



**UNIVERSIDADE
DO BRASIL**
UFRJ

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO**

**AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA FADIGA E SUA RELAÇÃO COM DESFECHOS
CLÍNICOS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES
COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA**

Georgia Silveira de Oliveira

Rio de Janeiro

2021



Avaliação da evolução da fadiga e sua relação com desfechos clínicos, inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento de radioterapia

Georgia Silveira de Oliveira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Nutrição Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres

Coorientador: Profa. Dra Renata Brum

RIO DE JANEIRO, BRASIL.

NOVEMBRO - 2021

Ficha Catalográfica

Oliveira, Georgia Silveira de.

Avaliação da evolução da fadiga e sua relação com desfechos clínicos, inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento com radioterapia. / Georgia Silveira de Oliveira. – Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro / Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2021.

66 f.: il.; 31 cm.

Orientadora: Wilza Arantes Ferreira Peres.

Coorientadora: Renata Brum.

Dissertação (mestrado) – UFRJ / Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, 2021.

Referências: f. 55-59.

1. Neoplasias da Mama. 2. Fadiga. 3. Inflamação. 4. Obesidade Abdominal. 5. Radioterapia. 6. Nutrição Clínica – Tese. I. Peres, Wilza Arantes Ferreira. II. Brum, Renata. III. UFRJ, CCS, Instituto de Nutrição Josué de Castro. IV. Título.

Ficha catalográfica elaborada pela equipe de Referência da Biblioteca Central do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Avaliação da evolução da fadiga e sua relação com desfechos clínicos, inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento de radioterapia

Georgia Silveira de Oliveira

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**.

Examinada por:

Profa. Dr^a. Wilza Arantes Ferreira Peres (Orientadora), Doutora em Clínica Médica-
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Profa. Dr^a. Márcia Soares da Mota e solva Lopes, Doutora em Ciências
Nutricionais Universidade Federal do Rio de Janeiro

Profa. Dr^a. Patrícia Padilha (Revisora), Doutora em Ciências Nutricionais
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Profa. Dr^a. Eliane Rosado, Doutora em Ciências e Tecnologia de Alimentos
Universidade Federal de Viçosa

Prof. Dr. Leonardo Borges Murad, Doutor em Neurologia
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

NOVEMBRO DE 2021

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, que é o meu maior e melhor exemplo de vida, à minha mãe (*in memoriam*), uma mulher maravilhosa que me ensinou a nunca desistir e lutar com amor sempre, ao meu amado irmão (*in memoriam*), que me inspira a viver cada instante do tempo e do mundo.

Às minhas adoradas filhas, Alice e Helena, que fazem de mim todos os dias a pessoa mais amada e realizada, por ser simplesmente a mãe delas. À minha sobrinha Isabela, que é o presente mais lindo que meu irmão nos deu.

À minha querida orientadora Profa. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres, pelo acolhimento nesta jornada e por todo ensinamento transmitido. Muito obrigada por ser esta profissional que me traz admiração.

Agradeço à toda minha equipe da nutrição oncológica, aos médicos parceiros da minha trajetória de mais de 20 anos na oncologia, pela compreensão, companheirismo e amizade.

Aos pacientes e colegas do Instituto Nacional de Câncer III, pela colaboração no projeto.

Às amigas e queridas que me apoiaram, me incentivaram e me suportaram no percurso deste desafio, em especial: Soraia, Joyce, Ana Cristina, Imanuely, Daniella e Mariana.

Fica também o meu agradecimento, à minha prima-irmã Rosangela, por me apoiar e me escutar nos momentos alegres e difíceis.

Agradeço aos meus prezados professores da UFRJ, por tanto conhecimento passado neste período.

Minha gratidão à minha turma do mestrado, pela reciprocidade, carinho, proporcionando o percurso mais leve.

Obrigada!

RESUMO

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica.

Avaliação da evolução da fadiga e sua relação com desfechos clínicos, inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento de radioterapia.

Georgia Silveira de Oliveira

Novembro, 2021

Orientadora: Profa. Dr^a. Wilza Arantes Ferreira Peres

Coorientador: Profa. Dr^a. Renata Brum

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o câncer que mais acomete mulheres em todo o mundo e a obesidade e a adiposidade central estão associadas a inflamação, ao crescimento tumoral e processo metastático. A inflamação tem sido associada a fadiga relacionada ao câncer, sendo necessários estudos que abordem as variáveis relacionadas à fadiga. **Objetivo:** Avaliar a evolução da fadiga e a relação da fadiga com desfechos clínicos, marcadores inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento de radioterapia.

Métodos: Estudo longitudinal. A amostra foi composta por pacientes do sexo feminino, com idade mínima de 20 anos, diagnóstico confirmado de câncer de mama, admitidas em hospital referência para tratamento do câncer para realização de radioterapia adjuvante. Os dados coletados foram: dados antropométricos, idade, tipo de cirurgia realizada, dados laboratoriais de metabolismo glicídico e plaquetas, monócitos, neutrófilos e linfócitos. Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) e os dados numéricos foram expressos pela mediana e intervalo interquartil. Foi realizada análise univariada para identificar as variáveis associadas com o desfecho fadiga, foi avaliada a evolução de fadiga pelo teste McNemar. O critério de significância adotado foi o nível de 5%. **Resultados:** Foram incluídas no estudo, 65 mulheres com diagnóstico de câncer de mama admitidas para radioterapia adjuvante. A fadiga FP1 (cansaço) e FP2 (atividade) apresentou aumento significativo de casos entre o momento basal e de alta da radioterapia, sendo que a ocorrência de fadiga FP1 foi relacionada a maiores valores de RPL e a utilização de hormonioterapia. **Conclusão:** Os achados do presente estudo ratificam a importância da triagem da fadiga em pacientes com câncer de

mama durante o tratamento de radioterapia, associada com as variáveis inflamatórias e o estado nutricional destas pacientes. Demonstrando que esta relação pode melhorar a qualidade do tratamento de radioterapia e hormonioterapia no câncer de mama.

Palavras-chave: câncer de mama, fadiga, inflamação, obesidade abdominal.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the cancer that most affects women all over the world, being obesity and central adiposity associated with the inflammation, metastatic process and tumor growth. Inflammation has been linked to fatigue and related to cancer, being necessary to produce studies that address the variables related to fatigue. **Objectives:** Evaluate fatigue Evolution and its relations with clinical outcomes, inflammatory markers and nutritional status in breast cancer patients in radiotherapy. **Methods:** Longitudinal study. The amostral group consisted of female patients, minimum age of 20 years old, confirmed diagnosis of breast cancer, admitted in referral hospital for breast cancer treatment, adopting radiotherapy as adjuvant therapy. The collected data were anthropometric data, age, tipe of surgery performed, laboratory data of glucose metabolism and platelets, monocytes, neutrophils na lymphocytes. The categorycal data were expressed by frequency (n), and percentage (%), in addition, numeric data were expressed by median and interquartile range. Univariate analysis were performed in order to identify the fatigue outcome. The fatigue evolution was evaluated by McNemar test. The significance criteria adopted was the level 5%. **Results:** Were included in the study, 65 women with breast cancer diagnosis, in radiotherapy. The fatigue FP1 (tiredness) and FP2 (activity) presents significative raise of cases between the basal moment and in high radiotherapy, being the occurrence of FP1 fatigue related to higher RPL values and the use of hormone therapy. **Conclusion:** The findings of the present study confirm the importance of screening for fatigue in breast cancer patients during radiotherapy, associated with inflammatory variables and the nutritional status of these patients, demonstrating that this relationship can improve the quality of radiotherapy and hormone therapy treatment in breast cancer.

Key words: Breast Cancer, fatigue, inflammation, abdominal obesity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características sociodemográficas de pacientes com câncer de mama. (N: 65).....	40
Tabela 2. Evolução da fadiga FP1 entre o momento basal e alta	42
Tabela 3. Evolução da fadiga FP2 (atividade) entre o momento basal e alta.....	43
Tabela 4. Proporção diferente do “normal” da fadiga FP1 (cansaço) e FP2 (atividade).....	43
Tabela 5. Associação entre uso de hormonioterapia e fadiga FP1 na alta da radioterapia.....	44

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Número de novos casos de câncer de mama no Brasil (Globocan, 2018).	15
Figura 2. Número de novos casos de câncer de mama mundial (Globocan, 2018).....	16
Figura 3. Hipertrofia dos adipócitos nas células mamárias (HIMBERT et al., 2017).....	19
Figura 4. Pictograma de Fadiga (adaptado de FITCH, 2009)	34
Figura 5. Fluxograma da composição da amostra	41
Figura 6. Distribuição das categorias FP1 no momento basal e de alta da radioterapia adjuvante	41
Figura 7. Distribuição das categorias FP2 no momento basal e de alta da radioterapia adjuvante	42

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC	Protocolo de QT (doxorrubicina + ciclofosfamida)
AC + T	Protocolo de QT (doxorrubicina + ciclofosfamida, seguido paclitaxel + trastuzumabe *HER)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BRCA1	Gene de supressão tumoral em mamífero
BRCA2	Gene de supressão tumoral em mamífero
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CDI	Carcinoma Ductal Infiltrante
CLI	Carcinoma Lobular Infiltrante
CMF	Protocolo de QT (ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracila)
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
ECOG	- Eastern Cooperative Oncology Group
FA	Fosfatase Alcalina
FAC	Protocolo de QT (5-fluorouracila + doxorrubicina + ciclofosfamida)
FEC	Protocolo de QT (5-fluorouracila + epirrubicina + ciclofosfamida)
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HER-2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
Hb	Hemoglobina
HR	Hazard Ratio
HT	Hormonioterapia
IA	Inibidor da Aromatase
IC	Intervalo de confiança
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1
IHQ	Imuno-histoquímica
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IIQ	Intervalo Interquartil
IARC	International Agency for Research on Cancer
IMN	Irradiação Mamária Hipofracionada

IAC	Índice de Adiposidade Corporal
KPS	<i>Karnofsky Performance Status</i>
MMG	Mamografia
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
QT	Quimioterapia
RE	Receptor de Estrogênio
RH	Receptor Hormonal
RLM	Relação Linfócito/Monócito
RM	Ressonância Magnética
RNL	Relação Neutrófilo/Linfócito
RP	Receptor de Progesterona
RPL	Relação Plaqueta/Linfócito
ROC	Receiver Operating Characteristic
RT	Radioterapia
RCQ	Razão Cintura/Quadril
SERM	Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio
SLD	Sobrevida Livre de Doença
TAV	Tecido Adiposo Visceral
TC	Tomografia Computadorizada TC# ou CT
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TN	Tripló-Negativo
TNM	Tumor, Nódulos e Metástase (classificação)
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TMX	Tamoxifeno
TNF α	- Fatores de Necrose Tumoral Alpha
TCC	Terapia Conservadora de Câncer
UICC	União Internacional Contra o Câncer USG Ultrassonografia
WCRF	World Cancer Research Fund WCRF

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	15
2.1.	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER MAMA.....	15
2.2.	CÂNCER DE MAMA.....	16
2.2.1.	Tipo histológico.....	16
2.2.2.	Estadiamento.....	16
2.3.	ETIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA.....	17
2.4.	EXCESSO DE PESO E A GORDURA CORPORAL NO CÂNCER DE MAMA.....	17
2.5.	TRATAMENTO CÂNCER DE MAMA.....	21
2.5.1.	Cirurgia.....	21
2.5.2.	Quimioterapia.....	21
2.5.3.	Radioterapia.....	22
2.5.4.	Radiação pós-mastectomia.....	22
2.6.	FADIGA NO CÂNCER.....	23
2.7.	MARCADORES INFLAMATÓRIOS NO CÂNCER DE MAMA.....	26
3.	JUSTIFICATIVA.....	28
4.	OBJETIVOS.....	29
4.1.	ESPECÍFICOS.....	29
5.	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
5.1.	DESENHO DO ESTUDO.....	30
5.2.	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	30
6.	COLETA DOS DADOS.....	31
6.1.	Idade.....	31
6.2.	Tipo de cirurgia realizada.....	31
6.3.	Tipo de radioterapia realizada.....	31
6.4.	Avaliação antropométrica.....	31
6.4.1.	Peso Corporal e Altura.....	31
6.4.2.	Adiposidade corporal.....	32
6.4.3.	Índice de Massa Corporal.....	32
6.4.4.	Índice de Adiposidade Corporal (IAC).....	32
6.4.5.	Razão Cintura-Estatura.....	32

6.4.6. Exames laboratoriais.....	33
6.4.7. Marcadores inflamatórios	33
6.4.8. Avaliação da Fadiga	33
6.4.9. Avaliação da atividade física	34
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
7.1. ASPECTOS ÉTICOS	35
8. RESULTADOS	36
1. Manuscrito 1 – A avaliação da evolução da fadiga e sua relação com desfechos clínicos, inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento de radioterapia.	36
9. CONCLUSÃO.....	53
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXO 1 - INSTRUMENTO DE COLETA.....	60
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63

1. INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico (INCA, 2020). Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros) (BRAY et al., 2018).

O câncer de mama é a causa mais comum de morte por câncer em mulheres em países em desenvolvimento e, é a segunda causa de morte mais comum por câncer (após o câncer de pulmão) em mulheres em países desenvolvidos (IARC, 2012). O panorama epidemiológico do Brasil não é diferente do mundo, sendo a incidência estimada de câncer de mama de 66.280 casos novos em 2020 (INCA, 2020). Estudo de caso-controle multicêntrico realizado na Espanha, com mulheres de câncer de mama, reforça que as mutações nos genes BRCA 1 ou BRCA2, a história familiar, a idade, o sedentarismo, o câncer de ovário, estado menopausal, o consumo de álcool e o tabagismo, são fatores de risco importantes para o câncer de mama.

Para definição do tratamento adequado para o câncer de mama é importante levar em consideração o tamanho do tumor, o tipo e o grau histológicos, comprometimento linfonodal, presença de receptores hormonais (RH) no tecido tumoral, estado menopausal e condições clínicas do paciente. O tratamento local é realizado por meio da cirurgia e radioterapia, já o tratamento sistêmico inclui quimioterapia neoadjuvante, adjuvante ou paliativa e hormonioterapia, para tumores que expressam receptores hormonais – receptores de estrogênio e progesterona. (SANTOS JUNIOR; SOARES, 2012). Pacientes com câncer de mama podem alterar o peso após o diagnóstico, devidos às formas terapêuticas de tratamento quimioterápico, terapia hormonal e radioterapia, que pode ser identificado como fator preditivo de menor sobrevida, (IYENGAR et al., 2013, PRADO et al., 2009, VILLASEÑOR et al., 2012).

A fadiga é outra manifestação associada a radioterapia em mulheres com câncer de mama, podendo afetar entre 84% a 86% das pacientes, sendo um sintoma subjetivo, multidimensional e multifatorial, levando a incapacidade de manter a rotina usual de vida, e, conseqüentemente reduzindo a qualidade de vida (BENIPAL et al., 2017).

É importante destacar também, que os marcadores inflamatórios, têm sido consistentemente estudados devido ao grande potencial de aplicação para prever o prognóstico da doença oncológica, como a razão de Neutrófilo/Linfócito (RNL), biomarcador para doença e inflamação sistêmica, quando está elevada tem sido relacionada a pior prognóstico em câncer de cólon, pulmão e hematológicos (KOH et al., 2016; ELYASINIA et al., 2017; WANG, LIU, 2017); razão Linfócito/Monócito (RLM), relacionada ao prognóstico no câncer de mama (De GIORGI et al., 2019).

Ademais, a obesidade global, central e hiperglicemia parecem influenciar as complicações da radioterapia como a fadiga. Pacientes com hiperglicemia, com ou sem DM, apresentam maior risco para óbito quando comparados aos euglicêmicos (LEE et al., 2019).

Frente à alta prevalência de sobrepeso, inflamação sistêmica e hiperglicemia de jejum em mulheres com câncer de mama e o provável efeito negativo dessas características sobre o as complicações da radioterapia, tornam-se necessários estudos que investiguem essas associações.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER MAMA

Para o Brasil, segundo o INCA (2020), estimam-se 66.280 casos novos de câncer de mama, para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres.

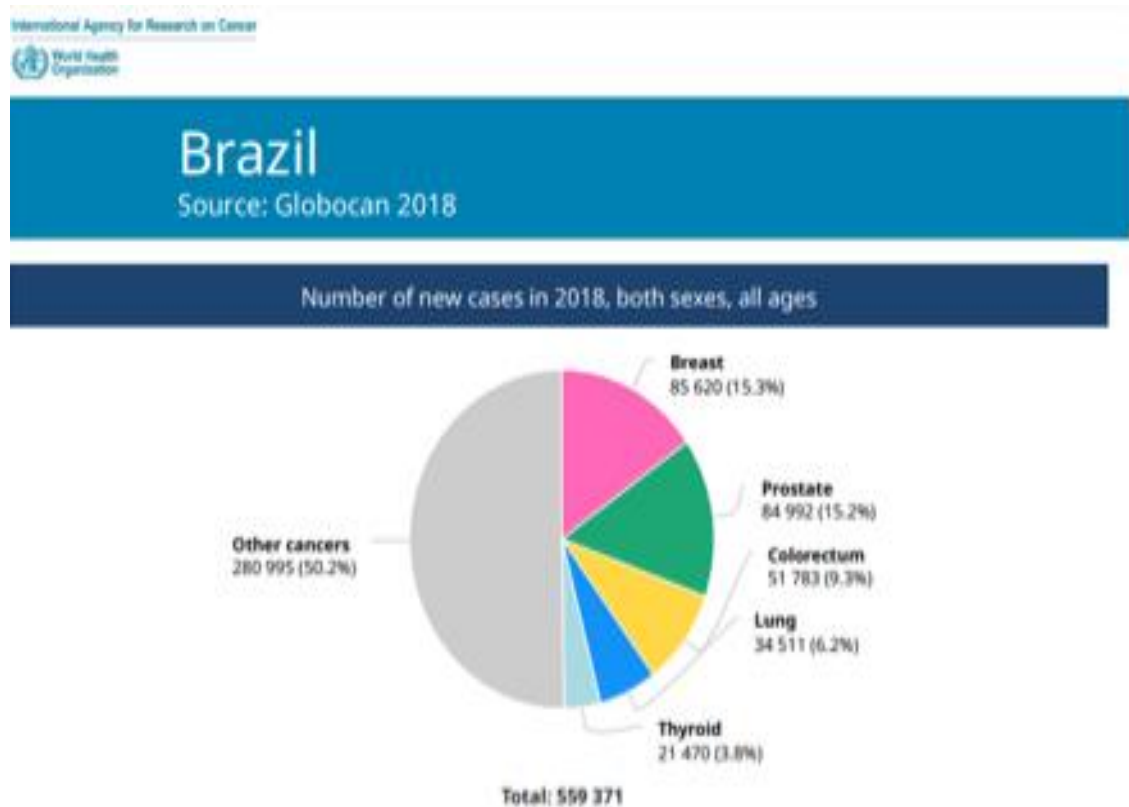


Figura 1. Número de novos casos de câncer de mama no Brasil (Globocan, 2018).

Segundo dados de WAKS et al. (2019), mundialmente, o câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres, exceto câncer de pele não melanoma. Mais de 250.000 novos casos de câncer de mama foram diagnosticados nos Estados Unidos em 2017, e o câncer de mama será diagnosticado em 12% de todas as mulheres nos Estados Unidos.

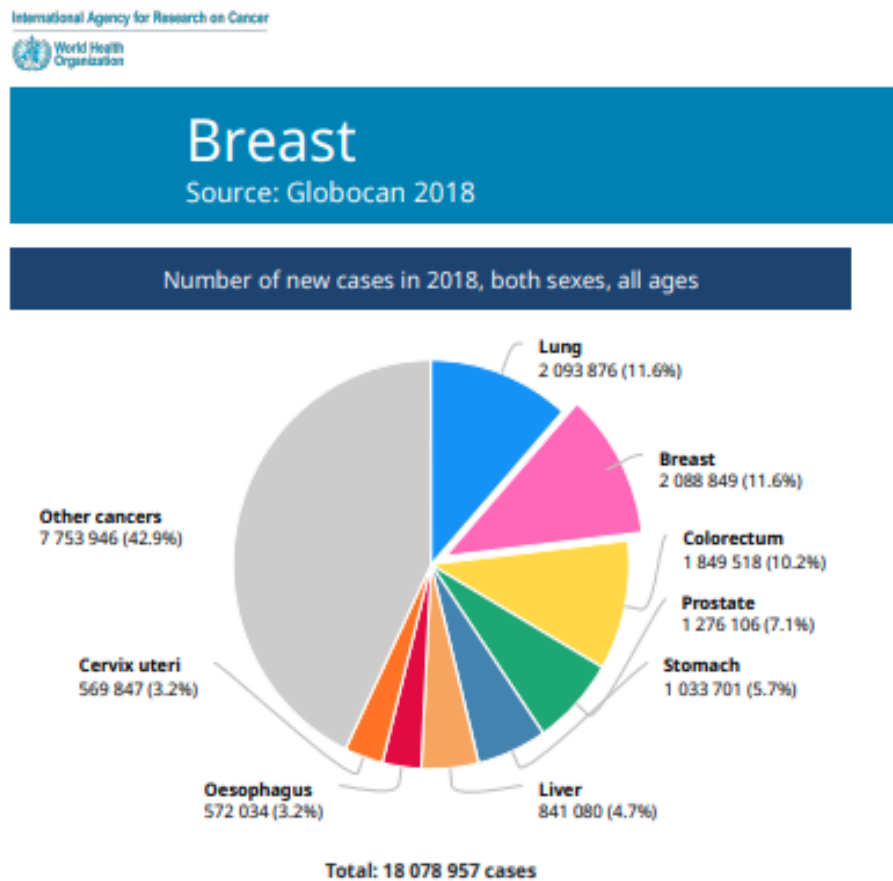


Figura 2. Número de novos casos de câncer de mama mundial (Globocan, 2018).

2.2. CÂNCER DE MAMA

2.2.1. Tipo histológico

A classificação histológica dos cânceres de mama é baseada no padrão de crescimento patológico. Existem mais de 20 histológicas diferentes tipos de câncer de mama invasivo. O mais comum é o carcinoma ductal infiltrante (CDI), responsável por 70% a 80% de todos os cânceres invasivos, seguido por carcinomas lobulares invasivos (ILC) (cerca de 10% de todos os cânceres). O restante são os tipos histológicos menos comuns, tais como mucinoso, cribriforme, micropapilar, papilar, tubular, carcinomas medulares, metaplásicos e apócrinos. Pode ter a presença de hormônio positivo para estrogênio (ER) e progesterona (PR), como ter HER+ ou não. (TSANG, J. Y. S; TSE G. M., 2020).

2.2.2. Estadiamento

Estadiamento TNM, publicado pelo *American Joint Committee on Cancer*, usa informações clínicas e patológicas tamanho do tumor (T), status dos linfonodos regionais (N)

e metástases distantes (M). O estadiamento combina esses fatores e estratifica a doença em um dos 5 estágios (0, I, II, III e IV). Na última edição (AJCC-TNM8), as informações sobre notas e ER, PR e HER2 também foram incorporados para formar o estadiamento prognóstico. Esse estadiamento prognóstico supera a limitação avaliação da extensão da doença anatômica isoladamente e leva em consideração parâmetros biológicos que têm previsão de valor prognóstico e fornece prognóstico mais preciso informações do que os antigos sistemas de preparação.

2.3. ETIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

As pesquisas epidemiológicas identificaram condições individuais, de estilo de vida e ambientais, que aumentam a probabilidade de desenvolvimento do câncer de mama. Alguns fatores de risco, como os hereditários, hormonais e reprodutivos, certos tipos de doença benigna da mama, idade e raça, não podem ser alterados. A idade é um dos mais importantes fatores de risco não modificáveis para a doença em mulheres, pois aumenta o risco pelo acúmulo de exposições ao longo da vida e devido às próprias alterações biológicas resultantes do envelhecimento, sendo que cerca de quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos (INCA, 2020).

De acordo com o WFCR de 2018, a prática da bebida alcoólica para o câncer desempenha um papel negativo, tanto pela relação dose-resposta, como pelo nível de exposição e incidência (LIU et al., 2015).

Os fatores de riscos modificáveis que podem reduzir o risco de câncer de mama, são: a prática regular de atividade física e a amamentação, dada ao estado hipoestrogênico que confere, também são formas de proteção do câncer de mama (KYU et al., 2016) e obesidade. (ANDÒ et al., 2019).

2.4. EXCESSO DE PESO E A GORDURA CORPORAL NO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é considerado uma doença multifatorial, envolvendo fatores de risco biológico-endócrinos, vida reprodutiva, comportamento e estilo de vida (INCA, 2015). Três principais mecanismos vêm sendo propostos para explicar a relação entre adiposidade e o aumento para o risco do câncer de mama: metabolismo dos hormônios sexuais, sinalização através da insulina e IGF, e fisiopatologia das adipocinas e inflamação sistêmica (RENEHAN et al., 2015).

A manifestação do câncer no organismo, leva a alterações metabólicas, respostas imunológicas e altera a homeostasia e conseqüentemente implica em estado inflamatório contínuo (CROZIER et al., 2007, FRUCHTENICHT et al., 2018).

Pacientes com câncer de mama podem alterar o peso após o diagnóstico, devidos às formas terapêuticas de tratamento quimioterápico, terapia hormonal e radioterapia, que pode ser identificado como fator preditivo de menor sobrevida, (IYENGAR et al., 2013, PRADO et al., 2009, VILLASEÑOR et al., 2012).

Kolb et al. 2020, em uma meta-análises, incluindo os estudos, “*Nurses Health Study*” com mais de 87.000 mulheres e o estudo “*European Prospective Investigation into Cancer*” (EPIC) com cerca de 250.000 mulheres pós-menopáusicas, mostraram que o aumento do peso corporal está associado a um risco aumentado de desenvolver câncer de mama ER+ em mulheres na pós-menopausa. Além deste risco aumentado de desenvolver câncer de mama, vários estudos também mostraram que a obesidade está associada a resultados piores para pacientes com câncer de mama, independentemente dos subtipos.

O excesso de peso ou adiposidade é um fator de risco comum para incidência, prognóstico e sobrevida de risco de câncer, o que fornece uma oportunidade única para abordar um fator de risco modificável por meio de intervenções primárias e secundárias. Evidências revisadas pelo *International Agency for Research on Cancer (IARC)* e pelo *World Cancer Research Fund (WCRF)* apoia a conclusão de que estar acima do peso [índice de massa corporal (IMC) 25-29,9 kg / m²] ou obeso (30+ kg / m²) é uma causa de vários tipos de câncer, incluindo mama, endométrio, esôfago (adenocarcinoma), renal e cólon e reto. A faixa normal de IMC definida pela OMS é de 18,5–24,9 kg / m². Esta lista de cânceres causados pela obesidade foi atualizada e expandida por meio da atualização do IARC de 2016 sobre gordura corporal e câncer. As descobertas deste comitê foram confirmadas por uma revisão geral de 194 meta-análises de obesidade e incidência de câncer ou mortalidade por câncer.

Acredita-se que mecanismo que liga o excesso de gordura corporal e aumento do risco de câncer de mama pode estar relacionado à insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF), que são mitógenos conhecidos e antiapoptóticos de proteínas. A hiperinsulinemia crônica diminui a concentração de proteínas que vinculam ao IGF, aumentando efetivamente os níveis circulantes de IGF (STUCKEY et al., 2016).

A obesidade contribui em 20% de toda a mortalidade relacionada ao câncer. Evidências mostram que o ganho de peso excessivo, especialmente em mulheres após a menopausa, pode dobrar a incidência de câncer de mama. (RASHA et al., 2019).

Uma grande meta-análise de Larsson et al., 2007, que incluiu mais de 7 milhões de pessoas, descobriu que havia um aumento de 24% no risco de câncer de fígado para cada aumento de 5 pontos no IMC. Este estudo também descobriu que o risco relativo de câncer de fígado é de 17% em indivíduos com sobrepeso e 89% em indivíduos obesos. Vários estudos mostraram que a obesidade, conforme indicada pelo IMC, está associada a um risco aumentado de câncer de cólon, embora outras medidas de obesidade, como circunferência da cintura ou razão cintura-quadril, sejam melhores preditores do risco de câncer de cólon. Uma meta-análise de 19 estudos prospectivos descobriu que uma circunferência da cintura e uma relação cintura-quadril maiores foram associadas a um risco relativo de câncer de cólon de 1,53 e 1,39, respectivamente.

O excesso de adiposidade pode contribuir para a carcinogênese, atuando em diferentes etapas do processo. Aumentando a proliferação celular por ativação de fatores de crescimento; aumento da concentração sérica de hormônios sexuais e insulina; induzindo angiogênese; estresse oxidativo; inibindo a apoptose, facilitando as metástases; diminuindo a imunidade e controle celular através de um processo crônico de inflamação (HIMBERT et al., 2017).

Segundo pesquisadores de Houston, nos USA, a obesidade visceral é um fenótipo desfavorável, não só em relação às síndromes metabólicas, mas também em relação à progressão do câncer de mama. A TAV (tecido adiposo visceral), consiste principalmente de tecido branco adiposo, ele desempenha um papel importante no balanço de energia, bem como no sistema endócrino. Os adipócitos são capazes de expandir o diâmetro da célula em até 20 vezes. Este microambiente imunológico com macrófagos no TAV, contribuem para a formação do estado inflamatório crônico. A associação entre a obesidade visceral e a inflamação crônica, são a chave para a compreensão do papel fisiológico da obesidade visceral na progressão do câncer de mama (IWASE et al., 2021).

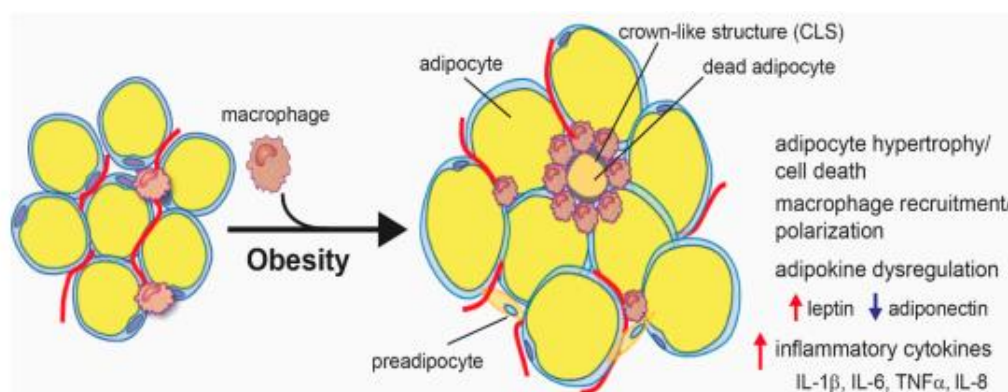


Figura 3. Hipertrofia dos adipócitos nas células mamárias (HIMBERT et al., 2017)

A alta concentração sérica de ácidos graxos e um excesso de depósito de gordura nos músculos ou fígado tem sido implicado na patogênese da desordem metabólica ocasionada pela obesidade. Macrófagos são atraídos para fagocitose nas áreas de depósito de gordura e se inicia um estado crônico de inflamação com liberação de fatores de necrose tumoral (TNF)-alpha e diminuição da produção de enzimas protetoras de adipócitos tais como adiponectina. Esta enzima aumenta com a ingestão de dietas saudáveis e exercício físico. Baixo nível de adiponectina está associado a altos níveis de insulina circulante, IGF-1 e citocinas pró – inflamatórias (HIMBERT et al., 2017).

Diante deste contexto, na obesidade, a expansão do tecido adiposo está associada ao aumento da secreção de várias citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez induzem inflamação local e sistêmica, podendo aumentar o risco de câncer de mama, promovendo um microambiente tóxico favorável ao crescimento tumoral (RASHA et al., 2019).

É importante destacar o papel da adiposidade central, a hiperplasia e a hipertrofia de adipócitos intimamente ligadas com aumento de mediadores inflamatórios, aumento da resistência à ação da insulina e hiperinsulinemia (HIMBERT et al., 2017, RENEHAN et al., 2015).

A gordura visceral representa uma determinante chave da resistência à insulina (RI), secretando uma quantidade substancial de ácidos graxos livres, moléculas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, estrogênios sintetizados localmente, hormônios e adipocitocinas que contribuem para o desenvolvimento de doenças, incluindo câncer. (Renehan et al., 2015).

Em um estudo randomizado por Argirion e colaboradores, foi demonstrado que tanto a insulina, quanto o HOMA-IR, foram associados a um maior risco de câncer de pulmão. Deixando mais próxima esta relação de hiperglicemia, resistência a secreção de insulina e inflamação sistêmica com o câncer (ARGIRION et al., 2017).

Sabemos que é difícil quantificar a resistência insulínica de forma direta. A técnica empregada do clampeamento euglicêmico hiperinsulinêmico (*hyperinsulinemic-euglycemic clamp*) baseada na infusão intravenosa direta de insulina e glicose, é considerada padrão-ouro. Porém sua complexidade dificulta a prática de uso clínico. Por essa razão foram desenvolvidos métodos indiretos, sendo, entre os mais utilizados, os índices Homa ou modelo de avaliação da homeostase (do inglês homeostasis model assessment), que por meio de um modelo matemático, calcula-se a resistência insulínica com as concentrações basais de insulina e glicose, tendo boa correlação com a técnica de clampeamento (clamp). (PAULI, et al., 2011).

Especialistas do IARC, 2016 e mais recente do Women's Health Oniciative Observatory Study, demonstraram as evidências sobre a perda de peso pode estar associada e um menor

risco alguns tipos de cânceres, incluindo de endométrio e câncer de mama pós menopausal (ROCK et al., 2020).

A terapia endócrina para câncer de mama, aumenta o peso corporal podendo alterar a composição corporal. Um estudo com 6069 pacientes na pós menopausa com câncer de mama, mostrou que 20,8% das pacientes que receberam um inibidor de aromatase (IA), tiveram um ganho ponderal de 2 – 5 Kg. Da mesma forma que um estudo multi-institucional de fase 3 com 9770 mulheres na pós menopausa e com câncer de mama receptor hormonal positivo, também foi observado um ganho de peso em 9% das pacientes que receberam tamoxifeno, seguido por um IA. (IWASE, et al., 2021).

2.5. TRATAMENTO CÂNCER DE MAMA

O tratamento pode ser a cirurgia com ou sem abordagem terapêutica de quimioterapia ou / e radioterapia, imunoterapia, e bloqueador hormonal, de acordo com *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2009).

2.5.1. Cirurgia

A terapia conservadora da mama (TCC), também conhecidas como: segmentectomias, quadrantectomias ou tumorectomias e a mastectomia, são terapias locais bem estabelecidas para o câncer de mama invasivo. Vários ensaios clínicos randomizados com acompanhamento de até 20 anos demonstraram que a TCC é segura e tem resultados de sobrevida equivalentes à mastectomia no câncer de mama em estágios I e II. (MOO, Tracy-Ann et al., 2018).

A principal mudança no tratamento cirúrgico do câncer de mama primário foi uma mudança nas técnicas de conservação da mama, que começou há mais de 30 anos. Atualmente, na Europa Ocidental, 60% - 80% dos cânceres recém-diagnosticados são passíveis de conservação da mama (ampla excisão local e radioterapia), no momento do diagnóstico (Diretrizes de Prática Clínica ESMO, 2019).

2.5.2. Quimioterapia

A quimioterapia é uma combinação de fármacos com agente antineoplásicos, tem ação sistêmica ela pode ser endovenosa ou oral, como está descrito no *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2009).

A quimioterapia adjuvante após a cirurgia definitiva é geralmente recomendada para pacientes com doença com alto risco de recorrência. As seguintes características clínico-

patológicas podem ser indicações para quimioterapia: ER-, PR- e HER2-negativo; HER2-positivo; tamanho maior do tumor; e linfonodos positivos (McDONALD et al., 2019).

Protocolos de quimioterapia (AJCC, 2009):

- AC – doxorubicina e ciclofosfamida, seguido paclitaxel
- EC – epirrubicina e ciclofosfamida
- TAC – docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida
- AC + T - doxorubicina e ciclofosfamida, seguido paclitaxel + trastuzumabe *HER +
Os antineoplásicos causam toxicidades, como náusea, vômitos, alteração do apetite, diarreia, constipação intestinal, inapetência e fadiga muscular.

2.5.3. Radioterapia

O mecanismo de ação da radioterapia se dá pela radiação ionizante, que tanto da forma direta ou indireta, no DNA, leva à perda da capacidade reprodutiva celular ou à morte celular.

Existem vários tipos de radioterapia, que diferem de a fonte radioativa estar direcionada direto no tumor ou colocada a uma certa distância do paciente. A maioria dos tratamentos para o câncer de mama, se faz por teleterapia ou radioterapia externa, deste modo a fonte radioativa fica a uma distância segura do indivíduo (BAIOCCHI et al., 2018, CARVALHO, 2009).

A radioterapia pós-operatória é fortemente recomendada após o diagnóstico de câncer de mama. A irradiação por si só reduz o risco de 10 anos de qualquer primeira recorrência (incluindo loco-regional e distante) em 15% e o risco de 15 anos de mortalidade relacionada ao câncer de mama em 4%. O tratamento com radiação e para mastectomia têm taxas de controle local (90% a 95%) na mama preservada dentro de 10 anos do tratamento (McDONALD et al., 2016).

A radioterapia dá uma redução adicional de 50% do tumor e é indicado para a maioria dos pacientes que têm fatores de risco desfavoráveis para o controle local, como idade <50 anos, tumores de grau 3, presença de invasão vascular ou componente intraductal extenso e excisão tumoral não radical (BARTELINK, et al., 2015).

2.5.4. Radiação pós-mastectomia

McDonald e colaboradores, demonstraram que estudos prospectivos randomizados com 8135 mulheres, confirmaram uma redução na recorrência local e regional e uma melhora na

sobrevida com radiação pós-mastectomia neste subgrupo de mulheres. Pacientes geralmente tratados com radiação pós-mastectomia incluem aqueles que têm 4 ou mais nós axilares positivos, T3 tamanho do tumor, margens de ressecção positivas e localmente avançado ou câncer de mama inflamatório. A radiação também é recomendada para pacientes que têm 1 a 3 nós positivos e outros fatores de risco para recorrência local-regional, como invasão linfovascular, idade jovem, tumores de alto grau ou receptores hormonais negativos para câncer de mama (HAVILAND, et al 2013).

A década passada viu avanços em técnicas para a liberação de radiação pós-operatória que visam preservar altas taxas de controle local, mas reduzir o tempo total de tratamento, reduzir custos e melhorar a conveniência dos cuidados. Hipofracionamento é o uso de tratamentos de radiação com doses menores e maiores que os tamanhos de fração de radiação convencional de 1,8–2 Gy / d.

A irradiação mamária hipofracionada (IMH) tem sido firmemente estabelecida como padrão de atendimento à radiação pós-lumpectomia para câncer de mama em estágio inicial, em grande parte por causa do favorável.

Resultados de 10 anos de 4 estudos prospectivos randomizados do Canadá e Reino Unido, Whelan e colaboradores em 2010, mostraram que em 10 anos de avaliação de controle local, bem como resultados cosméticos comparáveis ou melhores e toxicidades tardias com hipofracionamento. Uma das questões com relação à aceitação mais ampla do IMH tem sido a acumulação relativamente baixa nos quatro principais ensaios de certos subgrupos de pacientes, como aquelas com menos de 50 anos e que requerem reforço ou quimioterapia sistêmica. Atualmente, aproximadamente 20% das mulheres são tratadas com IMH (BEKELMAN et al., 2016, McDONALD et al., 2016).

Apesar da evolução da radioterapia, com equipamentos mais modernos, que poupam mais os tecidos e órgãos, os pacientes ainda desenvolvem complicações. Uns dos efeitos colaterais mais comuns são a fadiga.

2.6. FADIGA NO CÂNCER

A fadiga é um efeito colateral do tratamento oncológico frequente, ela associada ao câncer é uma experiência subjetiva caracterizada pelo cansaço que não alivia com o sono ou repouso e é considerada um preditor de diminuição da satisfação pessoal e qualidade de vida. A fadiga pode afetar 90% dos pacientes com câncer tratados com quimioterapia e/ou radioterapia e também pode persistir por meses a anos (HAB et al., 2017).

Pacientes com câncer submetidos a terapia agressiva ou com doença avançada costumam apresentar um conjunto de sintomas graves liderados pela fadiga. O desenvolvimento de fadiga moderada a grave, juntamente com outros sintomas de doença, como dor, angústia, falta de apetite, sonolência e sono perturbado, fornece uma justificativa para estudar o papel da inflamação como um mecanismo comum subjacente à produção de vários sintomas, incluindo fadiga (WANG et al., 2015).

A hipótese de que a ativação da rede de citocinas pró-inflamatórias induz fadiga está sendo investigada desde a década de 1990. Acredita-se que a inflamação desregulada e seus efeitos tóxicos a jusante constituam uma base biológica significativa para a fadiga relacionada ao câncer (FRC) (REUBEN et al., 2008).

No entanto no câncer de mama, a fadiga é o sintoma mais comum, desde o diagnóstico até o fim da vida e partilha a sensação de forte angústia, persistente e subjetiva ao cansaço físico, mental e/ou cognitivo ou exaustão relacionada à própria doença que não tem a ver com atividades físicas recentes e que interfere no funcionamento normal. A FRC é diferente dos outros tipos de fadiga, por sua gravidade, persistência e incapacidade de alívio através do repouso. Até 40% dos pacientes relatam fadiga ao diagnóstico de câncer, 80% e 90% durante a quimioterapia (QT) e / ou radioterapia (RT), em particular 17% e 21% durante QT sozinha e 33% e 53% durante a associação de QT e RT. Além disso, a terapia hormonal, terapia direcionada como as imunoterapias podem ser responsáveis pela fadiga. A FRC provavelmente começa nos músculos esqueléticos devido a uma redução progressiva da atividade física, mas o cérebro também funciona como uma central reguladora da fadiga. Recentemente, a degradação do triptofano e várias citocinas e outros pró-inflamatórios mediadores produzidos em resposta ao câncer foram associados à fadiga; entretanto, há controvérsias. As citocinas foram implicadas em a fisiopatologia da fadiga, possivelmente agindo em múltiplos níveis, incluindo humor, massa muscular, força e estado metabólico. Há uma correlação positiva entre fadiga e níveis circulantes de marcadores inflamatórios; valores de interleucina (IL) -6, IL-1 (CRAWFORD et al., 2021).

O estado de fadiga gera uma sensação desagradável com sintomas físicos, psíquicos e emocionais descrita como um cansaço que não alivia com estratégias usuais de restauração da energia; varia em duração e intensidade e reduz, em diferentes graus a habilidade de executar as atividades usuais (MOTA et al., 2020).

O grupo de trabalho ASCPRO (Avaliação dos sintomas de câncer usando resultados relatados por pacientes) definiu a FRC (fadiga relacionada ao câncer) como a "percepção de cansaço incomum que varia em padrão e gravidade e tem um impacto negativo na capacidade

de funcionar em pessoas que têm ou tiveram câncer". As diretrizes práticas da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para o gerenciamento clínico da fadiga a definem como "uma sensação subjetiva persistente de cansaço relacionada ao câncer ou ao tratamento do câncer que interfere no funcionamento normal". As diretrizes da NCCN atribuem as causas da FRC ao próprio câncer, como também à terapia aplicada ao tratamento do câncer. Conseqüentemente, a FRC pode ocorrer em qualquer ponto ao longo da trajetória da doença. A combinação de fatores relacionados ao câncer e ao tratamento que afetam a fadiga incluem progressão da doença, resposta aguda ou tardia à terapia do câncer e outras condições médicas e psicológicas associadas a doenças crônicas (WANG et al., 2015).

Segundo Bower et al. (2009), a relação da fadiga do câncer é multifatorial e dificulta a identificação dos mecanismos subjacentes envolvidos nesta doença, os autores confirmaram a relação entre o aumento de citocinas inflamatórias com o agravamento da fadiga em pacientes com câncer de mama e próstata durante o tratamento. Ainda Bower et al. (2009), demonstraram que mulheres com câncer de mama com queixa de fadiga, apresentavam níveis reduzidos de cortisol pela manhã, sugerindo possíveis alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal.

Independentemente de qual ferramenta de triagem é usada, há uma necessidade de dados comparáveis para detectar mudanças de forma confiável ao longo do tempo. Vários instrumentos de medição de fadiga foram desenvolvidos levando em consideração a natureza multifatorial e ao atendimento dos padrões aceitos de confiabilidade e validade. A Diretriz da *ESMO Guidelines Committee* em 2020, reforça que uma avaliação clínica completa estabelece o 'fenótipo' da fadiga do paciente individual, o que ajuda a aguçar o pensamento sobre os mecanismos subjacentes e adaptação de tratamento ou encaminhamento a um profissional treinado.

A recomendação da Diretriz (*ESMO Guidelines Committee* em 2020) diz:

- Todos os pacientes com câncer devem ser rotineiramente examinados para conferir a presença e a gravidade da fadiga desde o diagnóstico em diante, em intervalos regulares durante a terapia e cuidados posteriores, se clinicamente indicado.

- A triagem deve ser feita usando ferramentas breves e validadas com valores de corte estabelecidos para gravidade.

- Pacientes que fazem a triagem positiva de fadiga (indicando fadiga moderada a grave) devem ser submetidos a uma avaliação abrangente e focada na avaliação diagnóstica, com o objetivo de identificar tratáveis condições contribuintes e comorbidades.

- A avaliação diagnóstica deve envolver um histórico de fadiga focado, um exame médico completo, um status da doença maligna subjacente, uma revisão do corpo, um exame do estado mental e um mínimo bateria de testes de laboratório.

Pearson e colaboradores, em um centro de câncer na Austrália, convidou 1864 pacientes adultos, mediante consentimento e aprovação no comitê de ética, para fazer parte de uma pesquisa sobre a aplicação de questionário de validação sobre fadiga no câncer. Os resultados do estudo indicaram que cerca de metade dos participantes do estudo tiveram uma fadiga clinicamente significativa. A ferramenta de triagem que mostrou mais facilidade e confiabilidade, foi o pictograma de Fadiga (PEARSON et al., 2021).

O Pictograma de Fadiga usa ícones com descritores para classificar (1) o cansaço na última semana e (2) o impacto / interferência às atividades praticadas diárias. As respostas podem ser registradas na forma numérica (escala ordinal) de 0 a 4 (maior fadiga). O pictograma demonstra boa validade e confiabilidade. Suas propriedades são equivalentes quando administradas pessoalmente ou por telefone. (FITCH, et al., 2011).

2.7. MARCADORES INFLAMATÓRIOS NO CÂNCER DE MAMA

A inflamação sistêmica afeta cada etapa da tumorigênese, incluindo iniciação, promoção e progressão metastática do tumor. Alguns estudos relataram as relações entre diferentes tipos de células do sistema imunológico, como linfócitos e monócitos, as razões plaquetas e linfócitos, para a evolução de tumores malignos e que poderiam demonstrar o grau de inflamação sistêmica do organismo (XIE et al., 2016). Os biomarcadores, incluindo neutrófilos, linfócitos e contagem de plaquetas, bem como a relação neutrófilo-linfócito (RNL), relação plaquetas-linfócitos (RPL) e monócitos-linfócitos (RLM) são considerados índices de inflamação. Eles têm sido relatados em alguns estudos, como fatores prognósticos em vários tipos de tumores sólidos (HUSZNO et al., 2020).

Os marcadores inflamatórios citados nos estudos, podem demonstrar valor preditivo importante em diversos tipos de cânceres, porém estas relações ainda não estão bem definidas no câncer de mama (XIE et al., 2014).

Avaliar a magnitude da inflamação nos pacientes com câncer pode permitir usá-la como marcador prognóstico clínico, como a alteração sistêmica da inflamação leva a alteração nos leucócitos do sangue periférico, a RNL pode atuar como medição substitutiva do grau de inflamação; da mesma forma, as plaquetas liberam mediadores pró-inflamatórios, como citocinas e quimosinas, que exacerbam o microambiente do processo inflamatório nos tumores,

tornando a RPL outra medida viável, bem como a RLM pode ter a sua contribuição nesta avaliação, pois que os monócitos têm sido associados em algumas doenças inflamatórias, tipo aterosclerose (KUMARASAMY et al., 2019).

Pesquisadores demonstraram que a inflamação e os marcadores inflamatórios, quando associados ao câncer, levam a um pior prognóstico. Portanto, avaliar esses marcadores da inflamação nos cânceres, pode permitir usá-los como preditor de pior prognóstico clínico. Como a alteração sistêmica da inflamação leva à alteração nos leucócitos do sangue periférico, a RNL pode atuar como medição substitutiva do grau de inflamação nos cânceres. Da mesma forma, as plaquetas liberam mediadores pró-inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, que exacerbam o processo inflamatório no microambiente dos tumores, tornando a RPL outra medida viável e aplicável. A medição de RNL, RPL e RML é simples, rápida e de baixo custo, também apresenta pouco desconforto para o paciente (como apenas amostras de sangue periférico são coletadas para o teste). (KUMARASAMY et al., 2019).

Mantendo o contexto, a inflamação associada ao câncer é um determinante chave da progressão da doença e sobrevida na maioria dos cânceres. A resposta inflamatória envolve alterações sistêmicas desencadeadas por estas citocinas e quimiocinas circulantes, como um aumento de contagem de neutrófilos ou um ligeiro aumento na contagem de plaquetas. Além disso, existem outros parâmetros como a largura de distribuição de eritrócitos (RDW) e volume médio de plaquetas (MPV) que são rotineiros e marcadores inflamatórios fáceis de medir. Estudos mostraram que a razão neutrófilo-linfócito (RNL) e relação plaquetas-linfócitos (PLR) pode ser preditivo de mortalidade em várias populações de câncer, incluindo mama, pulmão, cólon, estômago, fígado, pâncreas e esôfago. Foi realizada uma análise retrospectiva de 608 pacientes mulheres diagnosticadas com câncer de mama primário e que foram operadas e concluíram que o NLR e RDW pré-operatório é um instrumento conveniente, facilmente medido como indicador prognóstico em pacientes com câncer de mama, principalmente aqueles com o subtipo triplo negativo. Estes resultados sugerem que a inflamação associada ao câncer em mama triplo-negativa câncer pode desempenhar um papel maior na promoção da progressão do câncer de mama do que os outros subtipos (YOA, M. et al., 2014).

3. JUSTIFICATIVA

O diagnóstico do câncer de mama, é o que mais acomete mulheres no Brasil. Muitos fatores, como o estado inflamatório e o estado nutricional, podem contribuir para um desfecho desfavorável durante o tratamento destas pacientes. Estudos demonstram que a prevalência de excesso de peso é alta em mulheres com câncer de mama e vem sendo associado ao pior prognóstico da doença. Ademais, é importante destacar que a adiposidade central, a hiperplasia e a hipertrofia de adipócitos estão intimamente ligadas com aumento de mediadores inflamatórios, aumento da resistência à ação da insulina e hiperinsulinemia.

A fadiga relacionada ao câncer, também denominada cansaço debilitante ou perda de energia, é subjetiva e multifatorial, afetando negativamente a qualidade de vida de mulheres que recebem tratamento para o câncer de mama, incluindo aquelas submetidas a radioterapia. Sendo assim, a identificação dos fatores relacionados à fadiga no câncer, possibilitará melhoria da qualidade de assistência nutricional prestada e melhor qualidade de vida às pacientes submetidas ao tratamento clínico.

4. OBJETIVOS

Avaliar a evolução da fadiga e a relação da fadiga com desfechos clínicos, marcadores inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento de radioterapia.

4.1. ESPECÍFICOS

- Avaliar a evolução da fadiga FP1 (cansaço) e FP2 (atividade) entre o momento basal e de alta da radioterapia adjuvante;
- Associar as variáveis clínicas, laboratoriais e de avaliação nutricional do momento basal com a fadiga com a fadiga FP1 e FP2 no momento da alta da radioterapia;
- Relacionar marcadores inflamatórios séricos do momento basal com a fadiga FP1 e PF2 no momento da alta da radioterapia.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCa) que atua como órgão auxiliar ao Ministério da Saúde no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção, controle e tratamento do câncer no Brasil.

5.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo longitudinal.

O local de coleta foi o Instituto Nacional de Câncer (INCa) III. Unidade de referência para o tratamento de câncer de mama, no Brasil.

Foram todos os pacientes elegíveis para tratamento de câncer de radioterapia para mama no período de março a maio de 2021.

5.2. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram estudados indivíduos do sexo feminino, com idade igual ou maior que 20 anos, portadoras de diagnóstico histopatológico de tumores malignos de mama, que serão submetidas à radioterapia.

Critérios de inclusão: pacientes do sexo feminino, com diagnóstico confirmado de câncer de mama, admitidas no Hospital do Câncer do INCA, para realização de radioterapia.

Critérios de exclusão: pacientes com outros tumores primários, insuficiência renal crônica, diabetes insulino dependente, hipertensão descompensada, doenças hepáticas, déficit cognitivo e gestação.

6. COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados em prontuário hospitalar e sistema de intranet do INCA, contemplando as seguintes informações: idade, escolaridade, tabagismo, etilismo, tipo de cirurgia realizada e quimioterapia prévia. A antropometria, os exames laboratoriais, atividade física e a fadiga relacionada ao câncer foram realizadas e registrados no início da radioterapia adjuvante (momento basal) e após o término da radioterapia adjuvante (alta), o pictograma de fadiga, foi novamente aplicado.

6.1. Idade

Considerado o número de anos completos na data da inclusão no estudo, a partir da data de nascimento;

6.2. Tipo de cirurgia realizada

Informação obtida posteriormente à cirurgia, por meio de consulta à nota operatória, disponível em prontuário hospitalar. Foi considerado: cirurgia conservadora ou mastectomia.

6.3. Tipo de radioterapia realizada

Dado coletado na admissão na radioterapia. Foram registrados como: radioterapia conformada tridimensional (RCT 3D) e radioterapia adjuvante da parede torácica (plastrão).

6.4. Avaliação antropométrica

Antes do início da radioterapia e no dia da alta, foram avaliadas as seguintes medidas: peso corporal, altura, perímetro da cintura (PC) e do quadril (PQ) foram coletadas por meio de pesquisa ao prontuário hospitalar, a partir dos registros da avaliação nutricional. A partir desses valores, foram calculados os seguintes índices: índice de massa corporal (IMC), índice de adiposidade corporal (IAC), relação cintura/quadril (RCQ) e relação cintura estatura (RCE).

As técnicas de avaliação antropométrica utilizadas são descritas abaixo:

6.4.1. Peso Corporal e Altura

O peso foi aferido, em quilogramas (kg), utilizando-se balança eletrônica da marca Filizola com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 g com o indivíduo descalço, usando roupas leves, livre de adereços, posicionado de pé, no centro da plataforma da balança, ereto, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos, com os pés juntos e os braços estendidos ao longo do corpo. A altura (precisão de 0,5 cm) foi aferida por intermédio de estadiômetro acoplado na balança, em momento subsequente à aferição do peso e do paciente nas mesmas condições.

6.4.2. Adiposidade corporal

O perímetro da cintura (PC) e o perímetro do quadril (PQ) foram determinados com a paciente em pé, com abdômen relaxado, braços estendidos, pés próximos e paralelos, utilizando uma fita métrica não extensível. A primeira medida foi feita com a fita circundando a paciente no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e a leitura foi feita no momento da expiração (WHO, 2000). O PQ foi aferido na área de maior protuberância glútea, com o indivíduo usando roupas finas. A relação cintura-quadril (RCQ) foi obtida através da divisão da medida da cintura pela medida do quadril.

O PC e RCQ foram utilizadas como variáveis contínuas nas análises.

6.4.3. Índice de Massa Corporal

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da altura (m²) e a classificação foi realizada segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000), conforme os pontos de corte: < 18,5 kg/m² - baixo peso; 18,5 a 24,9 – eutrofia; 25,0 a 29,9 – sobrepeso; 30,0 a 34,9 – obesidade grau I; 35,0 a 39,9 – obesidade grau II; ≥ 40,0 – obesidade grau III.

6.4.4. Índice de Adiposidade Corporal (IAC)

Para estimar o percentual de gordura por meio do Índice de Adiposidade Corporal (IAC), foi utilizada a equação proposta por Bergman e colaboradores, 2011:

$$IAC (\%) = \frac{\text{Perímetro do Quadril (cm)} - 18}{\text{Altura (m)} * \sqrt{\text{Altura (m)}} - 1,5}$$

6.4.5. Razão Cintura-Estatura

A razão cintura-estatura (RCE) foi obtida através da divisão da medida do PC (em centímetros) pela estatura (em centímetros) do indivíduo.

6.4.6. Exames laboratoriais

Foram avaliados os seguintes exames laboratoriais realizados na rotina no INCA\; hemoglobina glicada, glicose sérica, frutamina, insulina, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, monócitos e leucócitos. Os resultados foram coletados por meio de laudo disponível na Intranet do INCA. Para calcular o índice HOMA-IR foi utilizado a fórmula: $\text{Glicemia jejum} \times 0,0555 \times \text{Insulina jejum} / 22,5$.

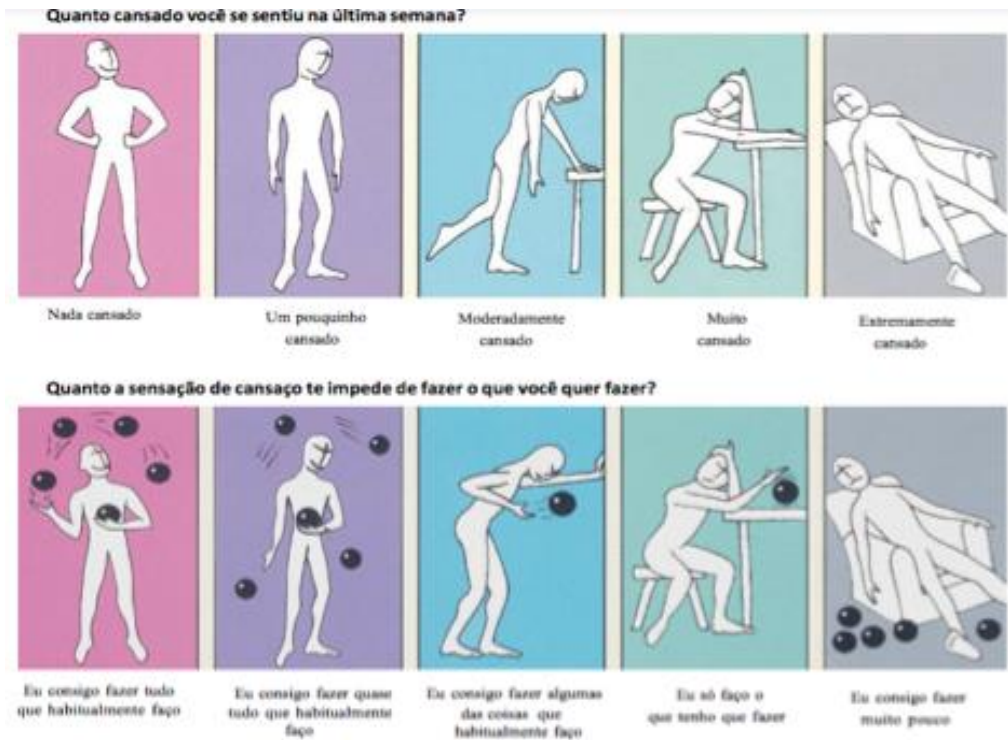
6.4.7. Marcadores inflamatórios

Foram avaliados a razão neutrófilo/linfócito (RNL), calculada pela razão da contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos, a razão plaqueta/linfócitos (RPL), calculada pela razão da contagem absoluta de plaquetas e linfócitos e a razão linfócito/monócito (RLM) calculada pela razão da contagem absoluta de linfócitos e monócitos.

6.4.8. Avaliação da Fadiga

A fadiga foi avaliada no início da radioterapia (primeiro dia de radioterapia, momento basal) e após o término da radioterapia adjuvante (alta), com um período de 4 semanas, juntamente com a consulta médica de rotina da instituição. Para avaliação da fadiga relacionada ao câncer foi utilizado o pictograma.

O pictograma é um breve instrumento validado que consiste em duas perguntas: FP1 "Quão cansado você se sentiu na última semana?" e FP2 = "O quanto sensação de cansaço evita você de fazer o que quiser?". Cada uma tem cinco pontuações possíveis com uma declaração descritiva e um pictograma sobre um fundo de cor diferente para cada opção (Figura 4). A pesquisadora principal registrou a resposta no tempo basal (no início da radioterapia) e na alta da radioterapia em instrumento de coleta de dados.



FP1

FP2

Figura 4. Pictograma de Fadiga (adaptado de FITCH, 2009).

6.4.9. Avaliação da atividade física

A avaliação da prática de atividade física, foi feita no início da radioterapia. As candidatas ao estudo, responderam às perguntas livres como:

- Se pratica ou não atividade física?
- Que tipo de atividade física?
- Qual a frequência semanal da atividade física?

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados utilizando o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar a distribuição das variáveis, que apresentaram distribuição não normal. As estatísticas descritivas são apresentadas como números de observações (n), porcentagens (%) e qui-quadrado para as variáveis categóricas e mediana, intervalo interquartil (IQR, 25° e 75° percentis) e teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Foi realizada análise univariada (ou bivariada) para identificar as variáveis explicativas clínicas, antropométricas e inflamatórias relacionadas à fadiga. O teste McNemar foi utilizado para testar a proporção de variáveis dicotômicas de fadiga no início e final do tratamento de radioterapia adjuvante, a fim de avaliar se a radioterapia

muda a proporção de pacientes com fadiga, após radioterapia. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

7.1. ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do D'OR e do INCA (CEP-INCA), como instituição co-participante, sob o número **CAAE: 38763120.4.1001.5249**.

Para confidencialidade dos indivíduos que participaram do estudo, os dados e resultados foram mantidos em sigilo, sendo apresentados em conjunto em eventos e publicações científicas. Os resultados são de exclusiva responsabilidade do pesquisador e de sua equipe de trabalho.

Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

8. RESULTADOS

Os resultados e discussão serão apresentados sob a forma de manuscrito intitulado para revista *Nutrition and Cancer*.

1. **Manuscrito 1 – A avaliação da evolução da fadiga e sua relação com desfechos clínicos, inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento de radioterapia.**

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é o câncer que mais acomete mulheres em todo o mundo e a obesidade e a adiposidade central estão associadas a inflamação, ao crescimento tumoral e processo metastático. A inflamação tem sido associada a fadiga relacionada ao câncer, sendo necessários estudos que abordem as variáveis relacionadas à fadiga. **Objetivo:** Avaliar a evolução da fadiga e a relação da fadiga com desfechos clínicos, marcadores inflamatórios e de estado nutricional em pacientes com câncer de mama em tratamento de radioterapia.

Métodos: Estudo longitudinal. A amostra foi composta por pacientes do sexo feminino, com idade mínima de 20 anos, diagnóstico confirmado de câncer de mama, admitidas em hospital referência para tratamento do câncer para realização de radioterapia adjuvante. Os dados coletados foram: dados antropométricos, idade, tipo de cirurgia realizada, dados laboratoriais de metabolismo glicídico e plaquetas, monócitos, neutrófilos e linfócitos. Os dados categóricos foram expressos pela frequência (n) e percentual (%) e os dados numéricos foram expressos pela mediana e intervalo interquartil. Foi realizada análise univariada para identificar as variáveis associadas com o desfecho fadiga, foi avaliada a evolução de fadiga pelo teste McNemar. O critério de significância adotado foi o nível de 5%. **Resultados:** Foram incluídas no estudo, 65 mulheres com diagnóstico de câncer de mama admitidas para radioterapia adjuvante. A fadiga FP1 (cansaço) e FP2 (atividade) apresentou aumento significativo de casos entre o momento basal e de alta da radioterapia, sendo que a ocorrência de fadiga FP1 foi relacionada a maiores valores de RPL e a utilização de hormonioterapia. **Conclusão:** Como conclusão, a fadiga relacionada ao câncer FP1 e FP2 apresentou evolução significativa após a alta da radioterapia adjuvante, com relação significativa com o biomarcador inflamatório RPL e hormonioterapia. Tais achados, reforçam a importância da avaliação da fadiga, e o pictograma de fadiga pode ser utilizado em locais de alta demanda de atendimento oncológico, para triagem

de pacientes com fadiga, possibilitando a intervenção adequada para o manejo do sintoma, proporcionando, assim, melhor qualidade de vida para mulheres com câncer de mama em tratamento de radioterapia adjuvante.

Palavras-chave: câncer de mama, fadiga, inflamação, obesidade abdominal.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo mais comum de tumores malignos e a segunda causa de morte por câncer entre mulheres norte-americanas¹. No Brasil, é o tumor mais frequente em mulheres, sendo a principal causa de mortalidade em mulheres, em países em desenvolvimento².

A obesidade está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama sendo relacionada a tumores mais avançados no momento do diagnóstico e a pior prognóstico da doença em mulheres, independentemente do estado menopausal³. Alterações no metabolismo glicídico, como resistência a insulina e hiperinsulinemia, obesidade central, aumento do estrôgenio e adipocinas são comuns em mulheres obesas propiciando ambiente pró-carcinogênico para tumores de mama⁴. De fato, pacientes com estadiamento patológico inicial mais avançado apresentam maior frequência de adiposidade central, hiperglicemia e hiperinsulinemia⁵.

A inflamação tem sido associada ao desenvolvimento do câncer. O acúmulo de gordura visceral e o aumento de tecido adiposo da mama favorece a secreção aumentada de adipocitocinas aumentando a resposta inflamatória. Durante a progressão tumoral, monócitos circulantes e macrófagos são ativamente recrutados para os tumores, onde alteram o microambiente tumoral e aceleram sua progressão⁶. Em estudo prévio realizado com 542 mulheres com câncer de mama, antes do tratamento quimioterápico, observaram que mulheres com razão linfócito-monócito $\geq 4,25$ apresentaram maior sobrevida livre de doença e melhor prognóstico⁶.

As modalidades disponíveis para o tratamento do câncer de mama são cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia, que podem ou não ocorrer de forma concomitante. Esses tratamentos estão frequentemente associados a sintomas físicos e psicológicos, dentre eles, destaca-se a fadiga⁷. A prevalência de fadiga relacionada ao câncer mama é alta, sendo descrita que até 99% dos pacientes apresentaram algum nível de fadiga durante o tratamento radioterápico ou quimioterápico¹⁰. A fadiga relacionada ao câncer é definida como sensação de cansaço físico, emocional e / ou cognitivo ou exaustão relacionada

ao câncer ou ao tratamento do câncer, que não é proporcional à atividade recente, reduzindo a realização de atividades diárias e sociais⁹.

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a evolução de fadiga, antes e após o tratamento radioterápico, e sua relação com variáveis inflamatórias, clínicas e de estado nutricional em mulheres com câncer de mama submetidas a radioterapia adjuvante.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal. A amostra foi composta por mulheres, com idade mínima de 20 anos, diagnóstico confirmado de câncer de mama, virgens de tratamento, admitidas em hospital público, de referência para tratamento do câncer, para realização de radioterapia adjuvante no período de março a maio de 2021. As pacientes excluídas da amostra foram aquelas pacientes com outros tumores primários, insuficiência renal crônica, diabetes insulino dependente, hipertensão descompensada, doenças hepáticas, déficit cognitivo e gestação. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer sob o número CAAE 38763120.4.1001.5249.

Coleta dos dados

Os dados foram coletados em prontuário hospitalar e sistema de intranet do INCA, contemplando as seguintes informações: idade, escolaridade, tabagismo, etilismo, tipo de cirurgia realizada e, quimioterapia prévia e tipo de radioterapia adjuvante. A antropometria, os exames laboratoriais, atividade física e a fadiga relacionada ao câncer foram realizadas e registrados antes do início da radioterapia (momento basal) e após o término da radioterapia adjuvante (alta).

A Avaliação antropométrica considerou as seguintes medidas: peso corporal, estatura, perímetro da cintura (PC) e do quadril (PQ). A partir desses valores, foram calculados os seguintes índices: índice de massa corporal (IMC), índice de adiposidade corporal (IAC) relação cintura/quadril (RCQ) e relação cintura estatura (RCE).

O peso corporal foi aferido em quilogramas (kg) e a altura, em centímetros (cm). O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da altura (m²) e a classificação foi realizada segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde. O perímetro da cintura (PC) foi aferido com fita métrica inextensível circundando a paciente no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e a leitura foi feita no momento da expiração e o perímetro do quadril (PQ), na área de maior protuberância glútea.

A relação cintura-quadril (RCQ) foi obtida através da divisão da medida da cintura pela medida do quadril e foi utilizada para avaliar padrão de distribuição de gordura corporal. A razão cintura-estatura (RCE) foi obtida através da divisão da medida do PC (em centímetros) pela estatura (em centímetros) do indivíduo. Para estimar o percentual de gordura por meio do Índice de Adiposidade Corporal (IAC), foi utilizada a equação proposta por Deng et al. 2016¹¹.

Análise estatística

Os dados foram analisados utilizando o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar a distribuição das variáveis, que apresentaram distribuição não normal. As estatísticas descritivas são apresentadas como números de observações (n), porcentagens (%) e qui-quadrado para as variáveis categóricas e mediana, intervalo interquartil (IQR, 25° e 75° percentis) e teste U de Mann-Whitney para as variáveis contínuas. Foi realizada análise univariada (ou bivariada) para identificar as variáveis explicativas clínicas, antropométricas e inflamatórias relacionadas à fadiga. O teste McNemar foi utilizado para testar a proporção de variáveis dicotômicas de fadiga no início e final do tratamento de radioterapia adjuvante, a fim de avaliar se a radioterapia muda a proporção de pacientes com fadiga, após radioterapia. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

RESULTADOS

Descrição da amostra

De março a maio de 2021 foram incluídos um total de 65 pacientes consecutivos iniciando o tratamento de radioterapia. As pacientes apresentavam mediana de idade de 55 (IIG: 48,5 – 67,0 anos). Com relação ao tratamento antineoplásico, (58,5%) dos pacientes receberam radioterapia adjuvante conformada tridimensional (RCT 3D) e (41,5%) receberam radioterapia adjuvante da parede torácica (plastrão), durante 5 dias na semana. Do total da amostra, (38,5%) das pacientes foram submetidas previamente à cirurgia conservadora e (61,5%) a mastectomia, além disso, (66,2%) das pacientes foram submetidas a quimioterapia previamente a radioterapia adjuvante. No início do estudo, (76,9%) das pacientes faziam uso de hormonioterapia.

No que concerne ao estilo de vida, (38,5%) da amostra era tabagista, (35,38%) era etilista e (73,8%) não praticavam atividade física.

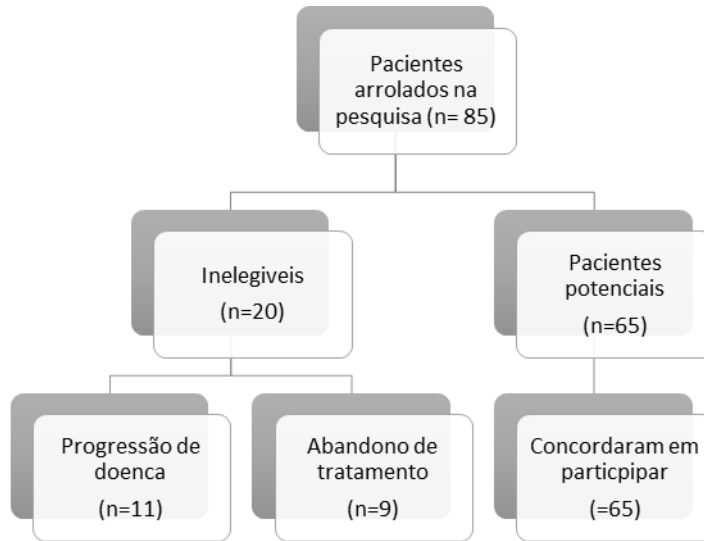
Em relação à escolaridade, (40%) das pacientes concluíram o ensino fundamental, (41,5%) concluíram o ensino médio e (18,5%) o ensino superior. A distribuição das variáveis antropométricas sócio-demográficas e clínicas encontram-se na tabela 1.

Tabela 1. Características sociodemográficas de pacientes com câncer de mama. (N: 65)

Variável	n	%
Gênero		
Feminino	65	100
Idade (anos)		
< 60	38	58,4
≥ 60	27	42
Escolaridade		
Nenhum	4	6
Superior	12	18
Médio	27	42
Fundamental	22	34
Tabagismo		
Nunca	36	55
Não	5	8,1
Ex tabagista	24	36,9
Etilismo		
Sim	12	18,4
Não	42	64,6
Ex etilista	11	17
Atividade física		
Sim	17	26
Não	48	74

RCQ: Relação Cintura-Quadril; IAC: Índice de Adiposidade Corporal, IMC: Índice de Massa Corporal; GB glicada: hemoglobina glicada; RNL: Razão neutrófilos/plaquetas, RPL: Razão plaquetas/linfócitos; RML: Razão monócitos/linfócitos; HOMA-IR: Glicemia jejum x 0,0555 x Insulina jejum / 22,5; IIQ: intervalo interquartil

Figura 5. Fluxograma da composição da amostra



Na tabela 2 e 3 encontra-se a distribuição das categorias do pictograma FP1 e FP2, no momento basal e alta da radioterapia adjuvante, respectivamente.

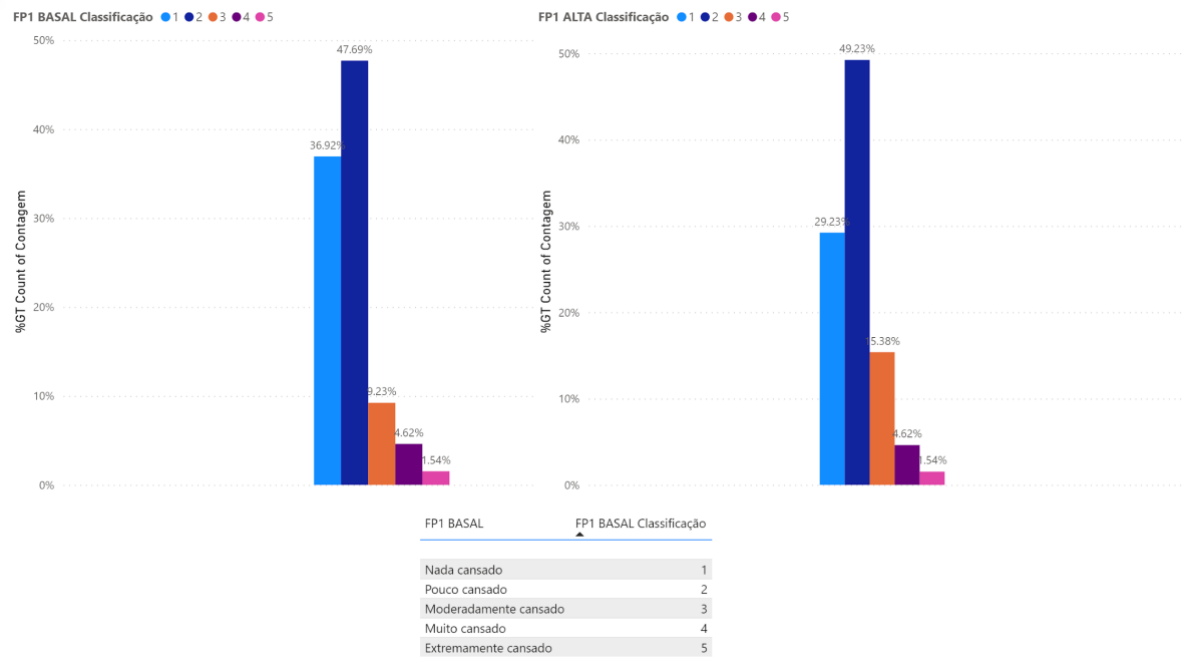


Figura 6. Distribuição das categorias FP1 no momento basal e de alta da radioterapia adjuvante

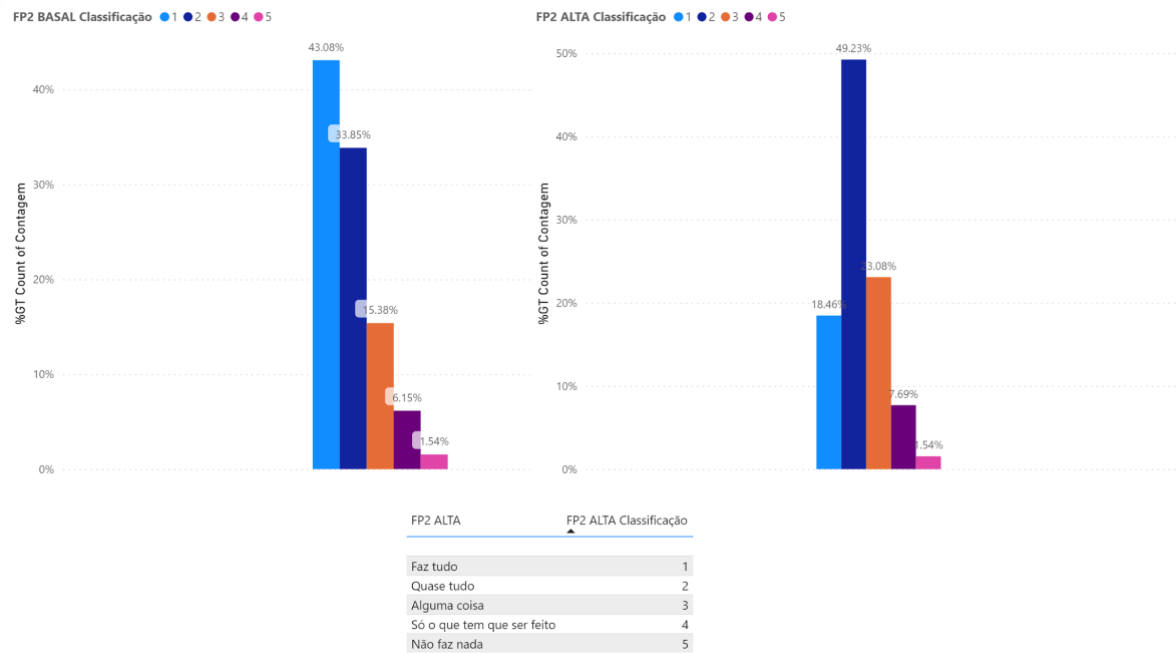


Figura 7. Distribuição das categorias FP2 no momento basal e de alta da radioterapia adjuvante

Do total de pacientes (35.4%) pioraram da fadiga relacionada ao câncer, ou sejam pioraram a categoria de fadiga FP1 e FP2, simultaneamente, durante o tratamento de radioterapia adjuvante.

A fadiga FP1 (cansaço) apresentou aumento significativo na proporção de pacientes que pioraram o desempenho de atividades, com 06 pacientes apresentando piora da fadiga e nenhum apresentando melhora da fadiga na alta da radioterapia.

Tabela 2. Evolução da fadiga FP1 entre o momento basal e alta

Fadiga	Fadiga FP1 Alta		<i>p</i> -valor
	Ausente	Presente	
FP1 basal			
	n %	n %	
Ausente	19 76%	06 24%	100% 0,031
Presente	0 0%	40 100%	

Teste McNemar ao nível de 5 %

A fadiga FP2 (atividade) apresentou aumento significativo na proporção de pacientes que pioraram o desempenho de atividades, com 19 pacientes apresentando redução das atividades e apenas dois pacientes apresentando melhora na atividade na alta da radioterapia. (tabela 3).

Tabela 3. Evolução da fadiga FP2 (atividade) entre o momento basal e alta

Fadiga FP2 basal	Fadiga FP2 Alta		<i>p-valor</i>
	Ausente	Presente	
	n %	n %	
Ausente	10 34,5%	19 65,5%	< 0,001
Presente	2 5,6%	34 94,4%	

Teste McNemar ao nível de 5 %

A Tabela 4 resume a proporção de pacientes que relataram qualquer coisa, exceto "nada" para cada categoria do pictograma, FP1 e FP2, no momento basal e de alta da radioterapia.

Tabela 4. Proporção diferente do “normal” da fadiga FP1 (cansaço) e FP2 (atividade)

	Basal	Alta
	%	%
FP1 — Quão cansado você se sentiu durante a última semana?	38,5	55,4
FP2 — O quanto a sensação de cansaço o impede de fazer o que deseja?	61,5	81,5

Tabela de avaliação da fadiga de acordo com o pictograma.

Na análise univariada para categoria FP1 (cansaço) comparando as variáveis numéricas laboratoriais, inflamatórias e de avaliação nutricional entre pacientes cansados e não cansados,

no momento da alta, somente a Razão de Plaqueta-linfócito (RPL) apresentou diferença significativa entre o grupo cansado e não cansado (0,19; IIQ: 0,15-0,26 x 0,14; IIQ 0,13-0,22; $p=0,04$).

Na análise univariada da categoria fadiga FP2 de pacientes com atividade normal comparado a pacientes com atividade reduzida, não houve diferença significativa entre as variáveis numéricas laboratoriais e de avaliação nutricional, no momento da alta.

No teste de qui-quadrado não foi encontrada associação entre as variáveis categóricas laboratoriais, inflamatórias e de avaliação nutricional assim como tipo de radioterapia na fadiga FP1 (cansaço) e FP2 (atividade), exceto para variável hormonioterapia no pictograma FP1 (cansaço) (tabela 5).

Tabela 5. Associação entre uso de hormonioterapia e fadiga FP1 na alta da radioterapia

Hormonioterapia	Cansaço		<i>p</i>-valor
	Ausente	Presente	
	n	n	
Não faz uso	2	13	0,033
Faz uso	23	27	

Teste Qui-quadrado ao nível de 5 %

DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi a evolução significativa da fadiga durante o tratamento de radioterapia conformada tridimensional (RCT 3D) e radioterapia adjuvante da parede torácica (plastrão). Ressalta-se o aumento expressivo do percentual de pacientes com redução de atividades no FP2 alta. Na relação entre as variáveis clínicas, inflamatórias e nutricionais com a fadiga relacionada ao câncer FP1 e FP2, somente a RPL apresentou valores significativamente maiores no FP1, grupo cansado e associação significativa entre o uso de hormonioterapia e redução da atividade em FP2.

No presente estudo, a prevalência de fadiga no momento de alta da radioterapia foi de 55,4% no basal para FP1 (cansaço) e 81,5% (atividade) para. Estudos demonstram grande variabilidade da prevalência de fadiga relacionada ao câncer, abrangendo valores de 14,03% até 100%^{12,13}. Em metanálise recente foram considerados 144.813 indivíduos e observou-se que a prevalência combinada de fadiga relacionada ao câncer foi de 52% (intervalo de confiança de 95%, IC: 48% a 56%, I² = 99,7%, P <0,0001), utilizando-se diferentes instrumentos de avaliação, em diferentes tipos de câncer.

A variabilidade da prevalência da fadiga relacionada ao câncer pode estar associada a utilização de escalas que diferem em sensibilidade e especificidade para avaliar a fadiga, tais como *Brief Fatigue Inventory* (BFI), a *Piper Fatigue Scale* (PFS), *Cancer Fatigue Score* (CFS) e o pictograma de fadiga. Além do fato de que a fadiga é um sintoma subjetivo e que pode ser modificado por situações como práticas de atividade física e suporte emocional e social ao paciente^{14,15}.

Embora as diretrizes de fadiga relacionada ao câncer recomendam o rastreamento de fadiga de rotina, não existe método padrão ouro de avaliação. O pictograma de fadiga usa ícones como descritores e demonstra boa validade e confiabilidade teste-reteste. A validação foi avaliada comparando os resultados da nova ferramenta com o Inventário de Fadiga Multidimensional e o SF-36. Suas propriedades são equivalentes quando administradas pessoalmente ou por telefone¹⁶. Em estudo recente avaliou-se duas ferramentas curtas de triagem de fadiga em pacientes com câncer em atendimento ambulatorial, a avaliação de sintomas de Edmonton revisada (ESAS-r) e a avaliação por pictograma de fadiga, e os autores observaram que a escala de avaliação numérica ESAS-r e o Pictograma de Fadiga foram igualmente aplicáveis para rastrear a fadiga no tratamento ambulatorial do câncer, demonstrando ser um instrumento confiável na avaliação de fadiga relacionada ao câncer¹⁷.

Danjoux e colaboradores¹⁸ avaliaram a aplicação do questionário de fadiga de 11 questões com base em um questionário FACT-AN modificado e as 2 questões do pictograma de fadiga (PF), para registrar as respostas dos pacientes com câncer de próstata submetidos a radioterapia, avaliando semanalmente durante o tratamento. A frequência de fadiga aumentou com a evolução do tratamento e o pictograma de fadiga apresentou os melhores resultados na diferenciação entre pacientes fadigados e não fadigados, comparado ao FACT-NA.

O aumento da percepção de fadiga FP1 e FP2, simultaneamente, foi observada em 35,4% das pacientes com câncer de mama após o tratamento de radioterapia adjuvante. Nossos achados corroboram achados prévios, onde setenta e seis mulheres com câncer de mama, recebendo radioterapia, foram acompanhadas longitudinalmente desde o início do tratamento

até 6 meses após o tratamento. Os autores observaram que a fadiga aumentou significativamente ao longo do tratamento e foi mais elevada na última semana de tratamento e ressaltam que o período da segunda semana até a última semana de terapia de radiação são os momentos críticos para direcionar as intervenções para o controle da fadiga em mulheres com câncer de mama. O aumento da fadiga foi relatado como o sintoma mais grave associado ao acúmulo de radiação em câncer de pulmão de não pequenas células¹⁹.

Com relação ao estado nutricional da amostra, as mulheres apresentaram valores de mediana de sobrepeso no IMC e acúmulo aumentado de gordura central, avaliados pelo PC, RCQ, RCest e IAC. O PC e RCQ encontravam-se acima dos valores estabelecido para risco de doenças cardiovasculares, demonstrando um importante acúmulo de gordura central nessa população. Estudos pregressos reforçam esses achados de maior acúmulo de gordura corporal em região central em mulheres com câncer de mama^{20,21}. De fato, a concentração de gordura em região central é associada a alterações metabólicas, como aumento da inflamação crônica, redução da sensibilidade à insulina e diminuição da tolerância à glicose. Essas alterações favorecem o estabelecimento de um microambiente que estimula a proliferação e progressão de células cancerígenas e aumenta o potencial metastático²². No presente estudo, não foi encontrada associação entre estado nutricional e fadiga relacionada ao câncer.

Sugere-se que a fadiga relacionada ao câncer tem uma causa inflamatória subjacente. Desde a década de 90, vem-se estudando a hipótese de que a ativação da rede de citocinas pró-inflamatórias induz a fadiga^{23,24}. IL-6 e TNF- α foram associados à fadiga persistente in vivo e in vitro e em mulheres com câncer de mama pós-quimioterapia a concentração de TNF- α foi associada a fadiga²⁵.

No presente estudo, os pacientes com fadiga FP1 apresentaram valores significativamente maiores de RPL. Dados publicados na literatura sugerem que a RPL elevada é um fator prognóstico importante no câncer de esôfago, câncer gástrico²⁶, câncer de células renais²⁷ e mesotelioma pleural maligno²⁸. Em meta-análise realizada em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células envolvendo 1554 pacientes observou-se que valores maiores de RPL foram associadas a redução de sobrevida global e livre de doença²⁹. De fato, as plaquetas podem desempenhar importante papel na progressão tumoral, uma vez que se sugere que a agregação plaquetária promove a adesão e o encapsulamento das células tumorais circulantes, aumentando o escape a imunovigilância³⁰.

A RNL pode atuar como medição do grau de inflamação sendo um fator prognóstico fácil de aplicar na rotina clínica³¹. Poucos estudos na literatura descrevem pontos de corte de RNL em pacientes com câncer de mama. Uma meta-análise avaliando um total de 8.563

pacientes com câncer de mama demonstrou que a maioria dos artigos incluídos consideraram o ponto de corte de 3,0 para RNL para análises de sobrevida global e o ponto de corte de 2,5 para análises de sobrevida livre de doença³², e os valores medianos de RNL encontrados no presente estudo foram de 2,59, no entanto, a RNL não se associou a ocorrência de fadiga.

A RML tem sido considerada fator independente associada à metástase de tumor colorretal, além de estudo ter demonstrado que no pós-operatório de tumor colorretal a RML é um fator prognóstico independente^{33,34}. É sugerido que os monócitos são capazes de interagir com a imunidade adaptativa, direcionando o recrutamento e a função dos linfócitos para o tumor, por meio da secreção de ligante 5 de quimiocina (CCL5) que promove o recrutamento das células T reguladoras imunossupressoras para o microambiente tumoral, favorecendo a progressão tumoral³⁵. No entanto, no presente estudo, a RML não se relacionou com a fadiga FP1 e FP2.

Pacientes com presença de fadiga FP1 apresentaram associação significativa com o tratamento associado de hormonioterapia. A hormonioterapia é a terapia associada à utilização de substâncias similares aos hormônios ou supressores de hormônios, sendo frequentemente prescrita como terapia adjuvante ao tratamento do câncer de mama em mulheres receptoras de hormônio positivas³⁶. Estudos demonstram que a fadiga é um dos principais efeitos adversos da hormonioterapia e quimioterapia, comprometendo a qualidade de vida dessas mulheres, levando a redução da mobilidade, atividade de vida diária e capacidade de trabalho^{37,38}.

Em estudo avaliando a fadiga em mulheres com câncer de mama em tratamento de radioterapia, a fadiga não foi influenciada pela idade do paciente, estágio da doença, tempo desde a cirurgia, peso corporal e tempo desde o diagnóstico. A fadiga foi significativamente relacionada ao sofrimento dos sintomas, sofrimento psicológico e estratégias de alívio da fadiga autorreferidas. As estratégias de auto-alívio mais frequentemente relatadas foram "sentar" e "dormir". A fadiga teve um impacto negativo na qualidade de vida da paciente com câncer de mama¹⁰.

Como limitações do presente estudo, podem-se considerar o pequeno tamanho amostral e a ausência de informações sobre o estado menopausal e estadiamento da doença.

CONCLUSÃO

Como conclusão, a fadiga relacionada ao câncer FP1 e FP2 apresentou evolução significativa após a alta da radioterapia adjuvante, com relação significativa com o biomarcador inflamatório RPL e hormonioterapia. Tais achados, reforçam a importância da avaliação da fadiga, e o pictograma de fadiga pode ser utilizado em locais de alta demanda de atendimento

oncológico, para triagem de pacientes com fadiga, possibilitando a intervenção adequada para o manejo do sintoma, proporcionando, assim, melhor qualidade de vida para mulheres com câncer de mama em tratamento de radioterapia adjuvante.

Referências

01. SMITH, R. A. et al. Cancer screening in the United States, 2017: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 67, n. 2, p. 100-121, 2017.
02. ESTIMATIVA, I. N. C. A. incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar da Silva, Coordenação Geral de Ações estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância Rio de Janeiro 2012 [accessed in 08.02. 16.]. **Available in: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>**, 2016.
03. JIRALERSPONG, S. et al. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. **Annals of oncology**, v. 24, n. 10, p. 2506-2514, 2013.
04. BORUGIAN, M. J. et al. Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. **American journal of epidemiology**, v. 158, n. 10, p. 963-968, 2003.
05. HEALY, L. A. et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. **Clinical oncology**, v. 22, n. 4, p. 281-288, 2010.
06. NI, X. J et al. An elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts favorable response and prognosis in locally advanced breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. **PloS one**, v. 9, n. 11, p. e111886, 2014.
07. FABI, A et al. The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: what impact in clinical practice? **The breast**, v. 34, p. 44-52, 2017.
08. HARVEY, A. E.; LASHINGER, L. M.; HURSTING, S. D. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1229, n. 1, p. 45-52, 2011.

09. PIPER, B. F.; CELLA, D. Cancer-related fatigue: definitions and clinical subtypes. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 8, n. 8, p. 958-966, 2010.
10. IRVINE, D. M.; VINCENT, L.; GRAYDON, J. E; BUBELA, N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. **Cancer nursing**, v. 21, n. 2, p. 127-135, 1998.
11. DENG, T., LYON, C. J., BERGIN, S., CALIGIURI, M. A., & HSUEH, W. A. (2016). *Obesity, Inflammation, and Cancer*. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 11 n 1, p. 421–449. IRVINE, D. M.; VINCENT, L.; GRAYDON, J. E; BUBELA, N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. **Cancer nursing**, v. 21, n. 2, p. 127-135, 1998.
12. HANNA, E. Y.; MENDOZA, T. R.; ROSENTHAL, D. I.; GUNN, G. B.; SEHRA, P.; YUCEL, E.; CLEELAND, C.S. The symptom burden of treatment-naive patients with head and neck cancer. **Cancer**, v. 121, n. 5, p. 766-773, 2015.
13. WANG, S. H.; HE, G. P.; JIANG, P. L.; TANG, L. L.; FENG, X. M.; ZENG, C.; WANG, G. F. Relationship between cancer-related fatigue and personality in patients with breast cancer after chemotherapy. **Psycho-Oncology**, v. 22, n. 10, p. 2386-2390, 2013.
14. JONES, J. M.; OLSON, K.; CATTON, P.; CATTON, C. N.; FLESHNER, N. E.; KRZYZANOWSKA, M. K.; MCCREADY, D. R.; WONG, R. K.; JIANG, H.; HOWELL, D. Cancer-related fatigue and associated disability in post-treatment cancer survivors. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 10, n. 1, p. 51-61, 2016.
15. STEEN, R.; DAHL, A.A.; HESS, S.L.; KISERUD, C.E. A study of chronic fatigue in Norwegian cervical cancer survivors. **Gynecologic oncology**, v. 146, n. 3, p. 630-635, 2017.
16. FITCH, M.I, BUNSTON, T.; BAKKER, D.; MINGS, D.; SEVEAN, P. Le pictogramme de la fatigue: évaluation psychométrique d'un nouvel outil clinique. **Canadian Oncology Nursing Journal/Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie**, v. 21, n. 4, p. 211-217, 2011.
17. PEARSON, E.J.; DROSDOWSKY, A.; EDBROOKE, L.; DENEHY, L. Exploring the Use of Two Brief Fatigue Screening Tools in Cancer Outpatient Clinics. **Integrative cancer therapies**, v. 20, p. 1534735420983443, 2021.

18. DANJOUX, C.; GARDNER, S.; FITCH, M. Prospective evaluation of fatigue during a course of curative radiotherapy for localised prostate cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 15, n. 10, p. 1169-1176, 2007.
19. WANG, X.S.; FAIRCLOUGH, D.L.; LIAO, Z.; KOMAKI, R.; CHANG, J.Y.; MOBLEY, G.M.; et al. Longitudinal study of the relationship between chemoradiation therapy for non–small-cell lung cancer and patient symptoms. **Journal of clinical oncology**, v. 24, n. 27, p. 4485-4491, 2006.
20. ZHANG, M.; CAI, H.; BAO, P.; XU, W.; QIN, G.; SHU, X. O.; ZHENG, Y. Body mass index, waist-to-hip ratio and late outcomes: a report from the Shanghai Breast Cancer Survival Study. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.
21. SHARIFF-MARCO, S.; GOMEZ, S. L.; SANGARAMOORTHY, M.; YANG, J.; KOO, J.; HERTZ, A.; JOHN, E. M.; CHENG, I.; KEEGAN, T. H. M. Impact of neighborhoods and body size on survival after breast cancer diagnosis. **Health & place**, v. 36, p. 162-172, 2015.
22. ROSE, D. P.; VONA-DAVIS, L. Biochemical and molecular mechanisms for the association between obesity, chronic inflammation, and breast cancer. **Biofactors**, v. 40, n. 1, p. 1-12, 2014.
23. WANG, X. S.; & WOODRUFF, J. F. Cancer-related and treatment-related fatigue. **Gynecologic oncology**, v. 136, n. 3, p. 446-452, 2015.
24. COLLADO-HIDALGO, A.; BOWER, J. E.; GANZ, P. A.; COLE, S.W.; IRWIN, M. R. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. **Clinical cancer research**, v. 12, n. 9, p. 2759-2766, 2006.
25. BOWER, J. E., GANZ, P. A., IRWIN, M. R., KWAN, L., BREEN, E. C., COLE, S. W. Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? **Journal of clinical oncology**, v. 29, n. 26, p. 3517, 2011.
26. DUTTA, S.; CRUMLEY A. B.; FULLARTON, G. M.; HORGAN, P. G.; MCMILLAN, D. C. Comparison of the prognostic value of tumor- and patient-related factors in patients

undergoing potentially curative resection of oesophageal cancer. **The American journal of surgery**, v. 204, n. 3, p. 294-299, 2012.

27. FOX, P.; HUDSON, M.; BROWN, C.; et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. **British journal of cancer**, v. 109, n. 1, p. 147-153, 2013.

28. PINATO, D. J., MAURI, F. A., RAMAKRISHNAN, R., WAHAB, L., LLOYD, T., SHARMA, R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 7, n. 3, p. 587-594, 2012.

29. QUIANG, G.; LIANG, C.; XIAO, F.; YU, Q.; WEN, H.; SONG, Z.; TIAN, Y.; SHI, B.; GUO, Y.; LIU, D. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 869, 2016.

30. JURASZ, P.; ALONSO-ESCOLANO, D.; RADOMSKI, M. W. Platelet–cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumor cell-induced platelet aggregation. **British journal of pharmacology**, v. 143, n. 7, p. 819-826, 2004.

31. KUMARASAMY, C.; SABARIMURUGAN, S.; MADURANTAKAM, R.M. et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer—A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 98, n. 24, 2019.

32. ETHIER, J. L.; DESAUTELS, D.; TEMPLETON, A.; SHAH, P. S.; AMIR, E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Research**. v. 19, n. 1, 2017.

33. SASAKI, A.; KAI, S.; ENDO, Y.; IWAKI, K.; UCHIDA, H.; Tominaga M, Okunaga R, Shibata K, Ohta M, Kitano S. Prognostic value of preoperative peripheral blood monocyte count in patients with hepatocellular carcinoma. **Surgery**, v. 139, n. 6, p. 755-764, 2006.

34. JAKUBOWSKA, K.; KODA, M.; GRUDZIŃSKA, M.; KAŃCZUGA-KODA, L.; FAMULSKI, W. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. **World Journal of Gastroenterology**. v. 26, n. 31, p. 4639-4655, 2020.

35. CHITTEZHATH, M., DHILLON, M. K., LIM, J. Y., LAOUI, D., SHALOVA, I. N., TEO, Y. L., CHEN, J., KAMARAJ, R., RAMAN, L., LUM, J., THAMBOO, T. P., CHIONG, E., ZOLEZZI, F., YANG, H., VAN GINDERACHTER, J. A, POIDINGER, M., WONG, A. S., BISWAS, S. K. Molecular profiling reveals a tumor-promoting phenotype of monocytes and macrophages in human cancer progression. **Immunity**, v. 41, n. 5, p. 815-829, 2014.
36. GOLDHIRSCH, A.; WOOD, W. C.; COATES, A. S.; GELBER, R. D.; THÜRLIMANN, B.; SENN, H. J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. **Annals of oncology**, v. 22, n. 8, p. 1736-1747, 2011.
37. CELLA, D.; FALLOWFIELD, L. J. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. **Breast cancer research and treatment**, v. 107, n. 2, p. 167-180, 2008.
38. SILVA, T. B. D. C.; SANTOS, M. C. L.; ALMEIDA, A. M. D.; FERNANDES, A. F. C. The perception of mastectomized women's partners regarding life after surgery. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 44, p. 113-119, 2010.

9. CONCLUSÃO

Como conclusão, podemos reforçar que a fadiga relacionada ao câncer FP1 e FP2, apresentou evolução significativa após a alta da radioterapia adjuvante. As pacientes que apresentaram cansaço associado ao biomarcador inflamatório, RPL e ao tratamento de hormonioterapia, também teve relação significativa, neste estudo.

Embora a gordura central, seja um fator importante na inflamação sistêmica e também favorável ao microambiente tumoral, o estudo não mostrou relação com o estado nutricional e a queixa de fadiga.

Tais achados, reforçam a importância da avaliação da fadiga, e o pictograma de fadiga pode ser utilizado em locais de alta demanda de atendimento oncológico, para triagem de pacientes com fadiga, possibilitando a intervenção adequada para o manejo do sintoma, porém mais pesquisas devem ser feitas para o tratamento da fadiga nas mulheres em tratamento do câncer de mama.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Acreditamos que diante dos achados no presente estudo, as perspectivas futuras, sejam a ampliação de estudos que envolvam a avaliação da fadiga durante a realização da radioterapia, frente a clara evolução encontrada em FP1 e FP2 no presente estudo. Dessa forma, as pacientes podem ter como benefício minimizar e ou tratar a toxicidade de fadiga no tratamento do câncer de mama, permitindo uma melhor tolerância ao tratamento, como também, melhorar a qualidade de vida durante o tratamento de radioterapia do câncer de mama.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDÒ, S., et al. Obesity, leptin and breast cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Cancers**, v. 11, n. 1, p. 62, 2019.

ARGIRION, I., et al. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of lung cancer. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 26, n. 10, p. 1519-1524, 2017.

BAIOCCHI, O., et al. Aspectos nutricionais em oncologia, 2018, 1 ed.

BEKELMAN, J. E., et al. Uptake and Costs of Hypofractionated vs Conventional Whole Breast Irradiation After Breast Conserving Surgery in the United States, 2008–2013. **JAMA**, v. 312, n. 23, p. 2542–2550, 2014.

BORGES, J. A., et al. Fatigue: A Complex Symptom and its Impact on Cancer and Heart Failure. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, p. 433–442, 2018.

BOWER, J. E., et al. Inflammatory Biomarkers and Fatigue during Radiation Therapy for Breast and Prostate Cancer. **Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 15, n. 17, p. 5534–5540, 2009.

BRAY, F., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

CARVALHO, J. Manual de Nutrição Ambulatorial. Cap 10 (133-141). 2009; Rio de Janeiro.

CAVICCHIA, P. P., et al. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein. **The Journal of Nutrition**, v. 139, n. 12, p. 2365–2372, 2009.

CENTER, M. M.; JEMAL, A.; WARD, E. International trends in colorectal cancer incidence rates. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 18, n. 6, p. 1688–1694, 2009.

COX, J. D.; STETZ, J.; PAJAK, T. F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC).

International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics, v. 31, n. 5, p. 1341–1346, 1995.

CRAWFORD, G. B., et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: This European Society for Medical Oncology (ESMO) **Clinical Practice Guideline**, v. 6, n. 4, p. 1-13, 2021.

CROZIER, J. E., et al. Tumor size is associated with the systemic inflammatory response but not survival in patients with primary operable colorectal cancer. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 12, p. 2288–2291, 2007.

De GIORGI, U.; MEGO, M.; SCARPI, E., et al. “Association between circulating tumor cells and peripheral blood monocytes in metastatic breast cancer”, *Ther. Adv. Med. Oncol*, v.11, n. 1758835919866065, 2019.

DOEHNER, W., et al. Neurohormonal activation and inflammation in chronic cardiopulmonary disease: a brief systematic review. **Wiener klinische Wochenschrift**, v. 121, n. 9–10, p. 293–296, 2009.

EBCTCG (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS’ COLLABORATIVE GROUP). 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**, v. 383, n. 9935, p. 2127–2135, 2014.

ELYASINIA, F., et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Different Stages of Breast Cancer. **Acta Medica Iranica**, v. 55, n. 4, p. 228–232, 2017.

EVANS, W. J.; LAMBERT, C. P. Physiological Basis of Fatigue. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 86, n. 1, p. S29–S46, 2007.

FEITOSA, M. C. P.; LIMA, V. B. DE S.; MARREIRO, D. N. Participação da inflamação sobre o metabolismo do zinco na obesidade. **Nutrire**, v. 37, n. 1, p. 93–104, 2012.

FITCH, M. I.; BUNSTON, T.; BAKKER, D.; MINGS, D.; SEVEAN, P. The fatigue pictogram: psychometric evaluation of a new clinical tool. **Can Oncol Nurs J**, v, 21 p. 205-217, 2011.

FRUCHTENICHT, A. V. G., et al. Inflammatory and nutritional statuses of patients submitted to resection of gastrointestinal tumors. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões**, v. 45, n. 2, 2018.

HASS, U.; HERPICH, C.; NORMAN, K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. **Nutrients**, v. 11, n. 10, p. 2315, 2019.

HAVILAND, J. S., et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. **The Lancet Oncology**, v. 14, n. 11, p. 1086–1094, 2013.

HIMBERT, C., et al. Signals from the Adipose Microenvironment and the Obesity-Cancer Link – A Systematic Review. **Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)**, v. 10, n. 9, p. 494–506, 2017.

IWASE, T., et al. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 186, p. 273–283, jan. 2021.

IYENGAR, N. M., et al. Impact of Obesity on the Survival of Patients with Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. **Cancer**, v. 120, n. 7, p. 983–991, 1 abr. 2014.

KOLB, R.; ZHANG, W. Obesity and Breast Cancer: A Case of Inflamed Adipose Tissue. **Cancers**, v. 12, n. 6, p. 1686, 25 jun. 2020.

KUMARASAMY, C., et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer -A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, p. 4824-4834. 2019

KYU, H., et al. “Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.” **BMJ**, v. 354, p 3857, 9 ago. 2016.

LIN, L.-C., et al. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: A double-blind, randomized study. **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 65, n. 3, p. 745–750, jul. 2006.

LIS, D., et al. Case Study: Utilizing a Low FODMAP Diet to Combat Exercise-Induced Gastrointestinal Symptoms. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 26, n. 5, p. 481–487, out. 2016.

MCDONALD, E. S., et al. Breast Cancer 18F-ISO-1 Uptake as a Marker of Proliferation Status. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 61, n. 5, p. 665–670, maio 2020.

MCDONALD, E. S., et al. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. Supplement 1, p. 9S-16S, fev. 2016.

MCMILLAN, D. C. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 3, p. 223–226, maio 2009.

MOO, T.-A., et al. Overview of Breast Cancer Therapy. **PET clinics**, v. 13, n. 3, p. 339–354, jul. 2018.

MOTA, D. D. C. F.; PIMENTA, C. A. DE M.; FITCH, M. I. Pictograma de Fadiga: uma alternativa para avaliação da intensidade e impacto da fadiga. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, n. spe, p. 1080–1087, dez. 2009.

PAULI, J. M.; RAJA-KHAN, N.; WU, X.; LEGRO, R.S. Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. **Diabet Med**, v 28, n 12, p. 1445-54, 2011.

RASHA, F., et al. Mechanisms linking the renin-angiotensin system, obesity, and breast cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v. 26, n. 12, p. R653–R672, 1 dez. 2019.

RENEHAN, A. G.; ZWAHLEN, M.; EGGER, M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. **Nature Reviews Cancer**, v. 15, n. 8, p. 484–498, ago. 2015.

ROCK, C. L., et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 70, n. 4, p. 245–271, 2020.

ROJAS, K.; STUCKEY, A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. **Clinical Obstetrics & Gynecology**, v. 59, n. 4, p. 651–672, dez. 2016.

SAUSE, W. T., et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary Results of a Phase III Trial in Regionally Advanced, Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 87, n. 3, p. 198–205, 1 fev. 1995.

TAN, M. E., et al. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 36, n. 1, p. 3–23, jan. 2015.

TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular Classification of Breast Cancer. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 27–35, jan. 2020.

VILLARREAL-GARZA, C., et al. Impact of Diabetes and Hyperglycemia on Survival in Advanced Breast Cancer Patients. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, p. 732027, 2012.

VILLASEÑOR, A., et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. **Journal of cancer survivorship : research and practice**, v. 6, n. 4, p. 398–406, dez. 2012.

WANG, X. S., Shi, Q., Williams, L. A., Cleeland, C. S., Mobley, G. M., Reuben, J. M., et al. Serum interleukin-6 predicts the development of multiple symptoms at nadir of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer**, v. 113 p. 2102–9, 2008.

WANG, X. S., WOODRUFF, J.F. Cancer-related and treatment-related fatigue. **Gynecol Oncol**, v. 136, n. 3, p. 446-452, 2015.

WANG, M.-W., et al. Lnc RNA SNHG7 promotes the proliferation and inhibits apoptosis of gastric cancer cells by repressing the P15 and P16 expression. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 21, n. 20, p. 4613–4622, out. 2017.

WANG, X., et al. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 186, n. 2, p. 273–283, jan. 2021.

WHELAN, T. J., et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 6, p. 513–520, 11 fev. 2010.

WILLETT, W. C. **Nutritional Epidemiology**. [s.l.] Oxford University Press, 1998.

XIE, X., et al. Prognostic value of preoperative platelet-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratio in patients undergoing surgery for esophageal squamous cell cancer: Preoperative PLR and ESCC outcomes. **Diseases of the Esophagus**, v. 29, n. 1, p. 79–85, jan. 2016.

YAO, M. et al. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. **OncoTargets and therapy**, v. 7, p. 1743, 2014.

ANEXO 1 - INSTRUMENTO DE COLETA

IDENTIFICAÇÃO				
Nº prontuário		Data da entrevista (/ /)		
VARIÁVEIS DO PACIENTE				
SÓCIO DEMOGRÁFICAS				
IDENTIFICAÇÃO:				
Idade:		Data de Nascimento (/ /)		
Sexo 1. () F 2. () M				
Escolaridade (anos de estudo concluídos):				
<input type="checkbox"/> 1. nenhum <input type="checkbox"/> 2. Ensino Fundamental <input type="checkbox"/> 3. Ensino Médio <input type="checkbox"/> 4. Ensino Superior <input type="checkbox"/> 5. Pós Graduação <input type="checkbox"/> 9. Ignorado				
DADOS ANTROPOMÉTRICOS				
Avaliação Nutricional				
1. Peso:				
2. Altura:				
3. IMC:				
4. Perímetro Abdominal:				
5. Razão cintura/estatura (RCEst):				
EXAMES LABORATORIAIS				
Exame	%			
Bioquímicos				
Glicose				

Insulina			
Frutosamina			
Hemograma			
Hemácias			
Hemoglobina			
Hematócrito			
Volume Globular Médio			
Hemoglobina Globular Média			
Conc. Hemoglobina Globular Média			
Índice de Anisocitose (RDW)			
Leucócitos Totais			
Basófilos			
Eosinófilos			
Metamielócitos			
Bastões			
Segmentados			
Linfócitos			
Monócitos			
Plaquetas			
Hemoglobina glicosilada			
TABAGISMO			
Paciente fumante?			
<input type="checkbox"/> Jamais fumou <input type="checkbox"/> Ex-fumante <input type="checkbox"/> Fumante <input type="checkbox"/> Ignorado			
USO DE ALCÓOL			
Paciente etilista?			

Nunca consumiu

Já consumiu

Consome

Ignorado

Se a resposta for Consome, responder ao Questionário CAGE:

1. Alguma vez o(a) senhor(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber?

Não Sim Ignorado

2. As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebida alcoólica?

Não Sim Ignorado

3. O (a) senhor(a) se sente chateado(a) consigo mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebidas alcoólicas?

Não Sim Ignorado

4. Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?

Não Sim Ignorado

Se duas das respostas acima forem positivas, marcar CAGE positivo

CRITÉRIO CAGE: Não Sim Ignorado

2. ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO



DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E DIETÉTICA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Resolução nº 196, 10 de outubro de 1996. Conselho Nacional de Saúde.

Dados de identificação

Título do Projeto: “AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA FADIGA E SUA RELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA.”

Pesquisador Responsável: Georgia Silveira de Oliveira

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO DA FADIGA E SUA RELAÇÃO COM DESFECHOS CLÍNICOS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA.”

O estudo tem como objetivo, Avaliar estado nutricional, e a relação da obesidade, nos indivíduos com câncer de mama em tratamento de radioterapia com fadiga (cansaço). Os resultados fornecerão conhecimentos para melhorar os tratamentos nutricionais atuais e também a qualidade de vida das pacientes com câncer de mama. Esta informação pode ser muito importante para seu acompanhamento e para o controle da obesidade.

Procedimentos

Se concordar em participar do estudo os seguintes fatos ocorrerão:

- 1 – Após sua seleção no Instituto Nacional de Câncer (INCa), o pesquisador responsável pelo estudo consultará seu prontuário e preencherá uma ficha com os resultados dos seus exames laboratoriais e coletará suas medidas (peso e altura). Você responderá algumas perguntas;
- 2– O seu tratamento não será alterado e será responsabilidade do médico o (a) que atende;
- 3- A maioria dos exames utilizados serão aqueles colhidos para avaliação na consulta, segundo a rotina de acompanhamento desses casos;
- 4- Será feito uma medida, com fita métrica da circunferência abdominal.

Riscos/Desconfortos

- 1 - A pesquisa será de coleta de dados no prontuário, de exames laboratoriais, e medidas corporais e não oferecem risco graves, somente discreto desconforto ao ser colhido o sangue;

Confidencialidade

Todos os dados coletados serão utilizados apenas para análises relativas a esta pesquisa. Os resultados serão apresentados em revistas e congressos científicos. E você terá direito de saber sobre os resultados dos exames.

A avaliação do prontuário somente será realizada pelos pesquisadores deste estudo e pelos profissionais que estarão relacionados com o seu atendimento e que participarão do seu tratamento, não sendo permitido que outras pessoas vejam suas informações.

Benefícios

A possibilidade de estabelecer o diagnóstico obesidade e câncer de mama, pode ter como consequência uma melhor classificação do estado nutricional, além de possibilitar a melhora da qualidade de vida e prevenção do câncer.

Alternativas

Se você não quiser participar do estudo ou desejar sair do projeto durante o seu andamento, sua situação presente ou futura como paciente não será afetada.

Despesas/ Compensações

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Esclarecimentos durante a pesquisa

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao profissional responsável (Dra Georgia Silveira de Oliveira), que poderá ser encontrado às segundas-feiras, terças-feiras, quartas-feiras e sextas-feiras de 09 às 18h, no consultório de nutrição da Clínica Oncologia D'Or Rua Sorocaba 464, sala 408. Botafogo - Rio de Janeiro (RJ) - CEP: 222271-110. georgianutrioliveira@gmail.com. Ou pelo celular (21) 993844859, a qualquer horário. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do ID'Or na Rua Diniz Cordeiro, 30 cep 22281-100, Botafogo. Rio de janeiro. Tel (21) 38836000. O Comitê de Ética em Pesquisa atua para que as pesquisas realizadas no Hospital sigam as normas éticas estabelecidas pelo CONEP - Conselho Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

Assistência

Caso ocorra alguma complicação resultante do estudo você terá o direito ao atendimento pelos pesquisadores ou encaminhamento ao Hospital da Instituição.

Indenização

Não há nenhum tipo de indenização prevista em caso de eventual dano devido aos procedimentos do estudo, apenas se comprovado ser o experimento a causa do dano, com avaliação de acordo com a lei.

Consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com a pesquisadora Georgia Silveira de Oliveira, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Rio de Janeiro, _____ de _____ de _____

Nome do participante do estudo

Assinatura do participante do estudo

Assinatura do pesquisador