on pulmonary function and airway inflammation following a high-fat meal. **European Journal of Applied Physiology**, Manhattan, v. 114, n. 4, p. 675-682, 2014.

AIRES, M.M. **Fisiologia** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ALMEIDA, I.P.; BERTUCCI, N.R.; LIMA, V.P. Variações da pressão inspiratória máxima e pressão expiratória máxima a partir da capacidade residual funcional ou da capacidade pulmonar total e volume residual em indivíduos normais. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 176-182, 2008.

ALTEKRUSE, S.F.; KOSARY, C.L.; KRAPCHO, M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2007, National Cancer Institute, Bethesda. MD, 2009. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007>. Acesso em: 22/04/2015.

AMERICAN CANCER SOCIETY: Detailed Guide: Breast Cancer. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-references>>. Acesso em: 15/01/2014

AMERICAN CANCER SOCIETY: Breast Cancer Facts e Figures 2011 – 2012. Disponível em: <<http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/breastcancerfactsfigures/breast-cancer-facts-and-figures-2011-2012>>. Acesso em: 17/02/2015.

AMERICAN CANCER SOCIETY: Cancer Facts and Figures 2015. Disponível em: <<http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015>> Acesso em: 07/01/2015.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Statement guidelines for the six- minute walk test. **Am J Respir and Crit Care Med**, v. 166, n. 1, p. 111-117, 2002.

ANDERSON, B.M.; MA, D.W. Are all n-3 polyunsaturated fatty acids created equal? **Lipids Health Dis**, Guelph, v.8, p.33-53, 2009.

ANDERSSON, A.; NALSEN, C.; TENGBLAD, S. et al. Fatty acid composition of skeletal muscle reflects dietary fat composition in humans. **Am J Clin Nutr**, Uppsala, v. 76, n.6, p.1222–1229, 2002.

ANTOUN, S.; BARACOS, V.E.; BIRDSELL, L. et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. **Ann Oncol**, Villejuif, v. 21, n. 8, p. 1594–1598, 2010.

APPLETON, K.M.; ROGERS, P.J.; NESS, A.R. Updated systematic review and meta-analysis of the effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood. **Am J Clin Nut**, Belfast, v. 91, n.3, p. 757–770, 2010.

ARNDT, V.; STEGMAIER, C.; ZIEGLER, H. et al. Quality of life over 5 years in women with breast cancer after breast-conserving therapy versus mastectomy: a population-based study. **J Cancer Res Clin Oncol**, Heidelberg, v. 134, n. 12, p.1311-1318, 2008.

AZEREDO, C.A.C. **Fisioterapia Respiratória Moderna**. 4. ed. São Paulo: Manole, 2002.

BAGGA, D.; ANDERS, K.H.; WANG, H.J. et al. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. **Nutr Cancer**, Los Angeles, v. 42, n. 2, p. 180–185, 2002.

BARASCU, A.; BESSON, P.; LE, F.O. et al. CDK1-cyclin B1 mediates the inhibition of proliferation induced by omega-3 fatty acids in MDA-MB-231 breast cancer cells. **Int J Biochem Cell Biol**, Tours, v. 38, n. 2, p.196–208, 2006.

BARROS, A.C.S.D.; BARBOSA, E.M.; GEBRIM, L.H. Projeto Diretrizes. **Diagnóstico e tratamento do câncer de mama**. 2001. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/024.pdf>. Acesso em: 27/10/2014

BEGIN, M.E.; ELLS, G.; DAS, U.N. et al. Differential killing of human carcinoma cells supplemented with n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. **J Natl Cancer Inst**, Nova Scotia, 77, n. 5, p. 1053–1062, 1986.

BEZERRA, K.B.; DA SILVA, D.S.M.; CHEIN, M.B.C. et al. QV de mulheres tratadas de câncer de mama em uma cidade do nordeste do Brasil. **Ciênc saúde coletiva**, Maranhão, v. 18, n. 7, p. 1933-1941, 2013.

BENATTI, P.; PELUSO, G.; NICOLAI, R. et al. Polyunsaturated fatty acids: biochemical, nutritional and epigenetic properties. **Journal of the American College of Nutrition**, Rome, v. 23, n. 4, p. 281-302, 2004.

BILTAGI, M.A.; BASET, A.A.; BASSIOUNY, M. et al. Omega-3 fatty acids, vitamin C and Zn supplementation in asthmatic children: a randomized self-controlled study. **Acta Paediatr**, Tanta, v. 98, n. 4, p.737–742, 2009.

BONASSA, E.M.A. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

BONASSA, E.M.A.; GATO, M.I.R. Esquemas antineoplásicos. In: Bonassa EMA, Gato MIR. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2012, p. 531-624.

BONATTO, S.J.R.; OLIVEIRA, H.H.P.; NUNES, E.A. et al. Fish oil supplementation improves neutrophil function during cancer chemotherapy. **Lipids**, Curitiba, v. 47, n. 4, p. 383-389, 2011.

BONATTO, S.J.R. **Efeito da suplementação com óleo de peixe, durante oito semanas, sobre o sistema imunitário inato de pacientes, pós-remoção tumoral e efeito in vitro do óleo de peixe sobre as células tumorais**. Curitiba: UFPR, 2008. Tese (Doutorado em Biologia Celular e Molecular) - Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, ênfase em Fisiologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

BOSCH, J.; GERSTEIN, H.C.; DAGENAIS, G.R. et al. ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. **N Engl J Med**, Naples, v. 367, n. 4, p. 309-318, 2012.

BOUGNOUX, P. et al. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. **British Journal of Cancer**, Tours, v. 101, n.12, p. 1978–1985, 2009.

BOYD, N.F.; STONE, J.; VOGT, K.N. et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: A meta-analysis of the published literature. **Br J Cancer**. Toronto, v. 89, n. 9, p.1672–1685, 2003.

BOYD, N.F.; MCGUIRE, V. Evidence of association between plasma high-density lipoprotein cholesterol and risk factors for breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, Toronto, v. 82, n. 6, p. 460–468, 1990.

BRADY, M.J.; CELLA, D.F.; MO, F. et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-breast quality-of-life instrument. **J Clin Oncol**, Chicago, v. 15, n. 3, p. 974-86, 1997.

BRANDÃO, E.C. Tratamento do câncer de mama. In: CHAVES, I. G.; LEITE, M. T. T.; BRANDÃO, E. C.; SILVA, S. Z. C. **Mastologia – Aspectos multidisciplinares**. Rio de Janeiro: Medsi. Cap. 14. p. 185-211, 1999.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**. 3. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008.

BRITTON, J. Dietary fish oil and airways obstruction. **Thorax**, Nottingham, v. 50, supl. 1, p. S11-S15, 1995.

BRIZEL, D.M.; SCHROEDER, T.; SCHER, R.L. et al. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Durham, v. 51, n. 2, p. 349-53, 2001.

BUCHER, H.C.; HENGSTLER, P.; SCHINDLER, C. et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Am J Med**, Basel, v.112, n. 4, p. 298–304, 2002.

BUZDAR, A.U.; MARCUS, C.; SMITH, T.L.; BLUMENSCHHEIN, G.R. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin. **Cancer**, Texas, v. 55, n. 12, p.2761–2765, 1985.

CADMUS, L.A.; SALOVEY, P.; YU, H. et al. Exercise and quality of life during and after treatment for breast cancer: results of two randomized controlled trials. **Psycho-Oncology**, Seattle, v. 18, n. 4, p. 343–352, 2009.

CADER, A.S.; VALE, R.G.D.; PEREIRA, F.F. et al. Comparação da P_{lmax} e da qualidade de vida entre idosas sedentárias, asiladas e praticantes de hidroginástica. **Fitness Performance Journal**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 2, p.101-108, 2006.

CALDEIRA, V.S.; STARLING, C.C.D.; BRITTO, R.R. et al. Precisão e acurácia da cirtometria em adultos saudáveis. **J Bras Pneumol**, Belo Horizonte, v. 33, n. 5, p. 519-26, 2010.

CALDER, P.C. N-3 Polyunsaturated fatty acids and mononuclear phagocyte function. In: Editado por KREMER, J. **Medicinal Fatty Acids in Inflammation**, Southamptom, 1998, p.1-27.

CALDER, P. C. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. **Am J Clin Nutr**, Southamptom, v.83, n. 6, p. 1505S–1519S, 2006.

CALDER, P. C. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson Lecture: Fatty acids and inflammation-from the membrane to the nucleus and from the laboratory bench to the clinic. **Clin Nutr**, Southamptom, v. 29, n. 1, p. 5-12, 2010.

CALDER, P.C. Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma. **Eur J Pharmacol**, Southamptom, v. 668, supl, 1, p.:S50–S58, 2011.

CAMPEAU, P.M.; FOULKES, W.D.; TISCHKOWITZ, M.D. Hereditary breast cancer: New genetic developments, new therapeutic avenues. **Human Genetics**, Montreal, v. 124, n. 1, p. 31–42, 2008.

CAUGHEY, G.E.; MANTZIORIS, E.; GIBSON, R.A. et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. **Am J Clin Nutr**, Australia, v. 63, n. 1, p. 116–122, 1996.

CELLA, D. **FACIT Manual**: Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System. 4 ed. Evanston Il, Center on Outcomes, Reserarch and Education (CORE), Illinois, 1997.

CERCATO, C.; SILVA, S.; SATO, A. et al. Risco cardiovascular em uma população de obesos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 45-48, 2000.

CHAJES, V.; TORRES-MEJIA, G.; BIESSY, C. et al. Omega-3 and omega-6 Polyunsaturated fatty acid intakes and the risk of breast cancer in Mexican women: Impact of obesity status. **Cancer Epidemiol Biomark Prev**, Lyon, v. 21, n. 2, p. 319–326, 2012.

CHAMBRIER, C.; BASTARD, J.P.; RIEUSSET, J. et al. Eicosapentaenoic acid induces mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. **Obes Res**, Lyon, v.10, n. 6, p. 518–525, 2002.

CHIU, L.C.; WAN, J.M. Induction of apoptosis in HL-60 cells by eicosapentaenoic acid (EPA) is associated with downregulation of bcl-2 expression. **Cancer Lett**, Hong Kong, v.145, n.1-2, p. 17–27, 1999.

CHOI, Y.W.; MUNDEN, R.F.; ERASMUS, J.J. et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. **Radiographics**, Seoul, v. 24, n. 4, p. 985-97, 2004.

COGGLE, J.E.; LAMBERT, B.E.; MOORES, S.R. Radiation effects in the lung. **Environ Health Perspect**, London, v. 70, n. 1, p. 261-91, 1986.

COLAS, S.; GERMAIN, E.; ARAB, K. et al. Alpha-tocopherol suppresses mammary tumor sensitivity to anthracyclines in fish oil-fed rats. **Nutr Cancer**, Tours, v. 51, n. 2, p. 178–183, 2005.

COLAS, S.; MAHÉO, K.; DENIS, F. et al. Sensitization by dietary docosahexaenoic acid of rat mammary carcinoma to anthracycline: a role for tumor vascularization. **Clin Cancer Res**, Tours, v. 12, n. 19, p. 5879–5886, 2006.

CONSENSO - Controle do câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 50, n. 2, p.77-90, 2004.

CUPPARI, L. **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar**. UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina. 2. ed. São Paulo: Manole, 2005, p. 243-256.

CVETKOVIC, Z.; VUCIC, V.; CVETKOVIC, B. et al. Abnormal fatty acid distribution of the serum phospholipids of patients with non-Hodgkin lymphoma. **Ann Hematol**, Belgrade, v. 89, n. 8, p. 775–782, 2010.

CUNNANE, S.C.; PLOURDE, M.; PIFFERI, F. et al. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. **Progress in Lipids Research**, Canadá, v. 48, n.5, p.239–256, 2009.

CURI, R.; POMPEIA, C.; MIYASAKA, C.K. et al. Entendendo a Gordura. **Os Ácidos Graxos**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2002.

DANGARDT, F.; CHEN, Y.; GRONOWITZ, E. et al. High physiological omega-3 fatty acid supplementation affects muscle fatty acid composition and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. **J Nutr Metab**, Gothenburg, v. 2012, n.1, p.1-9, 2012.

DAGNELIE, P.C.; PIJLS-JOHANNESMA, M.C.; LAMBIN, P. et al. Impact of fatigue on overall quality of life in lung and breast cancer patients selected for high-dose radiotherapy. **Ann Oncol**. Maastricht, v. 18, n. 5, p. 940-944, 2007.

DE AZAMBUJA, E.; CARDOSO, F.; DE CASTRO, G.J.R. et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12.155 patients. **Br J Cancer**, Brusseuls, v. 96, n. 10, p. 1504–1513. 2007.

DIAZ, J.; CONDE–GARCIA, J. **Oncología clínica básica**. Madrid: Aran Ediciones, 2000, p. 229-245.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP – EBCTCG. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. **The Lancet**, Oxford, v. 383, n. 21, p.1964-1986, 2014.

EASTON, D.F. How many more breast cancer predisposition genes are there? **Breast Cancer Research**, Cambridge, v. 1, n. 1 p.14–17, 1999.

EDGE, S.B.; BYRD, D.R.; COMPTON, C.C. ET AL. the american joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. **Ann Surg Oncol**, New York, v. 17, n. 6, p. 1471-1474, 2010.

EHRMANN-JÓSKO, A.; SIEMIŃSKA, J.; GÓRNICKA, B. et al. Impaired glucose metabolism in colorectal cancer. **Scand J Gastroenterol**, Marsaw, v. 41, n. 9, p. 1079-86, 2006.

EMAUS, A.; VEIEROD, M.B.; TRETLI, S. et al. Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, Oslo, v.121, n. 3, p. 651–660, 2010.

ESTRUCH, R.; MARTINEZ-GONZALEZ, M.A.; CORELLA, D. et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. **Ann Intern Med**, Barcelona, v. 145, n.1, p. 1–11, 2006.

EWERTZ, M.; JENSEN, M.B.; GUNNARSDÓTTIR, K.Á. et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. **J Clin Oncol**, Aalborg, v. 29, n. 1, p. 25-31, 2011.

FANFULLA, F.; PEDRAZZOLI, P.; DA PRADA, G. A. et al. Pulmonary function and complications following chemotherapy and stem cell support in breast cancer. **Eur Respir J**, Pavia, v. 15, n 1, p. 56-61, 2000.

FAROOKI, A.; SCHNEIDER, S.H. Insulin resistance and cancer-related mortality. **J Clin Oncol**, Piscataway, v. 25, n. 12, p. 1628-1629, 2007.

FERRARONI, M.; GERBER, M.; DECARLI, A. et al. HDL-cholesterol and breast cancer: a joint study in northern Italy and southern France. **Int J Epidemiol**, Milan, v. 22, n. 5, p. 772–780, 1993.

FIETS, W.E; VAN HELVOIRT, R.P.; NORTIER, J.W. et al. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients. A prospective, comparative, non- randomised study. **Eur J Cancer**, Netherland, v. 39, n. 8, p.1081-1088, 2003.

FILHO, J.A.O.; GARCIA, A.H.R. Câncer colorretal: tratamento quimioterápico adjuvante e na doença metastática. In: Guimarães JRQ. **Manual de Oncologia**. 2 ed. São Paulo: BBS Editora, 2006.

FILHO, W. J. D.; EYLL, B. M. H. Complicações do tratamento clínico do câncer. In: BARACAT, F. F.; JÚNIOR, H. J. F.; SILVA, M. J. **Cancerologia Atual – um enfoque multidisciplinar**. São Paulo: Roca, 2000, p. 271-276.

FURBERG, A.S.; VEIEROD, M.B.; WILSGAARD, T. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. **J Natl Cancer Inst**, Tromso, v. 96, n. 15, p. 1152–1160, 2004.

GELEIJNSE, J.M.; GILTAY, E.J.; GROBBEE, D.E. et al. Blood pressure response to fish oil supplementation: eta regression analysis of randomized trials. **J Hypertens**, Wageningen, v. 20, n. 8, p.493–1499, 2002.

GERBER, M. Omega-3 fatty acids and cancers: A systematic update review of epidemiological studies. **Br. J. Nutr**, Montpellier, v. 107, supl. 2, p. S228–S239, 2012.

GIROUD, S.; FRARE, C.; STRIJKSTRA, A. et al. Membrane phospholipid fatty acid composition regulates cardiac serca activity in a hibernator, the syrian hamster (*mesocricetus auratus*). **Plos one**, Vienna, v. 8, n. 5, e631111, 2013.

GIUDETTI, A.M.; CAGNAZZO, R. Beneficial effects of n-3 PUFA on chronic airway inflammatory diseases. **Prostaglandins Other Lipid Mediat**, Lecce, v. 99, n. 3-4, p. 57–67, 2012.

GOMIDE, L.B. **Repercussões tardias da RXT sobre a função pulmonar em pacientes com câncer de mama**. Dissertação de Mestrado. Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP, 2006.

GOMIDE, L.B.; FILHO, J.T.; MATHEUS, J.P. et al. The long-term impact of breast radiotherapy on dyspnea and pulmonary function. **Breast J**, São Paulo, v. 15, n. 5, p. 560-561, 2009.

GREENE, F.L.; PAGE, D.; MORROW, M. et al. **AJCC Cancer Staging Manual**. 6 ed. New York: Springer, 2002.

GREGÓRIO, M.G. Análise pericial das espirometrias em perícias por patologias ocupacionais respiratórias. Disponível em: <http://www.neolabor.com.br/espirometria_analisepericial.htm>. Acesso em: 18/05/2013.

GROVE, A.; LIPWORTH, B.J.; REID, P. et al. Effects of regular salmeterol on lung function and exercise capacity in patients with COPD. **Thorax**, Dundee, v. 51, n. 7, p. 689-693, 1996.

GU, Z.; SUBURU, J.; CHEN, H et al. Mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in prostate cancer prevention. **Biomed Res Int**, Wuxi, v. 2013, p. 1-10, 2013.

HALBE, HANS WOLFGANG. Tratado de Ginecologia. In: PICCININI, T.M. **Falando sobre câncer de mama**. 3 ed. Rio de Janeiro: Editora Roca, 2002.

HARDMAN, W.E. (n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy. **J Nutr**, Los Angeles, v. 134, Supl 12, p. 3427S-3430S, 2004.

HARDMAN, W.E.; AVULA, C.P.; FERNANDES, G. et al. Three percent dietary fish oil concentrate increased efficacy of doxorubicin against MDA-MB 231 breast cancer xenografts. **Clin Cancer Res**, Texas, v. 7, n. 7, p.2041–2049, 2001.

HARRIS, W. S. Fish oil supplementation: evidence for health benefits. **Cleve Clin J Med**, v. 71, n. 3, p. 208-221, 2004.

HARRIS, W.S. The omega-3 index as a risk factor for coronary heart disease. **American Journal Clinical Nutrition**, South Dakota, v. 87, n. 6, p.1997s–2002s, 2008.

HEALY, D.A.; WALLACE, F.A.; MILES, E.A. et al. Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. **Lipids**, Belfield, v. 35, n. 7, p.763–768, 2000.

HELLER, A.R.; RÖSSLER, S.; LITZ, R.J. et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. **Crit Care Med**, Dresden, v. 34, n. 4, p. 972-979, 2006.

HORTOBAGYI, G.N. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. **Cancer**, Houston, v. 74, n. 1, p. 416–423, 1994.

INNIS, S.M. Perinatal biochemistry and physiology of long chain polyunsaturated fatty acids. **Jounal Pediatric**, British Columbia, v.143, n. 4, p. 1–8, 2003.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. **The National Academies Press**, Washington, v. 102, n. 11, p. 1621-1630, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/20152014>>. Acessado em: 26/06/2014.

ISMAEL, G.F.; ROSA, D.D.; MANO, M.S. et al. Novel cytotoxic drugs: old challenges, new solutions. **Cancer Treat Rev**, Bruxelles, v. 34, n. 1, p. 81–91, 2008.

IWASAKI, M.; TSUGANE, S. Risk factors for breast cancer: Epidemiological evidence from Japanese studies. **Cancer Sci**, Tokyo, v. 102, n. 9, p. 1607–1614, 2011.

JÄRVENPÄÄ, R.; HOLLI, K.; PITKÄNEN, M.; HYÖDYNMAA, S.; RAJALA, J.; LAHTELA, S.L. et al. Radiological pulmonary findings after breast cancer irradiation: A prospective study. **Acta Oncol**, Athens, v. 45, n. 1, p. 16-22, 2006.

JENKINS, P.; FREEMAN, S. Pretreatment haematological laboratory values predict for excessive myelosuppression in patients receiving adjuvant FEC chemotherapy for breast cancer. **Annals of Oncology**, Cheltenham, v. 20, n. 1, p. 34-40, 2009.

JOHNSON-THOMPSON, M.C.; GUTHRIE, J. Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma. **Cancer**. North Carolina, v. 88, n. 5, p. 1224-9, 2000.

JOURIS, K.B.; MCDANIEL, J.L.; WEISS, E.P. The effect of omega-3 fatty acid supplementation on the inflammatory response to eccentric strength exercise. **J Sports Sci Med**, St Louis, v. 10, n. 3, p. 432-438, 2011.

JUNG, J. I.; KIM, H. H.; PARK, S. H. et al. Thoracic manifestations of breast cancer and its therapy. **Radiographics**, Seoul, v. 24, n. 5, p.1269-1285, 2004.

JURDANA, M. Radiation effects on skeletal muscle. **Radiol Oncol**, Primorska, v. 42, n. 1, p. 15-22, 2008.

KAHÁN, Z.; CSENKI, M.; VARGA, Z. et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Szeged, v. 68, n. 3, p. 673-81, 2007.

KABAT, G.C.; KIM, M.; CHLEBOWSKI, R.T. et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. **Canc Epidemiol Biomarkers Prev**, Bronx, v. 18, n. 7, p. 2046–2053, 2009.

KALIL FILHO R., HAJJAR L.A., BACAL F. et al. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 96, n. 2 supl.1, p. 1-52, 2011.

KAYE, J.A.; MEIER, C.R.; WALKER, A.M. et al. Statin use, hyperlipidemia, and the risk of breast cancer. **Br J Cancer**, Boston, v. 86, n. 9, p 1436–1439, 2002.

KERKOSKI, E.; RUSSI, M.L.; LENZI, C. et al. A mobilidade torácica em adultos: comparação entre duas técnicas de cirtometria. **VIII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e IV Encontro Latino Americano de Pós Graduação** – Universidade Vale do Paraíba, 2006, p. 467-470.

KIM, Y.; PARK, S.K.; HAN, W. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea. **Canc Epidemiol Biomarkers Prev**, Goyang, v. 18, n. 2, p. 508–515, 2009.

KITAHARA, C.M.; BERRINGTON A.D.G; FREEDMAN, N.D. et al. Total cholesterol and cancer risk in a large prospective study in Korea. **J Clin Oncol**, Rockville, v. 29, n. 12, p.1592–1598, 2011.

KOWALSKI, L.P.; GUIMARAES, G.C.; SALVAJOLI, J.V. et al. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. 3 ed. São Paulo: Âmbito Editores, 2006.

KROMHOUT, D.; GILTAY, E.J.; GELEIJNSE, J.M. Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. **N Engl J Med**, Wageningen, v. 363, n. 21, p. 2015-2026, 2010.

KUCHARSKA-NEWTON, A.M.; ROSAMOND, W.D.; MINK, P.J. et al. HDL-cholesterol and incidence of breast cancer in the ARIC cohort study. **Ann Epidemiol**, North Carolina, v. 18, n. 9, p. 671–677, 2008.

LAERUM, B.N.; WENTZEL-LARSEN, T.; GULSVIK, A. et al. Relationship of fish and cod oil intake with adult asthma. **Clin Exp Allergy**, Bergen, v. 37, n. 11, p. 1616–1623, 2007.

LANCHEROS, L.; GAMBA, M.; GONZALEZ, H. et al. Characterization of the evolution of the nutritional condition of patients with breast cancer on chemotherapy. **Rev. Colombiana de Cancerologia**, Colombia, v. 8, n. 2, p. 11-22, 2004.

LANG, C.H.; FROST, R.A.; VARY, T.C. Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab**, Hershey, v. 293, n. 2, p.E453–E459, 2007.

LEE, T.S.; KILBREATH, S.L.; REFSHAUGE, K.M. et al. Quality of life of women treated with radiotherapy for breast cancer. **Care Cancer**, Sidney, v.16, n. 4, p. 399-405, 2008.

LEHMKUHL, E. et al. A mobilidade torácica avaliada em diferentes regiões através da técnica de cirtometria em indivíduos saudáveis. **IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e V Encontro Latino Americano de Pós Graduação** – Universidade Vale do Paraíba, 2007.

LESLIE, M.A.; ABDELMAGID, S.A.; PEREZ, K. et al. Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by *n*-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model. **Lipids Health Dis**, Guelph, v. 13, p. 96, 2014.

LIU, J.; MA, D.W. The Role of *n*-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Breast Cancer. **Nutrients**, Guelph, v. 6, n. 11, p. 5184-5223, 2014.

LUINI, A.; GATTI G.; ZURRIDA S. et al. The evolution of the conservative approach to breast cancer. **Breast**, Milan, v. 16, n. 2, p.120-129, 2007.

MA, D.W.; SEO, J.; DAVIDSON, L.A. et al. *n*-3 PUFA alter caveolae lipid composition and resident protein localization in mouse colon. **Faseb J**, Texas, v. 18, n. 9, p. 1040–1042, 2004.

MA, C.J.; WU, J.M.; TSAI, H.L. et al. Prospective double-blind randomized study on the efficacy and safety of an *n*-3 fatty acid enriched intravenous fat emulsion in postsurgical gastric and colorectal cancer patients. **Nutr J.**, Kaohsiung, v. 14, n. 9, 2015.

MALIK, S. W.; MYERS, J. L.; DEREMEE, R. A. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use two distinct patterns. **Am J Respir Crit Care Med**, Rochester, v. 154, n. 6, p. 1851- 1856, 1996.

MARCHIOLI, R.; BARZI, F.; BOMBA, E.; et al. Early protection against sudden death by *n*-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. Time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI) – **Prevenzione.Circulation**, Chiet, v. 105, n. 16, p. 1897–1903, 2002.

MARCONI, M.D.A.; LAKATOS, E.M.. **Fundamentos de metodologia científica**. 7 ed. São Paulo : Atlas, 2010.

MARRARA, K.T.; MARINO, D.M.; Di LORENZO, V.A.P. et al. Teste de caminhada em esteira: distância percorrida, comportamento metabólico e ventilatório. **Fisioterapia e Movimento**, São Carlos, v. 21, n. 3, p. 11-18, 2008.

MARTA, G.N.; HANNA, S.A.; MARTELLA, E. et al. Early stage breast cancer and radiotherapy: update. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 459-64, 2011.

MCCLINTON, S.; MOFFAT, L.E.; HORROBIN, D.F. et al. Abnormalities of essential fatty acid distribution in the plasma phospholipids of patients with bladder cancer. **Br J Cancer**, Aberdeen Royal Infirmary, v. 63, n. 2, p. 314–316, 1991.

MCDONALD, C.; BAUER, J.; CAPRA, S. et al. The muscle mass, omega-3, diet, exercise and lifestyle (MODEL) study – a randomised controlled trial for women who have completed breast cancer treatment. **BMC Cancer**, Brisbane, v.16, n.14, p.264, 2014.

MENENDEZ, J.A.; LUPU, R.; COLOMER, R. Exogenous supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid (DHA; 22:6n-3) synergistically enhances taxane cytotoxicity and downregulates Her-2/neu (c-erbB-2) oncogene expression in human breast cancer cells. **Eur J Cancer Prev**, Evanston, v. 14, n. 3, p. 263–270, 2005.

MICHALAKI, V.; KOUTROULIS, G.; SYRIGOS, K. et al. Evaluation of serum lipids and high-density lipoprotein subfractions (HDL2, HDL3) in postmenopausal patients with breast cancer. **Mol Cell Biochem**, Athens, v. 268, n. 1–2, p. 19–24, 2005.

MICKLEBOROUGH, T.D.; LINDLEY, M.R.; IONESCU, A.A.; FLY, A.D. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. **Chest**, Indiana, v. 129, n. 1, p. 39–49, 2006.

MIRANDA, D. T. S. Z. ; ZANATTA, A. L.; DIAS, B. C. L. et al. The Effectiveness of Fish Oil Supplementation in Asthmatic Rats is Limited by an Inefficient Action on ASM Function. **Lipids**, Curitiba, v. 48, n. 9, p. 889-897, 2013.

MIYAMOTO, S.; MIYAKE, Y.; SASAKI, S. et al Fat and fish intake and asthma in Japanese women: baseline data from the Osaka Maternal and Child Health Study. **Int J Tuberc Lung Dis**, Osaka, v. 11, n. 1, p. 103–109, 2007.

MOORMAN, P.G.; HULKA, B.S.; HIATT, R.A. et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status. **Canc Epidemiol Biomarkers Prev**, North Carolina, v. 7, n. 6, p.483–488, 1998.

MOZAFFARIAN, D.; GEELEN, A.; BROUWER, I.A. et al. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Circulation**, Boston, v. 112, n.13, p. 1945–1952, 2005.

MOZAFFARIAN, D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. **American Journal Clinical Nutrition**, Boston, v. 87, n. 6, p.1991s–1996s, 2008a.

MOZAFFARIAN, D.; STEIN, P.K., PRINEAS, R.J. et al. Dietary fish and omega-3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. **Circulation**, Boston, v. 117, n. 9, p. 30–1137, 2008b.

MURPHY, R.A.; WILKE, M.S.; PERRINE, M. et al. Loss of adipose tissue and plasma phospholipids: relationship to survival in advanced cancer patients. **Clin Nutr**, Alberta, v. 29, n. 4, p. 482–487, 2010.

MURPHY, R.A.; BUREYKO, T.F.; MOURTZAKIS, M. et al. Aberrations in plasma phospholipid fatty acids in lung cancer patients. **Lipids**, Alberta, v. 47, n. 4, p. 363-369 2011a.

MURPHY, R.A.; MOURTZAKIS, M.; CHU, Q.S. et al. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. **Cancer**, Alberta, v. 117, n. 8, p.1775–1782, 2011b.

NATIONAL CANCER INSTITUTE – **Breast Cancer Treatment PDQ** (Physician Data Query). Disponível em: <<http://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>>. Acesso em: 09/01/2015.

NATIONAL CANCER INSTITUTE - **BRCA1 AND BRCA2: Cancer risk and genetic testing**. Disponível em:<<http://www.cancer.gov/cancertopics/genetics/brca-fact-sheet#r1>>. Acesso em: 1 de abr. 2015.

NEUNER, J.M.; ZOKOE, N.; MCGINLEY, E.L. et al. Quality of life among a population-based cohort of older patients with breast cancer. **Breast. Oct**, Milwaukee, v. 23, n. 5, p. 609-16, 2014.

NOMORI, H.; KOBAYASHI, R.; FUYUNO, G. et al. Preoperative respiratory muscle training. **Chest**, Tokyo, v. 106, n. 6, p. 1782-1788, 1994.

NOVÁK, F.; KOLÁŘ, F.; VOCŮ, S. et al. Pressure overload selectively increases n-3 pufa in myocardial phospholipids during early postnatal period. **Physiol Res**, Prague, v. 61, n. 1, p.155-63, 2012.

OCHOA, R.; BEJARANO, P.AP.; GLÜCK, S. et al. Pneumonitis and pulmonary fibrosis in a patient receiving adjuvant docetaxel and cyclophosphamide for stage 3 breast cancer: a case report and literature review. **Journal of Medical Case Reports**, Miami, v. 30, n. 6, p. 413, 2012.

OLIVEIRA, E.A., TORQUATO, J.A. Verificação das pressões respiratórias através da máscara facial e bucal em pneumopatas hospitalizados. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**, São Paulo, v. 56, n. 1, p. 19-23, 2011.

OLIVEIRA, R.R.; MORAIS, S.S.; SARIAN, L.O. Immediate breast reconstruction effects on quality of life of women with mastectomy. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Campinas, v. 32, n.12, p. 602-608, 2010.

O'KEEFE JR, J.H.; ABUISSA, H.; SASTRE, A. et al. Effects of omega-3 fatty acids on resting heart rate, heart rate recovery after exercise and heart rate variability in men with healed myocardial infarctions and depressed ejection fractions. **Am J Cardiol**, Missouri, v. 97, n. 8, p. 1127–1130, 2006.

OKUNO, M.; HAMAZAKI, K.; OGURA, T. et al. Abnormalities in fatty acids in plasma, erythrocytes and adipose tissue in Japanese patients with colorectal cancer. **In vivo**, Osaka, v. 27, n. 2, p. 203-10, 2013.

OOI, G.C.; KWONG, D.L.; HO, J.C. et al. Pulmonary sequelae of treatment for breast cancer: a prospective study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, Hong Kong, v. 50, n. 2, p. 411-419, 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. **Report of a WHO consultation**, Geneva, 1998.

OWEN, A.J.; PETER-PRZYBOROWSKA, B.A.; HOY, A.J. et al. Dietary fish oil dose – and – time – response effects on cardiac phospholipid fatty acid composition. **Lipids**, Wollongong, v. 39, n.10, p. 955-961, 2004.

PAL, T.; PERMUTH-WEY, J.; BETTS; J.A. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. **Cancer**, Tampa, v. 104, n. 12, p. 2807–2816, 2005.

PATZ, E.F.JR.; PETERS, W.P.; GOODMAN, P.C. Pulmonary drug toxicity following high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation: CT findings in 20 cases. **J Thorac Imaging**, Duham, v. 9, n. 2, p.129–134, 1994.

PATTERSON, R.E.; FLATT, S.W.; NEWMAN, V.A. et al. Marine fatty acid intake is associated with breast cancer prognosis. **J. Nutr**, San Diego, v. 141, n. 2, p. 201–206, 2011.

PEOPLES, G.E.; MCLENNAN, P.L. Long-chain n-3 DHA reduces the extent of skeletal muscle fatigue in the rat in vivo hindlimb model. **British Journal of Nutrition**, Wollongong, v. 111, n. 6, p. 996-1003, 2014.

PEOPLES, G.E.; MCLENNAN, P.L. Dietary fish oil reduces skeletal muscle oxygen consumption, provides fatigue resistance and improves contractile recovery in the rat in vivo hindlimb. **British Journal of Nutrition**, Wollongong, v. 104, n. 12, p. 1771-1779, 2010.

PEREIRA, C.A.C. I Consenso Brasileiro de Espirometria. **J Pneumol**, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 1-66, 1996.

PEREIRA, C.A.C. Espirometria. **J Pneumol**, São Paulo, v. 28, n.3, p. 1-82, 2002.

PESKIN, B.S.; CARTER, M.J. Chronic cellular hypoxia as the prime cause of cancer: What is the de-oxygenating role of adulterated and improper ratios of polyunsaturated fatty acids when incorporated into cell membranes? **Medical Hypotheses**, Houston, v. 70, n. 2, p. 298–304, 2008.

POLLOCK, E.R.; DOROSHOW, R.E., JAMES H. et al. **Manual De Oncologia Clínica da UICC**. Fundação Onconcentro de São Paulo. 8 ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

POREMBKA, D.T.; LOWDER, J.N.; ORLOWSKI, J.P.; BASTULLI, J.; LOCKREM, J. Etiology and management of doxorubicin cardiotoxicity. **Crit Care Med**, Ohio, v. 17, n. 6, p. 569–572, 1989.

POTTER, S.; THOMSON, H.J.; GREENWOOD, R.J. et al. Health-related quality of life assessment after breast reconstruction. **Br J Surg**, Bristol, v. 96, n. 6, p. 613-620, 2009.

PRADO, C.M.; BARACOS, V.E.; BEKALI-SAAB, T.S. et al. Muscle anabolism in advanced cancer: is cachexia an immutable phenomenon?. **J Clin Oncol**, Alberta, v. 29, supl e19623, 2011.

PRADO, C.M.; BARACOS, V.E.; MCCARGAR, L.J. et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. **Clin Cancer Res**, Alberta, v. 15, n. 8, p. 2920–2926, 2009.

PRATT, V.C.; WATANABE, S.; BRUERA, E. et al. Plasma and neutrophil fatty acid composition in advanced cancer patients and response to fish oil supplementation. **Br J Cancer**. Alberta, v. 87, n. 12, p.1370–1378, 2002.

RAVACCI, G.R.; BRENTANI, M.M.; TORTELLI, T., JR. et al. Lipid raft disruption by docosahexaenoic acid induces apoptosis in transformed human mammary luminal epithelial cells harboring HER-2 overexpression. **J. Nutr. Biochem**, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 505–515, 2013.

RAY, G.; HUSAIN, S.A. Role of lipids, lipoproteins and vitamins in women with breast cancer. **Clin Biochem**, Ner Delhi, v. 34, n. 1, p. 71–76, 2001.

RESHKIN, S.J.; BELLIZZI, A.; ALBARANI, V. et al. Phosphoinositide 3-kinase is involved in the tumor-specific activation of human breast cancer cell Na(1)/H(1) exchange, motility, and invasion induced by serum deprivation. **J Biol Chem**, Bari, v. 275, n. 8, p. 5361–5369, 2000.

READ, J.A.; BEALE, P.J.; VOLKER, D.H. et al. Nutrition intervention using an eicosapentaenoic acid (EPA)-containing supplement in patients with advanced colorectal cancer. Effects on nutritional and inflammatory status: a phase II trial. **Support Care Cancer**, Sydney, v. 15, n. 3, p. 301–307, 2007.

REIDUNSDATTER, R.J.; RANNESTAD, T.; FRENGEN, J. et al. Early effects of contemporary breast radiation on health-related quality of life - predictors of radiotherapy-related fatigue. **Acta Oncol.**, Trondheim, v. 50, n. 8, p. 1175-82, 2011.

REZENDE, M.C.R.; KOCH, H.A.; FIGUEIREDO, J.A. et al. Causas do retardo na confirmação diagnóstica de lesões mamárias em mulheres atendidas em um centro de referência do sistema único de saúde no Rio de Janeiro. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. 75-81, 2009.

RIBNIKAR, D.; RIBEIRO, J.M.; PINTO, D. et al. Breast cancer under age 40: a different approach. **Curr Treat Options Oncol**, Ljubljana, v. 16, n. 4, p. 334, 2015.

RIEU, I.; MAGNE, H.; SAVARY-AUZELOUX, I. et al. Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits

sarcopenia in old rats. **J. Physiol**, Saint Genés Champanelle, v. 587, n. 2, p.5483–5492, 2009.

ROBINSON, J.G. Low High-Density Lipoprotein Cholesterol and Chronic Disease Risk Marker or Causal? **Journal of the American College of Cardiology**, Iowa, v. 55, n. 25, p. 2855-2857, 2010.

RODACKI, C.L.N.; RODACKI, A.L.F.; PEREIRA, G. et al. Fish oil supplementation enhances the effect of strength training em elderly women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Curitiba, v. 95, n. 2, p. 428-436, 2012.

RODRIGUES DOS SANTOS, C.; FONSECA, I.; DIAS, S. et al. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression. **BMC Cancer**. Lisboa, v. 26, n. 14 p. 132, 2014.

ROFSTAD, E.K.; MATHIESEN, B.; KINDEM, K. et al. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. **Cancer Res**, Oslo, v. 66, n. 13, p. 6699–707, 2006.

ROGERS, K.R.; KIKAWA, K.D.; MOURADIAN, M. et al. Docosahexaenoic acid alters epidermal growth factor receptor-related signaling by disrupting its lipid raft association. **Carcinogenesis**, Reno, v. 31, n.9, p. 1523–1530, 2010.

RONDELLI, R.R.; OLIVEIRA, A.N.; CORSO, S.D.; MALAGUTI C. Uma atualização do teste de caminhada dos seis minutos. **Fisioterapia e Movimento**, Curitiba, v. 22, n. 2, p. 249-259, 2009.

ROSATO, V.; BOSETTI, C.; TALAMINI, R. et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. **Ann Oncol**. Milan, v. 22, n. 12, p. 2687–2692, 2011.

ROSE, D.P.; CONNOLLY, J.M.; RAYBURN, J. et al. Influence of diets containing eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid on growth and metastasis of breast cancer cells in nude mice. **J. Natl. Cancer Inst**, Valhalla, v. 87, n. 8, p. 587–592, 1995.

ROSE, D.P.; CONNOLLY, J.M.; COLEMAN, M. Effect of ω -3 fatty acids on the progression of metastases after the surgical excision of human breast cancer cell solid tumors growing in nude mice. **Clin. Cancer Res**. New York, v. 2, n. 10, p. 1751–1756, 1996.

ROSE, D.P. Dietary fatty acids and cancer. **American Journal of Clinical Nutrition**. New York, v. 66, n. 4, p. 998S–1003S, 1997.

ROTH, R.S.; LOWERY, J.C.; DAVIS, J. et al. Quality of life and affective distress in women seeking immediate versus delayed breast reconstruction after mastectomy for breast cancer. **Plast Reconstr Surg**, Michigan, v. 116, n. 4, p. 993-1002, 2005.

RUTQVIST, L.E.; ROSE, C.; CAVALLIN-STAHN, E. A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. **Acta Oncol**, Stockholm, v. 42, n. 5-6, p.: 532-545, 2003.

SAADATIAN-ELAHI, M.; NORAT, T.; GOUDABLE, J. et al. Biomarkers of dietary fatty acid intake and the risk of breast cancer: A meta-analysis. **Int. J. Cancer**, Lyon, v. 111, n. 4, p. 584–591, 2004.

SADEGHI, S.; WALLACE, F.A.; CALDER, P.C. Dietary lipids modify the cytokine response to bacterial lipopolysaccharide in mice. **Immunology**, Lyon, v. 96, n. 3, p. 404–410, 1999.

SANTOS, G. C.; GONÇALVES, L. L. C. Mulheres mastectomizadas com recidiva de câncer: o significado do novo ciclo de quimioterapia. **Rev. Enferm. UERJ**, Aracaju, v. 14, n. 2, p. 239-244, 2006.

SALVAJOLI, J.V.; SAUHAMI, L.; FARIA, S.L. **RXT em oncologia**, Rio de Janeiro: MEDSI, 1999.

SANDOVAL, R.A.; RIBEIRO, R.L.; COSTA, R.L. Conducta fisioterapica no linfedema pos mastectomia por cancer de mama. **Revista Montes Belos**, Goiás, v. 3, n. 1, p. 1-22, 2006.

SANTOS D.E.; RETT, M.T.; MENDONCA, A.C.R. et al. Efeito da radioterapia na funcao pulmonar e na fadiga de mulheres em tratamento para o cancer de mama. **Fisioterapia e Pesquisa**, Aracaju, v. 20, n. 1, p. 50-55, 2013.

SANTOS, A. **Diagnóstico Clínico Postural: Um guia prático**. 3. ed. São Paulo: Summus, 2001.

SCHETTINO, R.C.; JOTTA, L.M.G.N.; CASSALI, G.D. Função pulmonar em mulheres com câncer de mama submetidas à RXT: um estudo piloto. **Fisioterapia e Pesquisa**, Belo Horizonte, v. 17, n. 3, p. 248-252, 2010.

SCHWARTZ, J.; WEISS, S.T. The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition Survey (NHANES I). **Eur Respir J**, Boston, v. 7, n. 10, p. 1821–1824, 1994.

SCHLEY, P.D.; BRINDLEY, D.N.; FIELD, C.J. (*n*-3) PUFA alter raft lipid composition and decrease epidermal growth factor receptor levels in lipid rafts of human breast cancer cells. **J. Nutr**, Alberta, v. 137, n. 3, p. 548–553, 2007.

SCHNUR, J.B.; GRAFF ZIVIN, J.; MATTSON JR, D.M. et al. Acute skin toxicity-related, out-of-pocket expenses in patients with breast cancer treated with external beam radiotherapy: a descriptive, exploratory study. **Support Care Cancer**, New York, v. 20, n. 12, p. 3105-3113, 2012.

SCOTT, E.; EVANS, M.D.; ANDREW, H.; LIMPER, M.D. Acute Toxicities of Therapy: Pulmonary Complications. In: CHANG, A.E.; GANZ, P.A.; HAYES, D.F. et al. **Oncology**, Rochester: Springer, p. 1410-1419, 2006.

SENKUS-KONEFKA, E.; JASSEM, J. Complications of breast cancer radiotherapy. **Clin. Oncol**, Gdanski, v. 18, n. 3, p. 229-235, 2006.

SENZAKI, H.; IWAMOTO, S.; OGURA, E. et al. Dietary effects of fatty acids on growth and metastasis of KPL-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. **Anticancer Res**, Osaka, v. 18, n. 3, p. 1621–1627, 1998.

SHAN, K.; LINCOFF, A.M.; YOUNG, J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity. **Ann Intern Med**, Ohio, v. 125, n. 1, p. 47– 58, 1996.

SHANNON, J.; KING, I.B.; MOSHOFSKY, R. et al. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: A case-control study in Shanghai, China. **Am. J. Clin. Nutr**, Portland, v. 85, n. 4, p. 1090–1097, 2007.

SHAO, Y.; PARDINI, L.; PARDINI, R.S. Intervention of transplantable human mammary carcinoma MX-1 chemotherapy with dietary menhaden oil in athymic mice: increased therapeutic effects and decreased toxicity of cyclophosphamide. **Nutr Cancer**, Nevada, v. 28, n.1, p. 63–73, 1997.

SHARMA, G.N.; DAVE, R.; SANADYA, J. et al. Various types and management of breast cancer: an overview. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology e Research**, Jaipur, v. 1, n. 2, p. 109-126, 2010.

SIERI, S.; CHIODINI, P.; AGNOLI, C.; PALA, V. ET AL. Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. **J Natl Cancer Inst**, Milano, v. 106, n. 5, p. 1-6, 2014.

SILVA, L.C.D.; RUBIN, A.S.; SILVA, L.M.C. et al. Espirometria na prática médica. Procedimentos Médicos. **Revista AMRIGS**, Porto Alegre, v. 49, n. 3. p. 183-194, 2005.

SILVA, V.; BARAZZONI, R.; SINGER, P. Biomarkers of fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids intake in humans. **Nutr. Clin. Pract**, Petach Tikva, v. 29, n.1, p. 63–72, 2014.

SILVA, M.P. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. **Rev Bras Cancerol**, Maceió, v. 52, n. 1, p. 59-77, 2006.

SMITH, G.I.; ATHERTON, P.; REEDS, D.N. et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**, St Louis, v. 93, n. 2, p. 402–412, 2011.

SIMOPOULOS, A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. **Biomed. Pharmacother**, Washington DC, v. 56, n. 2, p. 365–379, 2002.

SINGH, G.K.; HIATT, R.A. Trends and disparities in socioeconomic and behavioural characteristics, life expectancy, and cause-specific mortality of native-born and foreign-born populations in the United States, 1979–2003. **Int. J. Epidemiol**, Rockville, v.35, n. 4, p. 903–919, 2006.

SOARES, C.R. O tratamento radioterápico do câncer. In: BARACAT, F. F.; JÚNIOR, H. J. F.; SILVA, M. J. **Cancerologia Atual – um enfoque multidisciplinar**. São Paulo: Roca, 2000, p. 99-103.

SOUZA, R.B. Pressões respiratórias estáticas máximas. **J Pneumol**, Niterói, v. 28, n. 3, p.S155-S165, 2002.

SPYROPOULOU, D.; LEOTSINIDIS, M.; TSIAMITA, M. et al. Pulmonary Function Testing in Women with Breast Cancer Treated with Radiotherapy and Chemotherapy. **In vivo**, Patras, v. 23, n. 5, p. 867-872, 2009.

STEIER, J.; KAUL, S.; SEYMOUR, J. et al. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. **Thorax**, London, v. 62, n. 11, p. 975-80, 2007.

STROHMAIER, S.; EDLINGER, M.; MANJER, J. et al. Total serum cholesterol and cancer incidence in the Metabolic syndrome and Cancer Project (Me-Can). **PLoS One**, Innsbruck, v. 8, n. 1, p. e54242, 2013.

TAN, A.R.; SWAIN, S.M. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: an update. **Semin Oncol**, Bethesda, v. 28, n. 4, p 359–376, 2001.

TAN, B.H.; BIRDSELL, L.A.; MARTIN, L. et al. Sarcopenia in an overweight or obese patient is an adverse prognostic factor in pancreatic cancer. **Clin Cancer Res**, Eddinburgh, v. 15, n. 22, p. 6973–6979, 2009.

TARANTINO, A.B. **Doenças Pulmonares**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 978p., 2002.

TARTIBIAN, B.; MALEKI, B.H.; ABBASI, A. The effects of omega-3 supplementation on pulmonary function of young wrestlers during intensive training. **J. of Science and Medicine in Sport**, Iran, v. 13, n. 2, p. 281-286, 2010.

TAVAZZI, L.; MAGGIONI, A.P.; MARCHIOLI, R. et al. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, Italia, v. 372, n. 9645, p.1223-1230, 2008.

TEIXEIRA, C.A; SANTOS, J.E.; SILVA, G.A. et al. Prevalência de dispnéia e possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos em indivíduos com obesidade grau 2 e 3*. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Ribeirã Preto, v. 33, n. 1, p. 28-35, 2007.

THOMPSON, L.U.; CHEN, J.M.; LI, T. et al. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. **Clin. Cancer Res**, Ontario, v.11, n.10, p. 3828–3835, 2005.

TOKATLI, F.; KAYA, M.; KOCAK, Z. et al. Sequential pulmonary effects of radiotherapy detected by functional and radiological end points in women with breast cancer. **Clin Oncol**, Edime, v. 17, n. 1, p. 39-46, 2005.

TORNBERG, S.A.; HOLM, L.E.; CARSTENSEN, J.M. Breast cancer risk in relation to serum cholesterol, serum beta-lipoprotein, height, weight, and blood pressure. **Acta Oncol**, Stockholm, v. 27, n. 1, p. 31–37, 1988.

TORTORA, G.J.; DERRICKSON, B. **Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TROOSTERS, T.; GOSSELINK, R.; DECRAMER, M. Respiratory muscle assessment. **Eur Respir Mon**, Leuven, v. 31, p. 57-71, 2005.

TULINIUS, H.; SIGFUSSON, N.; SIGVALDASON, H. et al. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. **Canc Epidemiol Biomarkers Prev**, Reykjavlk, v. 6, n. 11, p. 863–873, 1997.

VAN DER MEIJ, B.S.; LANGIUS, J.A.; SPREEUWENBERG, M.D. et al. Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT. **Eur J Clin Nutr**, Amsterdam, v. 66, n.3, p. 399–404, 2012.

VANNICE, G.; RASMUSSEN, H. Position of the academy of nutrition and dietetics: Dietary fatty acids for healthy adults. **J. Acad. Nutr. Diet**, Portland, v. 114, n.7, p. 136–153, 2014.

VATTEN, L.J.; FOSS, O.P. Total serum cholesterol and triglycerides and risk of breast cancer: a prospective study of 24.329 Norwegian women. **Canc Res**, Trondheim, v. 50, n. 8, p. 2341–2346, 1990.

VERKERK, A.O.; DEN RUITER, H.M.; BOURIER, J. et al. Dietary fish oil reduces pacemaker current and heart rate in rabbit. , Amsterdam, v. 6, n. 10, p. 1485-92, 2009.

VERONESI, U.; PAGANELLI, G.; VIALE, G. et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. **Lancet Oncol**, Milan, v. 7 n. 12, p. 983-90, 2006.

VINCENT, F.; LABOUREY, J.L.; LEOBON, S. et al. Effects of a home-based walking training program on cardiorespiratory fitness in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a pilot study. **Eur J Phys Rehabil Med.**, France, v. 49, n. 3, p. 319-29, 2013.

WALENTA, S.; MUELLER-KLIESER, W.F. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. **Semin Radiat Oncol.**, Mainz, v. 14, n. 3, p. 267–74, 2004.

WANG, Z.; BUTT, K.; WANG, L.; LIU, H. The effect of seal oil on paclitaxel induced cytotoxicity and apoptosis in breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines. **Nutr Cancer**, Newfoundland, v. 58, n.2 , p. 230–238, 2007.

WARREN, A.G.; BRORSON, H.; BORUD, L.J. et al. Lymphedema: a comprehensive review. **Ann Plast Surg**, Boston, v. 59, n.4, p. 464-72, 2007.

WEBSTER, K.; CELLA, D.; YOST, K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. **Health Qual Life Outcomes**, Evanston, v. 79, n. 1, 2003.

WEITZEL, J.N.; LAGOS, V.I.; CULLINANE, C.A. et al. Limited Family Structure and BRCA Gene Mutation Status in Single Cases of Breast Cancer. **Journal of the American Medical Association**, Duarte, v. 297, n. 23, p.2587-2595, 2007.

WELCH, A.A.; MACGREGOR, A.J.; MINIHANE, A-M. et al. Dietary Fat and Fatty Acid Profile Are Associated with Indices of Skeletal Muscle Mass in Women Aged 18–79 Years. **The journal of Nutrition**, Norwich, v. 144, n. 3, p. 327-34 2014.

WELSCH, C.W. Relationship between dietary fat and experimental mammary tumorigenesis: a review and critique. **Cancer Research**, Michigan, v. 52, n. 7, p. 2040–2048, 1992.

WILCZYNSKI, S.W.; ERASMUS, J.J.; PETROS, W.P. et al. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer. **Am J Respir Crit Care Med**, Durhan, v. 157, n. 2, p. 565–573, 1998.

WILLIAMS, C.; BRUNSKILL, S.; ALTMAN, D. et al., Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. **Health Technology Assessment**, Bristol, v. 10, n. 34, 2006.

WOLFF, D. et al. Predictors of chemotherapy-induced neutropenia and its complication: Results from a prospective nationwide registry. **Journal of Supportive Oncology**, Morristown, v. 3, n. 6, p. 24-25, 2005.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF). **Food, nutrition and prevention of cancer: a global perspective**. Washington: American Institute for Cancer Research, 2007. Disponível em:
<http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/Second_Expert_Report_full.pdf> Acesso em: 18/08/2014.

YAQOOB, P.; CALDER, P. C. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. **Br J Nutr**, Reading, v. 98, n. 1, p. 41-45, 2007.

YERUSHALMI, J.; KRAMER, M.R.; RIZEL, S. et al. Decline in pulmonary function in patients with breast cancer receiving dose dense chemotherapy: a prospective study. **Annals of oncology**, Tel-Aviv, v. 20, n. 3, p. 437-440, 2009.

YOKOYAMA, M.; ORIGASA, H.; MATSUZAKI, M. et al; Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. **Lancet**, Kobe, v. 369, n. 9567, p. 1090-1098, 2007.


ZHENG, J.S.; HU, X.J.; ZHAO, Y.M. et al. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: Meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. **BMJ**, Hangzhou, v. 346, f3706, 2013.

ZIEGLER, R.G.; HOOVER, R.N.; PIKE, M.C. et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. **J. Natl. Cancer Inst**, Bethesda, v. 85, n. 22, p. 1819–1827, 1993.

ZUIJDGEEST-VAN LEEUWEN, S.D.; VAN DER HEIJDEN, M.S.; RIETVELD, T. et al. Fatty acid composition of plasma lipids in patients with pancreatic, lung and oesophageal cancer in comparison with healthy subjects. **Clin Nutr**, Rotterdam, v. 21, n. 3, p. 225–230, 2002.

ANEXOS

ANEXO 1



ERASTO GAERTNER
CENTRO DE PESQUISA DO CÂNCER E PREVENÇÃO

Curitiba, 17 de Setembro de 2013.


Doris Naoko Suzumura
Pesquisador Responsável

Prezado (a) Pesquisador,

Gostaríamos de informar que o projeto de pesquisa intitulado como: "Suplementação com óleo de peixe na capacidade cardiorrespiratória de pacientes em tratamento antineoplásico devido câncer de mama" cujo número de protocolo é P.P. n° 2279 e tem como pesquisador responsável V. Sa. Foi avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e ficou **APROVADO**.

Sem mais para o momento, agradecemos à atenção e colocamo-nos a disposição para maiores esclarecimentos.
Atenciosamente,

Coordenador do CEP
Dr. Jordan Zanetti Silva



Jordan Zanetti Silva
Coordenador do Comitê de
Ética em Pesquisa
do CEP - CRM-PR 14.457

Membros do CEP:

Aline R. Cruz de Souza - Bioquímica	Juliano Dugonaki - Farmacêutico
Andrei Leite de Moraes - Médico	Márcia Bobak - Enfermeira
Dinarte Orlandi - Estatístico	Marina Lopes - Nutricionista
Edenice de Oliveira Santana - Enfermeira	Paola B. Bettega - Psicóloga
Elaine Ricarda Machado - Enfermeira	Patrícia Blanco Silva - Nutricionista
Janice Gastoidon Voluntária da Rede Feminina	Priscila L. Leite Silva - Farmacêutica
Jeanine Marie Nardin - Farmacêutica	Priscila F. Fabro - Psicóloga
Jordan Zanetti Silva - Médico	Rosane do Rocio Johnson - Médica
José Carlos Wiederkehr - Adm de Empresas	Wanda Aparecida S. de Moraes - Membro da Comunidade

ANEXO 2

Escala de Karnofsky (%)
100 - nenhuma queixa: ausência de evidência da doença
90 - capaz de levar vida normal; sinais menores ou sintoma da doença
80 - alguns sinais ou sintomas da doença com o esforço
70 - capaz de cuidar de si mesmo; incapaz de levar suas atividades normais ou exercer trabalho ativo
60 - necessita de assistência ocasional, mas ainda é capaz de prover a maioria de suas atividades
50 - requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes
40 - incapaz; requer cuidados especiais e assistência
30 - muito incapaz; indicada hospitalização, apesar da morte não ser iminente
20 - muito debilitado; hospitalização necessária; necessitando de tratamento de apoio ativo
10 - moribundo, processos letais progredindo rapidamente

ANEXO 3

FACT-B (Versão 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

BEM-ESTAR FÍSICO		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
CP1	Estou sem energia.....	0	1	2	3	4
CP2	Fico enjoado/a	0	1	2	3	4
CP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família.....	0	1	2	3	4
CP4	Tenho dores.....	0	1	2	3	4
CP5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
CP6	Sinto-me doente.....	0	1	2	3	4
CP7	Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a	0	1	2	3	4
BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
CS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos	0	1	2	3	4
CS2	Recebo apoio emocional da minha família.....	0	1	2	3	4
CS3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
CS4	A minha família aceita a minha doença.....	0	1	2	3	4
CS5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4
CS6	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio).....	0	1	2	3	4
CS7	<i>Independentemente do seu nível a(c)tual de a(c)tividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo <input type="checkbox"/> e passe para a próxima se (c)lido.</i>					
CS7	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual	0	1	2	3	4

FACT-B (Versão 4)

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
001	Sinto-me triste	0	1	2	3	4
002	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença	0	1	2	3	4
003	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença	0	1	2	3	4
004	Sinto-me nervoso/a	0	1	2	3	4
005	Estou preocupado/a com a idéia de morrer	0	1	2	3	4
006	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
001	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
002	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
003	Sou capaz de sentir prazer em viver	0	1	2	3	4
004	Aceito a minha doença	0	1	2	3	4
005	Duzmo bem	0	1	2	3	4
006	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir	0	1	2	3	4
007	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4

FACT-B (Versão 4)

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<u>PRE OCUPAÇÕES ADICIONAIS</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
e1	Sinto falta de ar.....	0	1	2	3	4
e2	Sinto-me insegura com a forma como me visto.....	0	1	2	3	4
e3	Tenho inchaço ou dor em um ou ambos os braços.....	0	1	2	3	4
e4	Sinto-me sexualmente atraente.....	0	1	2	3	4
e5	Sinto-me incomodada com a queda do cabelo.....	0	1	2	3	4
e6	Fico preocupada com a possibilidade de que outros membros da minha família um dia tenham a mesma doença que eu.....	0	1	2	3	4
e7	Fico preocupada com o efeito do “stress” (estresse) sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4
e8	Sinto-me incomodada com a alteração de peso.....	0	1	2	3	4
e9	Consigo sentir-me mulher.....	0	1	2	3	4
e1	Sinto dores em algumas regiões do meu corpo.....	0	1	2	3	4

MATERIAL COMPLEMENTAR

TABELA 1. PI_{max} e PE_{max} das pacientes do grupo controle, antes do início do tratamento quimioterápico (T0), um mês (T30) e dois meses (T60) após tratamento quimioterápico sem suplementação de óleo de peixe. Os dados representam a média \pm DP.

	T0	T30	T60	
Variável	Média(\pmDP)	Média(\pmDP)	Média(\pmDP)	Valor-p
PI_{max} (cmH ₂ O)	-94(\pm 18,82)	-101,43(\pm 22,82)	-104,29(\pm 18,28)	0,368
PE_{max} (cmH ₂ O)	98,67(\pm 17,67)	107,14(\pm 17,29)	111,43(\pm 14,06)	0,116

TABELA 1A. PI_{max} e PE_{max} das pacientes do grupo suplementado, antes do início do tratamento quimioterápico (T0S), um mês (T30S) e dois meses (T60S) após tratamento quimioterápico com suplementação de 2g/dia de óleo de peixe. Os dados representam a média \pm DP.

	T0S	T30S	T60S	
Variável	Média(\pmDP)	Média(\pmDP)	Média(\pmDP)	Valor-p
PI_{max} (cmH ₂ O)	-98,24(\pm 21,57)	-111,76(\pm 17,04)	-113,82(\pm 14,53)	*0,0298
PE_{max} (cmH ₂ O)	111,18(\pm 17,99)	119,38(\pm 2,5)	120,00(\pm 0,00)	*0,0302

*p<0,05 T60S em relação à T0S.