

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE**

**JULIA ANHOQUE CAVALCANTI MARCARINI**

**ESTADO NUTRICIONAL, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E  
QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA  
RECEBENDO QUIMIOTERAPIA AMBULATORIAL**

**VITÓRIA**

**2023**

JULIA ANHOQUE CAVALCANTI MARCARINI

**ESTADO NUTRICIONAL, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E  
QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA  
RECEBENDO QUIMIOTERAPIA AMBULATORIAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

**Orientador:** Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior  
**Co-orientadora:** Profa. Dra. Karolini Zuqui Nunes.

**VITÓRIA**

**2023**

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de  
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

---

M313e MARCARINI, JULIA ANHOQUE CAVALCANTI, 1987-  
Estado nutricional, biomarcadores inflamatórios e qualidade  
de vida de mulheres com câncer de mama recebendo  
quimioterapia ambulatorial : stado nutricional, biomarcadores  
inflamatórios e qualidade de vida de mulheres com câncer de  
mama / JULIA ANHOQUE CAVALCANTI MARCARINI. -  
2023.

106 f.

Orientador: Prof Dr Luís Carlos Lopes-Júnior.

Coorientadora: Profa Dra Karolini Zuqui Nunes.

Dissertação (Mestrado em Nutrição e Saúde) - Universidade  
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Estado nutricional. 2. Neoplasias da Mama. 3.  
Quimioterapia. 4. Fatores de Risco. 5. Oncologia. I. Lopes  
Júnior, Prof Dr Luís Carlos. II. Nunes, Profa Dra Karolini Zuqui.  
III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências  
da Saúde. IV. Título.

CDU: 612.3

---

JULIA ANHOQUE CAVALCANTI MARCARINI

**ESTADO NUTRICIONAL, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E  
QUALIDADE DE VIDA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA  
RECEBENDO QUIMIOTERAPIA AMBULATORIAL**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Avaliada em 22 de setembro de 2023

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior**  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientador

---

**Profa. Dra. Karolini Zuqui Nunes**  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Co-orientadora

---

**Profa. Dra. Andressa Bolsoni-Lopes**  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Titular interno

---

**Profa. Dra. Olívia Perim Galvão Podestá**  
Multivix  
Titular externo

---

**Prof. Dr. Fabiano Kenji Haraguchi**  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Suplente interno

---

**Prof. Dr. Vander Monteiro da Conceição**  
Universidade Federal da Fronteira Sul  
Suplente externo

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus e à Ns<sup>a</sup> Senhora, pois, sem eles esse sonho do Mestrado não estaria sendo realizado.

Ao meu maior incentivador, meu esposo, a quem carinhosamente chamo de Xande, por todo apoio que me deu durante toda essa jornada. Sem ele eu não teria “embarcado” nesse desafio após tantos anos de formação. Acreditou em mim, me deu forças, e cuidou de tudo enquanto precisei me dedicar aos estudos.

À minha mãe, a mulher que mais admiro nessa vida. Por sempre ter acreditado no meu potencial e ter sido minha rede de apoio em todo esse processo.

Aos meus filhos: Davi, meu primogênito, que com apenas 3 anos se mostrou tão carinhoso e compreensivo diante das abdições e renúncias da mãe; e ao Pedro, filho gerado ao longo do mestrado, e que agora, ainda no meu ventre, com 34 semanas, tem me dado forças para concluir a realização desse grande sonho que é o mestrado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior, por todo apoio, “puxões de orelha” e conhecimentos comigo compartilhados. Sou grata por ter me escolhido e ter cuidado de mim com tanto carinho. À minha co-orientadora, Prof. Dra. Karolini Zuqui Nunes, que com toda doçura e carinho contribuiu na minha trajetória acadêmica.

Ao Grupo de Estudos e Pesquisas em Oncologia – GEAPONC/Ufes/CNPq e a todos os colegas que me auxiliaram nesse processo.

Muito obrigada.

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, com todo meu amor, às minhas maiores riquezas: Davi e Pedro, meus filhos, minhas razões de viver. Dedico também ao meu amado esposo, Xande e a minha querida mãe, Luzia pelo amor incondicional.

“A verdadeira coragem é ir atrás de seu sonho mesmo quando todos dizem que ele é impossível”.

Cora Coralina

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico apresentam prejuízos em seu estado nutricional, os quais podem estar associados principalmente ao aumento de peso. Outra característica do câncer é a presença da inflamação sistêmica, relacionada tanto com o processo de desenvolvimento do tumor, quanto como consequência da quimioterapia. Todos estes fatores impactam sobremaneira a qualidade de vida das pacientes. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional e os biomarcadores inflamatórios de mulheres com câncer de mama não metastático recebendo quimioterapia ambulatorial e identificar sua associação com variáveis sócio-demográficas, clínicas e de qualidade de vida. **Metodologia:** Estudo longitudinal prospectivo conduzido no Hospital Santa Rita de Cássia - referência em tratamento de câncer no estado do Espírito Santo. Serão incluídas as pacientes que atenderem aos seguintes critérios de elegibilidade: a) mulheres com idade acima de 18 anos; b) com diagnóstico anatomopatológico de câncer de mama em estadiamento I, II ou III; e c) pacientes (apenas casos novos) submetidos a quimioterapia ambulatorial. Os critérios de exclusão compreendem: a) pacientes com história prévia de tratamento para câncer (quimioterapia radioterapia); b) pacientes submetidos à radioterapia concomitante; c) pacientes em cuidados paliativos exclusivos. Os instrumentos para coleta de dados incluem: 1) Ficha de caracterização sociodemográfica e clínica a partir da ficha do tumor do Registro Hospitalar de Câncer (RHC); 2) *Nutritional Risk Screening* (NRS-2002); 3) Avaliação dietética; 4) Avaliação antropométrica; 5) O EQ-5D-3L, para avaliar a qualidade de vida. Será realizada no 1º e 3º ciclo de quimioterapia análise do hemograma, para avaliação de aspectos inflamatórios (Razão Neutrófilo-Linfócito e Razão Plaquetas – Linfócitos), bem como coleta de amostra de proteína C reativa (PCR). Todas as análises serão realizadas utilizando o software estatístico R (versão 4.2.2) e o software RStudio (versão 2023.03.1), com nível de significância (alfa) fixado em 5%. **Resultados:** Houve predominância de pacientes com sobrepeso, com aumento no 3º ciclo de QT. Cerca de 6,67% e 10% das pacientes apresentaram risco nutricional pela NRS-2002 no 1º e 3º ciclo de QT, respectivamente. Ansiedade/depressão foi mais frequente no 1º ciclo de QT, com associação significativa com risco nutricional ( $p=0,002$ ). As variáveis idade no 3º ciclo e dor/desconforto no 1º ciclo de QT ( $p=0,049$  e  $p=0,043$ , respectivamente), apresentaram associação significativa com o risco nutricional. Em adição, a PCR esteve elevada já no primeiro ciclo de quimioterapia, mantendo-se da mesma forma no terceiro ciclo do tratamento. Já a RNL e RPL apresentaram médias abaixo da recomendação, porém se elevaram ao longo do tratamento quimioterápico. Variáveis como cor autorreferida, circunferência da cintura (CC), Índice de Massa Corporal (IMC), prega cutânea tricipital (PCT) e área de perímetro do braço (APB) mostraram associação com a PCR. A RNL foi associada ao estado civil, estadiamento, TNM, diabetes e área muscular do braço corrigida (AMBC). **Conclusão:** Essa pesquisa enfatiza a interação complexa entre estado nutricional, sintomas neuropsicológicos e características sociodemográficas e inflamatórias de pacientes com câncer de mama não metastático durante o tratamento quimioterápico, destacando a necessidade de intervenções personalizadas para qualificar o cuidado em Oncologia.

**Palavras-chave:** Estado nutricional, Neoplasias da Mama, Quimioterapia; Fatores de Risco; Oncologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with breast cancer undergoing chemotherapy treatment present losses in their nutritional status, which may be mainly associated with weight gain. Another characteristic of cancer is the presence of systemic inflammation, related both to the tumor development process and as a consequence of chemotherapy. All of these factors greatly impact patients' quality of life. **Objective:** To evaluate the nutritional status and inflammatory biomarkers of women with non-metastatic breast cancer receiving outpatient chemotherapy and identify their association with sociodemographic, clinical and quality of life variables. **Methodology:** Prospective longitudinal study conducted at Hospital Santa Rita de Cássia - reference in cancer treatment in the state of Espírito Santo. Patients who meet the following eligibility criteria will be included: a) women aged over 18 years; b) with an anatomopathological diagnosis of breast cancer in stage I, II or III; and c) patients (only new cases) undergoing outpatient chemotherapy. Exclusion criteria include: a) patients with a previous history of cancer treatment (chemotherapy, radiotherapy); b) patients in exclusive palliative care. The instruments for data collection include: 1) Socio-demographic and clinical characterization form based on the tumor form from the Hospital-based Cancer Registry (HCR); 2) Nutritional Risk Screening (NRS-2002); 3) Dietary assessment; 4) Anthropometric assessment; 5) The EQ-5D-3L, to assess quality of life. Blood count analysis will be performed in the 1st and 3rd cycle of chemotherapy to assess inflammatory aspects (Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio), as well as collection of C-reactive protein (CRP) samples. All analyzes will be performed using the statistical software R (version 4.2.2) and the software RStudio (version 2023.03.1), with a significance level (alpha) set at 5%. **Results:** There was a predominance of overweight patients, with an increase in the 3rd cycle of CT. About 6.67% and 10% of patients were at nutritional risk in the 1st and 3rd cycle of CT, respectively. Anxiety/depression was more frequent in the 1st cycle of CT, with a significant association with nutritional risk ( $p=0.002$ ). Age at the 3rd cycle of CT and pain/discomfort at the 1st cycle of CT also showed significant associations with nutritional risk ( $p=0.049$  and  $p=0.043$ , respectively). In addition, the CRP was elevated in the first cycle of chemotherapy, remaining the same in the third cycle of treatment. The NLR and PLR presented averages below the recommendation, but increased throughout the chemotherapy treatment. Variables such as self-reported color, waist circumference, Body Mass Index, tricipital skinfold thickness and arm perimeter area showed an association with CRP. NLR was associated with marital status, staging, TNM, diabetes and corrected arm muscle area. **Conclusion:** This research emphasizes the complex interaction between nutritional status, neuropsychological symptoms, sociodemographic as well as inflammatory characteristics in patients with non-metastatic breast cancer during chemotherapy treatment, highlighting the need for personalized interventions to qualify care in Oncology.

**Keywords:** Nutritional status, Breast Neoplasms, Chemotherapy; Risk Factors; Oncology.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estágio prognóstico clínico (A) e patológico (B) do câncer de mama.....	20
Figura 2 - Algoritmo de tratamento do câncer de mama inicial. ....	21
Figura 3 - Fluxograma da coleta de dados. ....	34

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do câncer de mama .....	18
Quadro 2 - Subtipos intrínsecos substitutos do câncer de mama. ....	19

## LISTA DE SIGLAS

<b>AA</b>	Avaliação Antropométrica
<b>ACT</b>	Antraciclina e Taxanos
<b>AFECC</b>	Associação Feminina de Educação e Combate ao Câncer
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
<b>AMBc</b>	Área Muscular do Braço Corrigida
<b>APB</b>	Área de Perímetro do Braço
<b>BRCA1</b>	Breast Cancer Gene 1
<b>BRCA2</b>	Breast Cancer Gene 2
<b>CACON</b>	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
<b>CB</b>	Circunferência do Braço
<b>CC</b>	Circunferência da Cintura
<b>CDIS</b>	Carcinoma Ductal in Situ
<b>CDH1</b>	Molécula de Adesão Celular Ecaderina
<b>CEP</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CID-10</b>	Classificação Internacional de Doenças
<b>CLI</b>	Carcinoma Lobular Invasivo
<b>CMF</b>	Ciclofosfamida, Metotrexato e 5-fluorouracil
<b>CNPq</b>	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
<b>DCNT</b>	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>EBCTCG</b>	Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group
<b>EQ-5D</b>	EuroQol 5 Dimensions
<b>EQ-5D-3L</b>	EuroQol 5 Dimensions and 3 Levels
<b>ER</b>	Receptor de Estrogênio
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology

<b>ESPEN</b>	European Society for Parenteral and Enteral Nutrition
<b>GBD</b>	Global Burden of Cancer
<b>GLIM</b>	Global Leadership Initiative in Malnutrition
<b>HAS</b>	Hipertensão Arterial Sistêmica
<b>HER 2</b>	Fator de Crescimento Epidérmico Humano
<b>HSRC</b>	Hospital Santa Rita de Cássia
<b>HUCAM</b>	Hospital Universitário Antônio Cassiano Moraes
<b>IARC</b>	Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
<b>IDC</b>	Carcinoma Ductal Invasivo
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>INCA</b>	Instituto Nacional do Câncer
<b>INMETRO</b>	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
<b>GEPONC</b>	Grupos de Estudos e Pesquisa em Oncologia
<b>GnRH</b>	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
<b>NRS-2002</b>	<i>Nutritional Risk Screening</i>
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PB</b>	Perímetro do Braço
<b>PCR</b>	Proteína C Reativa
<b>PCT</b>	Prega Cutânea Tricipital
<b>PP</b>	Perímetro da Panturrilha
<b>PR</b>	Receptor de Progesterona
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>QV</b>	Qualidade de Vida
<b>QVRS</b>	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
<b>RNL</b>	Razão Neutrófilo/Linfócito
<b>RP</b>	Receptor de Progesterona
<b>RPL</b>	Razão Plaquetas/Linfócitos
<b>SOE</b>	Sem outra Especificação

<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>T-DM1</b>	Trastuzumabe Entansina
<b>TIS</b>	Tumor in Situ
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral Alfa
<b>TNM</b>	Tumor-Nódulos-Metástases.
<b>UFES</b>	Universidade Federal do Espírito Santo
<b>UICC</b>	União Internacional Contra o Câncer
<b>WHO</b>	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA .....	13
2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DO CÂNCER DE MAMA .....	15
2.3 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO .....	22
2.4 ASPECTOS NUTRICIONAIS .....	24
2.5 QUALIDADE DE VIDA .....	26
2.6 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NO CÂNCER DE MAMA .....	28
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>31</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	31
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>32</b>
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO, LOCAL DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS .....	32
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E PARTICIPANTES DA AMOSTRA .....	33
4.3 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS .....	33
4.4. VARIÁVEIS .....	35
4.4.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas .....	35
4.4.2 Qualidade de vida .....	35
4.4.3 Estado nutricional e dados alimentares .....	36
4.4.4 Marcadores Inflamatórios .....	39
4.5 ANÁLISE DOS DADOS .....	39
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
5.1 ARTIGO 1 .....	41
5.2 ARTIGO 2 .....	60
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>85</b>
<b>7. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>87</b>
<b>APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</b> .....	<b>94</b>
APÊNDICE B - Questionários de coleta de dados .....	96
APÊNDICE C - Questionário EQ-5D .....	98
APÊNDICE D – Avaliação antropométrica .....	100
APÊNDICE E – Avaliação dietética .....	101
APÊNDICE F - Nutritional risk screening (NRS-2002) .....	103
ANEXOS .....	104

## 1 INTRODUÇÃO

Considerado um problema de saúde pública mundial, o câncer tem alcançado estatísticas preocupantes, e tem se destacado dentro do grupo das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) (WHO, 2000). Destaca-se como a segunda principal causa de morte em todo o mundo, respondendo por cerca de 10 milhões de mortes, ou uma em cada seis mortes, em 2020 (WHO, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2040, o câncer vai alcançar, em todo o mundo, aproximadamente, 28,9 milhões de casos incidentes, em ambos os sexos, com idade entre 0 a 85 anos e 75 milhões de pessoas com diagnóstico anual (WHO, 2022).

Dentre os tipos de cânceres mais incidentes, o de mama correspondeu a 2,26 milhões de casos em 2020 (WHO, 2022). A taxa de sobrevida em cinco anos no câncer de mama com metástase é inferior a 30%, mesmo em tratamento quimioterápico adjuvante (Kashyap *et al.*, 2022).

Vale destacar, que o câncer de mama é uma doença maligna altamente heterogênea e que o desenvolvimento e progressão do tumor é um procedimento complexo e que envolve múltiplos fatores e fases (Burstein *et al.*, 2021; Curigliano *et al.*, 2017). Dessa maneira, adequar um tratamento para cada paciente poderá auxiliar na melhora da sobrevida e do prognóstico da doença (Gradishar *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2023).

São vários os tipos de tratamentos utilizados em pacientes com câncer de mama, mas na maioria das vezes essas mulheres são submetidas a um processo terapêutico que se inicia com a cirurgia e se prolonga com um tratamento adjuvante – quimioterapia, radioterapia ou hormonioterapia (pode durar 5 anos ou mais, de acordo com o protocolo médico). Esse processo causa alterações físicas, como perda cirúrgica parcial ou total do órgão e o aparecimento de sintomas e efeitos colaterais relacionados à terapêutica (Barradas, 2022).

A escolha do tratamento adequado e individualizado no câncer de mama é muito importante e terá um impacto significativo na qualidade de vida e sobrevida do paciente. Em contrapartida, um tratamento escolhido de maneira errada impactará não somente de forma negativa na sobrevivência do paciente, bem como na queda da qualidade de vida; com prejuízos negativos do ponto de vista físico, mental e social (Akbari *et al.*, 2022).

Além disso, a neoplasia de mama é uma doença que, além de seus efeitos biológicos, traz consigo uma forte carga simbólica e emocional, relacionada tanto ao sofrimento que produz, quanto às possíveis transformações no corpo e na sociabilidade (Barradas, 2022).

Dentre algumas das mudanças no corpo da mulher, pode-se citar o impacto no estado nutricional, uma vez que, especialmente no câncer de mama, é comum se observar um ganho de peso de 2,5 a 6Kg durante o tratamento quimioterápico. Este achado é mais prevalente em mulheres na pré-menopausa (Cisneros *et al.*, 2014).

Apesar da presença de ganho de peso em algumas mulheres, a redução do peso, em decorrência dos sintomas gastrointestinais ocasionados pela quimioterapia também pode acontecer, contudo menos frequente. O tratamento causa um impacto importante no prazer de comer, levando a ingestão inadequada de energia e nutrientes essenciais (De Cicco *et al.*, 2019).

Uma característica frequente no processo do câncer está relacionada à resposta inflamatória sistêmica. A inflamação está associada a diferentes estágios de desenvolvimento do tumor, desde a iniciação até a metástase, como também em decorrência do tratamento quimioterápico. A proteína C reativa (PCR) tem sido implicada na predição de um prognóstico ruim em portadores de câncer (Figueiredo *et al.*, 2021). Trata-se de uma proteína que se apresenta elevada nos quadros de cânceres. Além disso, essa proteína também induz o processo de angiogênese e aumenta a produção de substâncias inflamatórias no ambiente tumoral (Gupta *et al.*, 2021; Kim; Kim; Moon, 2023).

Pode-se citar também outros biomarcadores importantes e que são determinantes para estabelecer o prognóstico de vários tipos de câncer, como a Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) e a Razão Plaqueta-Linfócito (RPL) (Men; Liang; Yu, 2015; Xin-Ji *et al.*, 2015; Yu, Min *et al.*, 2012; Zhang, Miao *et al.*, 2017; Zhang, Xi; Ran, 2015). A RNL e a RPL são considerados marcadores sanguíneos que representam bem as condições de resposta inflamatória sistêmica, sendo muito úteis na determinação do prognóstico em vários tipos de tumores malignos (Templeton *et al.*, 2014).

De acordo com Justin Hannan e colaboradores (2020), são complexas as decisões sobre o tratamento, as quais são estabelecidas levando em consideração fatores relacionados a aspectos clínicos do paciente, do tumor, bem como as preferências dos pacientes. A intervenção de uma equipe interprofissional, baseada

em diretrizes de tratamentos personalizados são condições essenciais para o manejo oportuno e efetivo do paciente com vistas a uma melhor qualidade de vida durante e após o tratamento antineoplásico (Jestin Hannan *et al.*, 2020).

A realização deste estudo se justifica pelo fato de que a literatura já mostra os inúmeros prejuízos a que as pacientes com câncer de mama são submetidas com a própria doença, bem como com o tratamento quimioterápico. Nesse sentido, uma melhor compreensão sobre o estado nutricional, biomarcadores inflamatórios e seus fatores associados em mulheres com câncer de mama não metastático recebendo quimioterapia ambulatorial se torna pertinente para um cuidado personalizado em Oncologia, primando por uma melhor qualidade de vida dessas pacientes.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA**

O último relatório sobre a estimativa de incidência e mortalidade por câncer do GLOBOCAN 2020 da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), estimou 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes por câncer em todo o mundo no ano de 2020 (Sung *et al.*, 2021). A neoplasia de mama é a primeira causa de morte por câncer em mulheres em todas as regiões do Brasil, exceto na região Norte, onde o câncer do colo do útero ocupa essa posição. A taxa de mortalidade para esse tipo de neoplasia, ajustada pela população mundial, foi 11,84 óbitos/100.000 mulheres, em 2020, com as maiores taxas nas regiões Sudeste e Sul, com 12,64 e 12,79 óbitos/100.000 mulheres, respectivamente (INCA, 2022a).

Dados recentes sobre a estatística de câncer de mama mostram que mulheres com idade a partir dos 50 anos são as mais acometidas por tumores de mama invasivos, correspondendo a 83% dos diagnósticos. De todas as mortes por câncer de mama, metade delas ocorre em mulheres com 70 anos ou mais, variando de acordo com a raça. Mulheres brancas apresentam idade média em mortalidade de 70 anos, enquanto as hispânicas 62 anos, e 63 anos entre mulheres negras. As mulheres brancas apresentam mais chances de incidência do câncer de mama (133,7 por 100.000), seguidas de perto pelas mulheres negras (127,8 por 100.000), e são mais baixas nas mulheres hispânicas. Quanto à mortalidade, as mulheres

negras apresentam as maiores taxas (27,6 por 100.000), sendo superior em 40% à taxa das mulheres brancas (19,7 por 100.000) (Giaquinto *et al.*, 2022).

Para o ano de 2023, há uma estimativa pelo INCA de 73.610 novos casos de câncer mama, correspondendo ao aumento em 30% desse tipo de neoplasia no Brasil, quando comparado aos demais tipos de tumores primários (INCA, 2022b).

O câncer de mama é mais incidente em países de alta renda do que em países de baixa renda, o que pode ser explicado pelo processo da globalização. Nos países desenvolvidos, algumas das razões para o desenvolvimento da neoplasia da mama são estilo de vida modificado, como sedentarismo e consumo de álcool, idade tardia para o casamento, primeiro filho tardio, horário de trabalho noturno e terapia de reposição hormonal (Kashyap *et al.*, 2022; Youn; Han, 2020).

Nos países em desenvolvimento, as principais causas estão relacionadas à falta de conscientização ou conhecimento adequado da doença, programas de triagem inadequados, diagnóstico tardio e instalações médicas insuficientes (Kashyap *et al.*, 2022).

Um fator associado ao desenvolvimento do câncer de mama são os de origem genético-hereditária, pois estão associados à presença de mutações em determinados genes transmitidos na família, especialmente BRCA1 e BRCA2. Entretanto, dentre todos os fatores de riscos para o câncer de mama, os fatores genéticos são responsáveis pelas menores parcelas de diagnósticos, sendo o estilo de vida a maior causa que impacta para o desenvolvimento das neoplasias de mama (Brasil, 2022).

O câncer de mama é responsável por cerca de 28% dos casos novos de câncer em mulheres, enquanto nos homens representa menos de 1% do total de casos da doença. Considerado raro antes dos 35 anos, acima desta idade sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos (Brasil, 2022).

Independente da idade sabe-se que o câncer de mama apresenta uma alta prevalência e um elevado impacto na saúde e qualidade de vida das pacientes. Dessa forma, diante dos dados atuais alarmantes, faz-se necessário diagnóstico e tratamento cada vez mais precoces, a fim de reduzir a morbimortalidade dessa doença.

O tratamento do câncer de mama vem apresentando avanços substanciais nos últimos anos, o que tem culminado no aumento da taxa de sobrevida global e sobrevida relativa das pacientes com essa neoplasia. O bom prognóstico do câncer

de mama está diretamente relacionado com o diagnóstico precoce, o início rápido do tratamento e os avanços tecnológicos na terapêutica como, as medidas para a detecção precoce, o cuidado personalizado, as equipes interprofissionais e especializadas, protocolos combinados, terapia alvo-molecular e o progresso da pesquisa clínica e translacional em Oncologia (Lopes-Júnior; Lima, 2019; Lopes-Júnior; Veronez, 2023).

Atualmente, a taxa de sobrevivência relativa em 5 anos para câncer de mama pode variar de 72% a 100% a depender do estadiamento, detecção precoce e do tipo de tratamento recebido em tempo oportuno e em centros especializados (Abrahão *et al.*, 2019; Brasil, 2022).

Apesar dos progressos no diagnóstico e tratamento alcançados nos últimos anos, fatores como o envelhecimento da população e a adoção de estilos de vida associados ao desenvolvimento do câncer em países de todos os níveis de renda, fazem com que tanto a incidência como a mortalidade por neoplasias malignas sigam aumentando (Sung *et al.*, 2021).

## 2.2 ASPECTOS CLÍNICOS DO CÂNCER DE MAMA

Metade de todos os casos de tumor de mama está localizado no quadrante superior externo. Quase 20% dos nódulos estão localizados no mamilo e aréola, 15% no quadrante superior interno, e em 11% no quadrante inferior externo. As características clínicas e patológicas do tumor são as responsáveis por determinar o seu estadiamento (Gustalik; Aebisher; Bartusik-Aebisher, 2022).

Apesar da maior prevalência do tumor de mama ser em mulheres acima de 40 anos, ele também é prevalente em mulheres jovens. Nessa idade, há uma tendência para diagnósticos mais tardios por conta de uma menor conscientização para realização do exame clínico e pela indicação menos frequente de mamografia. Paralelamente a esses fatores, a densidade mamária maior dessas pacientes dificulta a acurácia do exame (Pereira, Hilka; Viapiana; Silva, 2017).

Na população mais jovem (abaixo de 40 anos), o carcinoma de mama é a doença maligna mais comum e com maior mortalidade, apresentando um grau histológico mais alto e estado hormonal desfavorável em relação às mulheres mais velhas (Erić *et al.*, 2018).

Segundo Liu e colaboradores (2022), que acompanhou 7203 pacientes jovens do sexo feminino (18 a 40 anos) com diagnóstico de câncer de mama, as pacientes jovens com câncer de mama são mais propensas a ter tamanho de tumor maior, pior grau de diferenciação, maior proporção de câncer de mama triplo negativo e estágio mais avançado, quando comparados com pacientes mais velhas (Liu, Rui *et al.*, 2022). Os fatores de risco mais conhecidos para o desenvolvimento da neoplasia de mama são obesidade, o envelhecimento, a menarca precoce, a menopausa tardia, a nuliparidade ou a idade avançada na gestação do primeiro filho, o uso prolongado de contraceptivos, o histórico familiar de câncer de mama e a alta densidade do tecido mamário. Importante ressaltar, que o sedentarismo, o consumo de álcool em excesso e a exposição à radiação ionizante também são considerados agentes potenciais para o desenvolvimento desse tipo de câncer (Binotto; Schwartzmann, 2020).

Em relação aos tipos histológicos do câncer de mama mais comuns, tem-se o carcinoma os carcinomas in situ (ductal e lobular) e carcinomas invasivos (ductal e lobular). O carcinoma ductal in situ (CDIS), é um tipo de câncer não invasivo e que está sendo mais frequentemente diagnosticado devido ao maior rastreamento mamográfico (Badve; Gökmen-Polar, 2019). Normalmente é avaliado como uma forma inicial do câncer de mama (estágio 0), correspondendo a 25% dos casos de cânceres de mama, sendo que de todas as lesões de mama relatadas, 80% correspondem a esse tipo. O CDIS se trata de uma proliferação de células luminiais neoplásicas que estão confinadas ao sistema ductolobular da mama. Caso ocorra progressão para câncer de mama invasivo, essas células penetram na membrana basal ductal e invadem o parênquima circundante (Gorringe; Fox, 2017; Siegel; Miller; Jemal, 2018).

O CDIS é um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama invasivo. Aproximadamente 20% dos tumores in situ evoluem para a forma invasiva. A mortalidade de câncer de mama 20 anos após o diagnóstico de CDIS é de cerca de 3,5%, enquanto para um diagnóstico de câncer de mama invasivo é de cerca de 30%, ou seja, cerca de dez vezes maior que por CDIS (Gram *et al.*, 2023).

O carcinoma ductal invasivo (IDC), também conhecido como carcinoma ductal infiltrante, é a forma histológica mais comum de câncer de mama, com uma incidência de aproximadamente 80% de todos os cânceres de mama diagnosticados em mulheres de qualquer idade e 85% de todos os cânceres no sexo masculino

(Neagu *et al.*, 2023). Apresentam sua origem nas células dos dutos de leite e depois se espalham para o tecido fibroso ou gorduroso da mama circundante, para os gânglios linfáticos ou para outras áreas do corpo. São considerados um grupo de tumores com grande diversidade clínica, formas de tratamento e prognósticos (Amiri-Dashatan *et al.*, 2022).

O carcinoma lobular invasivo (CLI) corresponde a segunda forma mais comum, representando cerca de 5 a 15% dos casos (Desmedt *et al.*, 2016; McCart Reed *et al.*, 2021). Correspondeu a uma prevalência no ano de 2021 em 281.550 casos, podendo representar mais de 30.000 casos por ano (Davis *et al.*, 2022). A característica desse tipo de câncer está relacionada com células epiteliais pequenas e discoesas, as quais em grande parte expressam o receptor de estrogênio (ER), não apresentam amplificação de fator de crescimento epidérmico humano (HER2) e também da molécula de adesão celular E-caderina (CDH1) (Desmedt *et al.*, 2016).

O diagnóstico do câncer de mama baseia-se no tripé: exame clínico, exame de imagem (mamografia, ultrassonografia e/ou ressonância magnética) e biópsia. Juntos, seus resultados permitem a avaliação das singularidades biológicas do tumor e de suas extensões para a correta classificação e melhor manejo da doença (Koh; Kim, 2019; Smolarz; Nowak; Romanowicz, 2022). A extensão do câncer de mama é avaliada pelo sistema de classificação de tumores malignos TNM (tumor, nódulo e metástase), uma métrica baseada no tamanho do tumor, acometimento de nódulos linfáticos e presença de metástases à distância. A análise biológica é realizada por meio do estudo patomorfológico da biópsia tecidual, que atualmente envolve o diagnóstico do tipo e subtipo histológico, invasividade das células tumorais, grau de malignidade histológica e o subtipo molecular. Os principais aspectos avaliados para a classificação do câncer de mama estão apresentados no Quadro 1. A posteriori conforme individualidades de cada caso, outros exames complementares podem ser acrescentados (Koh; Kim, 2019; Smolarz; Nowak; Romanowicz, 2022).

Quadro 1 - Classificação do câncer de mama

<b>Invasividade</b>	Refere-se à capacidade de invasão à membrana basal - Não invasivo (ou in situ) ou invasivo
<b>Local</b>	SOE, ductal, lobular, mamilo
<b>Tipo histológico</b>	- Carcinoma: deriva das células epiteliais que revestem os lóbulos e os ductos terminais da mama - Sarcoma: representa menos de 1% dos casos
<b>Subtipo histológico</b>	- Carcinomas invasivo sem tipo especial, lobular, tubular, mucinoso A, mucinoso B, neuroendócrino, entre outros
<b>Grau de malignidade histopatológica</b>	Baseia-se em três características do tumor: a proporção de células cancerígenas que estão em formação de túbulos, anisocariose (a variação do tamanho e forma nuclear entre as células) e o número de mitoses (divisões celulares). O grau do tumor reflete a agressividade potencial do câncer de mama. Permite a classificação em G1 – bem diferenciado, G2 – moderadamente diferenciado ou G3 – pouco diferenciado.
<b>Subtipo molecular</b>	O câncer de mama invasivo pode ser dividido em subtipos moleculares com base nos níveis de expressão gênica de mRNA, independentemente dos subtipos histológicos
<b>Estadiamento TNM</b>	- O estágio T é baseado no tamanho e grau de invasão loco-regional pelo tumor primário e é categorizado de T1 a T4. -O estágio N é determinado pela extensão do envolvimento nodal, incluindo linfonodos axilares, mamários internos e supraclaviculares ipsilaterais. -Metástases à distância são avaliadas para determinar o estágio M

SOE: Sem outra especificação; TNM: Tumor-Nódulos-Metástases.

Fonte: (Feng *et al.*, 2018; Harbeck *et al.*, 2019; Lukasiewicz *et al.*, 2021; Smolarz; Nowak; Romanowicz, 2022)

Quanto aos subtipos intrínsecos substitutos (moleculares), eles se baseiam na expressão de proteínas-chaves, particularmente: RE, receptor de progesterona (RP) e HER2 e são de suma importância para o direcionamento do tratamento do câncer de mama (Lukasiewicz *et al.*, 2021). Os subtipos e suas características são demonstrados no Quadro 2.

Quadro 2 - Subtipos intrínsecos substitutos do câncer de mama.

Subtipo	Assinaturas moleculares	Distribuição	Prognóstico	Observações	Particularidades do tratamento
<b>Luminal A</b>	RE+, RP±, HER2-, Baixa expressão de Ki67	60-70%	Bom	Geralmente: alta expressão dos receptores hormonais, baixa proliferação e baixo grau	Terapia Hormonal Terapia direcionada
<b>Luminal B</b>	RE+, RP±, HER2±, Alta expressão de Ki67	10-20%	Bom, mas inferior ao A	Geralmente: baixa expressão dos receptores hormonais, alta proliferação e alto grau	Terapia Hormonal Terapia direcionada
<b>Enriquecido com HER2</b>	RE-, RP-, HER2+	13-15%	Ruim	Geralmente grau 2 ou 3. Crescimento mais rápido que os luminais	Terapia direcionada
<b>Triplo Negativo</b>	RE-, RP-, HER2-	10-15%	Ruim	Geralmente de alto grau	Terapia direcionada limitada

HER2: receptor tipo 2 do fator de crescimento; RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona

Fonte: (Feng *et al.*, 2018; Harbeck *et al.*, 2019; Lukaszewicz *et al.*, 2021)

Os critérios de estadiamento do câncer são os adotados pela União Internacional contra o Câncer (UICC) e proposto pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), em sua oitava edição publicada em 2018 em TNM - Classificação de Tumores Malignos: I, II, III e IV. A classificação adequada do tumor permite o planejamento terapêutico, auxilia na avaliação do tratamento, determina a evolução dos pacientes, assim como contribui para que as pesquisas clínicas futuras possam evoluir e determinar novas estratégias de tratamentos (Fagundes; Simões, 2018). O sistema de estadiamento determina os seguintes códigos e especificações: T (tamanho do tumor primário), N (invasão para linfonodos regionais), M (presença ou ausência de metástase à distância). Dessa forma, a classificação pode se dar da seguinte maneira: T (Tumor Primário), TX (o tumor primário não pode ser avaliado), T0 (sem evidências de tumor primário), Tis (tumor in situ), T1, T2, T3, T4 (tamanho e/ou comprometimento local progressivamente maiores). N (Linfonodos Regionais), NX (linfonodos regionais não podem ser avaliados), N0 (sem acometimento dos linfonodos regionais), N1, N2, N3 (acometimento crescente dos

linfonodos regionais). M (metástase à distância), M0 (ausência de metástase) e M1 (presença de metástase à distância) (Fagundes; Simões, 2018).

Este sistema integra estadiamento anatômico, grau histológico e biomarcadores gerando um estágio prognóstico clínico e um patológico (pós-cirúrgico), conforme apresentado na Figura 1. O estágio clínico é atribuído a todos os pacientes, independentemente do tipo de terapia administrada. E o estágio patológico é atribuído a pacientes que receberam cirurgia como tratamento inicial.

A)

			ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0 T0N1mi T1N1mi		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IB	IA
T0N1 T1N1 T2N0		G1	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G2	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N1 T3N0		G1	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G2	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T0N2 T1N2 T2N2 T3N1 T3N2		G1	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G2	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G3	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T4N0 T4N1 T4N2 AnyN3		G1	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G2	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
Any	M1	Any	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	

B)

			ER+, PR+, HER2+	ER+, PR+, HER2-	ER+/PR-, HER2+	ER-/PR+, HER2+	ER-, PR-, HER2+	ER+, PR-, HER2-	ER-, PR+, HER2-	ER-, PR-, HER2-	Anatomic stage
TisN0	M0	G1-3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T1N0 T0N1mi T1N1mi		G1	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA
		G2	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
		G3	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IA	IB	IA
T0N1 T1N1 T2N0		G1	IA	IA	IB	IB	IIA	IB	IB	IIA	IIA
		G2	IA	IA	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IA	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T2N1 T3N0		G1	IA	IA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G2	IB	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
		G3	IB	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA	IIA
T0N2 T1N2 T2N2 T3N1 T3N2		G1	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G2	IB	IB	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
		G3	IIA	IIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA
T4N0 T4N1 T4N2 AnyN3		G1	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G2	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
		G3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
Any	M1	Any	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	

Figura 1 - Estágio prognóstico clínico (A) e patológico (B) do câncer de mama.

Legenda: ER: receptor de estrogênio; G: grau; HER2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; mi: micrometástases; PR: receptor de progesterona; Tis: no local. Cânceres pT1, pT2, pN0, M0, ER+ e HER2- são atribuídos como estágio de prognóstico patológico do grupo IA quanto a pontuação de recorrência Oncotype DX é inferior a 11. Fonte: (Harbeck et al., 2019; Koh; Kim, 2019).

No que diz respeito ao tratamento do câncer de mama, sabe-se que o mesmo é multimodal e envolve cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia, terapia alvo e agentes modificadores ósseo sob diversas combinações direcionadas pela carga e subtipo tumoral (Smolarz; Nowak; Romanowicz, 2022). A figura 2 apresenta algoritmos gerais de tratamento para tumores iniciais.

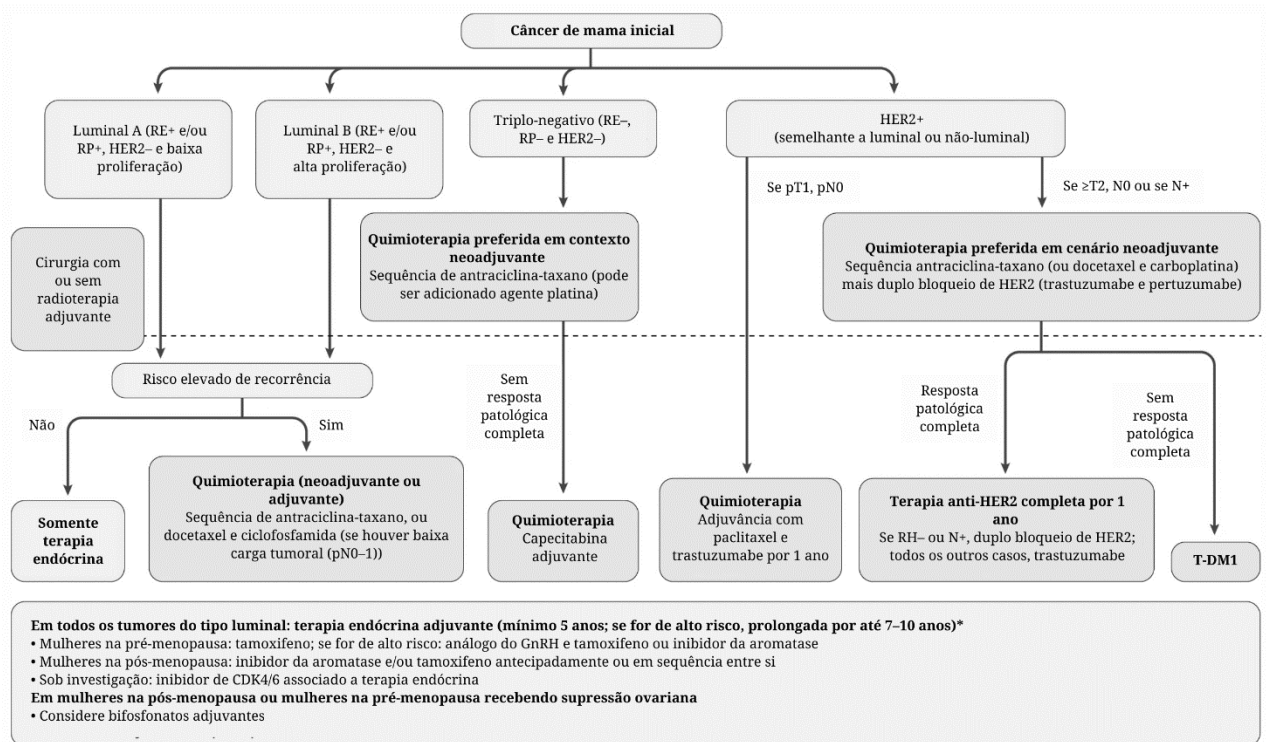


Figura 2 - Algoritmo de tratamento do câncer de mama inicial.

Legenda: GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas; HER2, receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; RE, receptor de estrogênio; RH, receptor hormonal; RP, receptor de progesterona; T-DM1, ado-trastuzumabe entansina. Fonte: (Harbeck *et al.*, 2019)

Ademais, para tumores iniciais, estádios I, II e III, a cirurgia é o tratamento principal e pode ser seguida ou não de radioterapia pós-operatória e/ou terapias sistêmicas. Mas também pode ser antecedida por quimioterapia neoadjuvante para tumores luminiais extensos e para tumores subtipo HER2 e triplo negativo. Frente a casos de alto risco de recorrência como com expressão gênica de alto risco ou  $\geq 4$  linfonodos acometidos a quimioterapia e/ou terapia molecular direcionada adjuvantes podem ser adicionadas. Radioterapia pós-operatória pode complementar o tratamento, especialmente no âmbito de cirurgia conservadora e envolvimento linfonodal. Pacientes com tumores RE+ devem receber terapia endócrina adjuvante (Harbeck *et al.*, 2019).

### 2.3 TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

O tratamento anticâncer poderá envolver várias modalidades e fases (de acordo com as características do tumor), podendo ser curativo, paliativo ou de suporte (Barrére; Tanaka; Fabre, 2019). Dentre os principais métodos de tratamento estão a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e terapia hormonal (Gustalik; Aebisher; Bartusik-Aebisher, 2022).

A quimioterapia atua na eliminação das células cancerígenas, no potencial rebaixamento do tumor e redução do risco de metástase. Entretanto, esse tipo de tratamento também afeta as células normais, sendo considerada uma terapêutica com elevados efeitos colaterais, como aumento da morbidade e mortalidade associada à toxicidade, prejuízos no estado nutricional, nas relações interpessoais, desequilíbrio emocional e psicológico. Todas essas possíveis alterações podem afetar as expectativas para o futuro e, conseqüentemente, a qualidade de vida (Silveira *et al.*, 2021).

A escolha do método de tratamento depende da natureza e extensão da doença. Dentre os tipos, pode-se citar a quimioterapia, que consiste em um método realizado por meio de compostos químicos (quimioterápicos) que afetam o funcionamento das células, mais especificamente o processo de divisão celular. São introduzidas na corrente sanguínea com o objetivo de abordar o câncer em qualquer localização do organismo. Podem ser neoadjuvante ou adjuvante (Barrére; Tanaka; Fabre, 2019).

A quimioterapia neoadjuvante é o tratamento iniciado antes da realização da cirurgia de câncer de mama, e pretende diminuir o estágio da doença localmente avançada (inoperável) e torná-la operável. É recomendada em casos de câncer de mama localmente avançado sem metástase. A taxa de conservação da mama em pacientes que recebem quimioterapia neoadjuvante é melhor quando comparado a aqueles que recebem terapia adjuvante. Entretanto, de acordo com a Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), há maior taxa de recorrência do câncer de mama local em pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante (EBCTCG, 2018; Shien; Iwata, 2020).

A quimioterapia adjuvante é utilizada após a realização de cirurgia e apresenta como objetivo aumentar a sobrevivência das pacientes e tratar micrometástases latentes (Shien; Iwata., 2020). É uma estratégia de tratamento

eficaz que melhora os resultados em pacientes após a ressecção do câncer, reduzindo o risco de recorrência do câncer (Akbari *et al.*, 2022).

A quimioterapia adjuvante evoluiu ao longo de várias “gerações” para alcançar uma eficácia cada vez maior. Os regimes de primeira geração utilizavam tratamento à base das medicações CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil) ou à base de antraciclina. Já na segunda geração houve a introdução de um número maior de ciclos, doses mais altas de antraciclina, a adição de paclitaxel às antraciclina e regimes de dose densa. Os tratamentos de terceira geração aumentaram ainda mais os tratamentos com antraciclina e taxano, simultaneamente ou em sequência (Ring *et al.*, 2022).

Em caso de tumores em estágio II ou III de subtipos triplo-negativos ou HER2-positivos, a preferência é pela quimioterapia neoadjuvante. Para os cânceres triplo-negativos nestes estágios, o uso da antraciclina em dose densa e a quimioterapia à base de taxanos são o tratamento padrão. Já no caso de triplo-negativo em estágio I, prefere-se tratamento livre de antraciclina (Blum *et al.*, 2017; Hong; Xu, 2022; Nitz *et al.*, 2019).

A literatura tem mostrado o papel dos agentes de platina no tratamento neoadjuvante de pacientes com doença triplo-negativa, mostrando melhores valores de PCR com a utilização dessa medicação. Em comparação com regimes neoadjuvantes sem platina, o uso dessa droga tem mostrado melhorar bastante a sobrevida e uma redução de 18% no risco de morte (Hong; Xu., 2022).

Com relação ao tratamento adjuvante, a utilização das medicações paclitaxel mais carboplatina adjuvante versus epirrubicina, fluorouracil e ciclofosfamida seguidos de docetaxel mostraram benefício na sobrevida em pacientes com câncer triplo negativo em estágio inicial (Hong; Xu, 2022; Yu, Ke-Da *et al.*, 2020).

No caso de pacientes com câncer HER-2 positivo, com tamanho do tumor maior que 2cm ou linfonodos positivos ou em caso de carcinoma inflamatório em pacientes jovens, recomenda-se na o uso de pertuzumabe e trastuzumabe adjuvantes ou neoadjuvantes, como também a quimioterapia à base de taxanos, com ou sem antraciclina (Hong; Xu., 2022).

Por fim, é importante salientar, que durante o tratamento quimioterápico, independentemente do tipo escolhido, a ingestão alimentar poderá estar comprometida, em decorrência dos sintomas gastrointestinais que o tratamento ocasiona, contribuindo dessa forma na deterioração do estado nutricional do

paciente. A piora desse estado nutricional pode estar associado em algumas mulheres à redução do peso, com desnutrição aparente, porém, em uma grande parcela se encontra o contrário, com um aumento de gordura corporal, apesar de redução de massa muscular. Por isso, a terapia nutricional especializada, bem como a prática de atividade física, são de suma importância para auxiliar na recuperação e/ou manutenção do estado nutricional, da qualidade de vida e na funcionalidade do paciente.

## 2.4 ASPECTOS NUTRICIONAIS

Pacientes portadores de câncer de mama que se encontram sob tratamento quimioterápico apresentam uma série de efeitos colaterais indesejáveis, sendo um deles os gastrointestinais, os quais impactam na piora do estado nutricional e pioram a morbimortalidade entre esses indivíduos (Casari *et al.*, 2021).

A desnutrição em pacientes com câncer de mama, apesar de infrequente, pode resultar em prognósticos desfavoráveis, já que o estado nutricional prejudicado não permite que tolerem bem os ciclos de quimioterapia, ficam mais propensos a toxicidades, com conseqüente progressão rápida da doença. Além disso, estão mais suscetíveis à internações hospitalares e custos mais elevados de tratamento. A desnutrição aumenta em 2 a 5 vezes a mortalidade quando comparado com pacientes com estado nutricional adequado (Adam *et al.*, 2023; Chen, Li *et al.*, 2022).

Em contrapartida, o tratamento quimioterápico utilizado pode ocasionar na grande maioria das vezes ganho de peso nas pacientes, pois muitas vezes os antineoplásicos utilizados, quando associados ao uso de glicocorticoides, influenciam na retenção hídrica e aumento da gordura corporal (Casari *et al.*, 2021).

Dentre as medicações quimioterápicas que podem ocasionar maior ganho de peso, um estudo realizado por Godinho-Mota e colaboradores (2023), com 304 mulheres com câncer de mama, mostrou que antineoplásicos como ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluoracil (CMF) e antraciclinas e taxano (ACT) podem ocasionar maior ganho de peso e de adiposidade visceral, independentemente da idade, consumo de alimentos energéticos e estadiamento clínico (Godinho-Mota *et al.*, 2023).

Segundo De Cicco e colaboradores (2019), mulheres submetidas à quimioterapia tem risco 65% maior de ganhar peso quando comparado àquelas submetidas à radioterapia ou terapia hormonal. Esse ganho de peso pode variar de 1 a 5Kg, e estar associado com aumento de gordura corporal e redução de massa magra (De Cicco *et al.*, 2019). Esse excesso de peso pode também causar implicações negativas nessas pacientes, como aumento da toxicidade ao tratamento, incapacidade funcional e redução da força e mobilidade muscular (Adam *et al.*, 2023).

Um estudo de coorte realizado por Hopper e colaboradores (2018), mostrou que o sobrepeso e a obesidade estão relacionados a um aumento absoluto nas chances de câncer de mama entre mulheres que já apresentam elevado risco familiar, em comparação com mulheres da população em geral. Concluíram que “manter um peso saudável ao longo da vida adulta é de significado clínico para todas as mulheres, e especialmente aquelas com histórico familiar de câncer de mama” (Hopper *et al.*, 2018; Pegington *et al.*, 2022).

Uma análise dos resultados da Global Burden of Cancer (GBD), mostrou que entre todas as 82 causas de risco ambientais e ocupacionais, comportamentais e metabólicos, níveis aumentados de IMC ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ocuparam a terceira posição dentre os fatores de risco para morte por câncer em todo o mundo, perdendo apenas para o cigarro e bebida alcoólica. Estimou-se que 4,6% das mortes por câncer foram atribuídas ao IMC elevado em 2019 (GBD, 2022).

Em um trabalho que acompanhou mulheres com câncer de mama, observou-se que a perda de conforto financeiro se mostrou uma condição para ganho de peso em 1 ano e 3 anos após o diagnóstico. A raça negra e a doença em estágio III tiveram associação com ganho de peso 1 ano após o diagnóstico, apesar de não persistir como condição após 3 anos da descoberta da doença (Cathcart-Rake; Sanft; Tevaarwerk, 2022).

De acordo com Salas e colaboradores (2022), por meio de uma revisão sistemática, houve um nível de evidência convincente de que em mulheres obesas com câncer de mama não metastático há um risco elevado no desenvolvimento de um segundo tipo de câncer, aumento do risco de recorrência, bem como da mortalidade geral (Salas *et al.*, 2022).

Em uma metanálise com 41 estudos de coorte em sobreviventes de câncer de mama constatou que o aumento do consumo de alimentos saudáveis como frutas, vegetais, grãos integrais, nozes e leguminosas, com redução no consumo de carne vermelha, bem como a adesão a uma dieta de alta qualidade estão associados a menor mortalidade (Schwedhelm *et al.*, 2016). Já outra meta-análise com 56 estudos observacionais mostrou que a adesão à dieta do tipo mediterrânea estava negativamente associada à mortalidade por câncer (Schwingshackl *et al.*, 2017).

Importante ressaltar que o ganho de peso normalmente pode não estar associado diretamente ao consumo excessivo de calorias, visto que os sintomas gastrointestinais da quimioterapia pioram a ingestão alimentar das pacientes. Entretanto, devido ao uso de corticóides, algumas mulheres podem experimentar aumento de apetite e isso impactar no aumento do consumo alimentar. Além disso, o ganho de peso também pode estar associado com a redução da prática de atividade física, da taxa metabólica de repouso, uma vez que a paciente reduz suas atividades do dia a dia, como trabalhar e outros compromissos rotineiros, bem como o uso de medicações na terapêutica. Importante frisar também que muitas mulheres apresentam edema, que também pode impactar na elevação do peso (Chen, Xiaoli *et al.*, 2011; Cho *et al.*, 2018; De Cicco *et al.*, 2019).

Os estudos demonstram maior morbidade e mortalidade entre pacientes com câncer de mama com IMC mais alto. Dessa forma, pacientes de todas as idades, e não somente as mais jovens, precisam ser orientadas a manter um peso saudável após o diagnóstico de câncer de mama, em busca de uma evolução positiva do tratamento e da melhora da qualidade de vida (Chow *et al.*, 2021).

## 2.5 QUALIDADE DE VIDA

De acordo com o Grupo de Estudos sobre Qualidade de Vida da OMS, a qualidade de vida (QV) é conceituada como a percepção do indivíduo acerca das influências culturais, sociais, políticas e econômicas no contexto de sua vida. Todos esses aspectos remetem a como ele alcançará seus objetivos, realizando seus sonhos e suprimindo suas expectativas, portanto, a QV é considerada subjetiva, refletindo a satisfação do paciente com o curso de sua vida. Ainda conforme a OMS,

a QV tem impacto que vai além da subjetividade, incluindo fatores de ordem física, psicológica, social e espiritual (Mello *et al.*, 2021).

Em uma revisão sistemática sobre qualidade de vida em mulheres com câncer de mama, foi feita avaliação sobre a percepção das mulheres a respeito do câncer. Nos estudos, observou-se o relato de que as pacientes associavam o câncer de mama à morte e ao medo, embora aceitassem a neoplasia como uma doença crônica. Outra queixa foi relativa ao medo de recorrência ou metástase da doença. Observou-se também que a ansiedade e depressão estiveram presentes em 20-30% dos pacientes. Outro sentimento foi a culpa (Heidary *et al.*, 2023).

Dessa maneira, muitos são os impactos negativos à QV dos pacientes, seja pelos sintomas da própria doença ou do tratamento adotado (Jesus AS; Ajala SR; Saldanha CA; Spexoto, 2019). A saúde, de uma maneira geral, pode ficar prejudicada durante o tratamento quimioterápico, uma vez que ocasiona uma série de efeitos adversos ao paciente. Apesar desses efeitos serem transitórios, outros, entretanto, têm efeitos a longo prazo e podem impactar na condição física e capacidade funcional do paciente. Durante o tratamento, as escalas de imagem corporal, função sexual e funcionamento físico apresentam uma piora (Binotto; Schwartsmann, 2020).

Na prática clínica, é indispensável a utilização de instrumentos que investiguem de forma precoce o aparecimento desses sintomas, uma vez que estes podem levar o paciente à piora do curso da doença, à menor adesão ao tratamento e ao aumento da morbimortalidade, o que justifica a importância de se investigar também o estado nutricional, QV e o apetite, pois, é sabido que pacientes com o estado nutricional preservado, boa QV e baixo comprometimento do apetite apresentam maior sobrevida e o peso corporal geralmente mais saudável (Jesus AS; Ajala SR; Saldanha CA; Spexoto, 2019).

Dessa forma, faz-se importante uma avaliação da QV dos pacientes no período que antecede, bem como durante o tratamento, com o objetivo de conhecer melhor esta patologia e determinar estratégias de tratamentos eficazes com impacto positivo nos desfechos de saúde dessas pacientes com câncer de mama.

## 2.6 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NO CÂNCER DE MAMA

O câncer é uma doença que apresenta muitas características, sendo uma delas a inflamação, especialmente a crônica de baixo grau, que gera a formação gradativa de um microambiente inflamatório no organismo do paciente (Zhu, Jiabin *et al.*, 2023). Tem sido demonstrado que a inflamação é uma condição importante que eleva as chances de desenvolvimento de diversos tipos de cânceres, estando associada a diferentes estágios do desenvolvimento do tumor, incluindo iniciação, promoção, progressão, invasão e metástase (Wang, Dong *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2022).

Estudos recentes sugerem que a inflamação também pode estar envolvida na fisiopatologia do câncer de mama por meio da produção de radicais livres, com subsequentes danos ao DNA, bem como na promoção da sobrevivência de células transformadas. Além disso, a inflamação é uma característica dos quadros de obesidade, que se tratando de pacientes em pós-menopausa, soma-se como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama (Cairat *et al.*, 2022).

A obesidade é um fator importante para desenvolvimento e piora do câncer em geral, especialmente o de mama. Há três mecanismos que podem explicar a malignidade do câncer em pessoas com excesso de peso, e que se resumem basicamente no fato de que o tecido adiposo em excesso libera uma série de citocinas inflamatórias, como IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR, que em longo prazo podem ocasionar o desenvolvimento ou a piora do prognóstico do câncer (Afify *et al.*, 2022; Ellulu *et al.*, 2017).

Dentre estes mecanismos, tem-se em primeiro lugar o tecido adiposo como um superprodutor de estrogênio, hormônio que em elevadas quantidades pode contribuir para o desenvolvimento dos cânceres, como o de mama, ovário, endométrio e outros (Friedenreich; Ryder-Burbidge; McNeil, 2021). O segundo mecanismo seria o aumento da resistência à insulina em pacientes obesos, causando a hiperinsulinemia (Liu, Xiao-Zheng; Pedersen; Halberg, 2021; Shahid *et al.*, 2021).

E em último lugar, explica-se que a obesidade gera um ambiente inflamatório, devido a secreção desregulada de adipocinas pelo tecido adiposo, com aumento nos níveis de leptina (agente inflamatório, proliferativo e antiapoptótico), bem como

redução dos níveis de adiponectina (antiproliferativa) (Liu, Xiao-Zheng; Pedersen; Halberg, 2021).

Dessa forma, a utilização de marcadores bioquímicos de resposta inflamatória em escores prognósticos para diversos tipos de câncer tem sido muito utilizada, dentre eles temos a Proteína C reativa (PCR), assim como a Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) e Razão Plaqueta-Linfócito (RPL) (Wang, Dong *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2022).

A PCR, uma proteína reagente clássica de fase aguda da família das pentraxinas. É sintetizada principalmente no fígado em resposta a vários estímulos inflamatórios (Kim; Kim; Moon, 2023; Volanakis, 2001; Zhu, Jiabin *et al.*, 2023). É um biomarcador facilmente mensurável e que reflete o estado de inflamação sistêmica, infecção, ou danos nos tecidos do corpo, podendo estar aumentados tanto em condições agudas como crônicas. Trata-se de uma proteína que se apresenta elevada nos quadros de cânceres (Gupta *et al.*, 2021; Kim; Kim; Moon, 2023).

Estudos mostram associação entre as concentrações de PCR e cânceres, sendo um deles o de mama. Entretanto, valores extremamente elevados de PCR tem sido relacionados com câncer de vesícula biliar, mas não com o de mama (Zhu, Jiabin *et al.*, 2023). A literatura mostra que ao menos 20% de todos os tipos de cânceres tem início com quadros inflamatórios crônicos, sendo que a inflamação gerada pelo próprio tumor está altamente associada à maioria dos tumores malignos sólidos (Grivennikov; Greten; Karin, 2010; Kim; Kim; Moon, 2023; Siegel; Miller; Jemal, 2016).

Em um estudo realizado por Wang e colaboradores (2015), que acompanharam 19.437 mulheres por até 5 anos, em que foi feita medição basal de PCR sérica dessas pacientes, constataram um aumento 62% de risco de câncer em geral e 74% de risco para câncer de mama nos grupos que apresentaram PCR mais alta (Wang, Gang *et al.*, 2015).

Considera-se como valor de referência para predição de elevados quadros inflamatórios no câncer, como condição para determinação de prognósticos ruins, valores acima de 0,5 mg/dl de PCR (Calixto-Lima; Dok-Nascimento; Reis, 2012; Martins, 2013).

Em relação a RNL e RPL, trata-se de biomarcadores confiáveis e soluções potencialmente simples para prognóstico do câncer (Yu, Jinming *et al.*, 2018). Em vários estudos de revisão realizados nos últimos anos com câncer, foi possível

constatar que RNL e RPL são indicativos de inflamação sistêmica e supostamente predizem resultados ruins para vários tipos de câncer (Men; Liang; Yu, 2015; Toiyama *et al.*, 2015; Xin-Ji *et al.*, 2015; Yu, Min *et al.*, 2012; Zhang, Miao *et al.*, 2017; Zhang, Xi; Ran, 2015).

Em uma meta-análise que analisou 7.951 pacientes de 12 estudos mostrou que pacientes com câncer de mama com uma RNL mais elevada tiveram uma sobrevida menor (Wei *et al.*, 2016). Em outro estudo também foi descoberto que a RPL aumentada está significativamente associada à baixa sobrevida (Cho *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2022).

Valores de RNL acima ou igual a 3, e de RPL acima de 200 são preditivos de mau prognóstico da doença (Mathur; Kurbanova; Qayyum, 2019; Zhang, Miao *et al.*, 2017; Zhu, Yanyun *et al.*, 2017).

Em suma, a inflamação associada ao câncer de mama envolve uma série de mediadores inflamatórios elevados, os quais são indicativos de prognóstico ruins nesses pacientes. A presença de proliferação celular descontrolada, bem como células inflamatórias no local do tumor são fatores determinantes para estabelecer a ligação entre câncer e inflamação (Benchama *et al.*, 2022).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional e os biomarcadores inflamatórios de mulheres com câncer de mama não metastático recebendo quimioterapia ambulatorial e identificar sua associação com variáveis sócio-demográficas, clínicas e de qualidade de vida.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar e comparar o estado nutricional de mulheres com câncer de mama em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclo de quimioterapia ambulatorial e identificar os fatores associados (Artigo 1).
- Analisar a associação entre biomarcadores inflamatórios [Proteína C reativa e Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL) e Razão Plaquetas/Linfócitos (RPL)] e variáveis sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de qualidade de vida de mulheres com câncer de mama em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclo de quimioterapia ambulatorial (Artigo 2).

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO, LOCAL DO ESTUDO E ASPECTOS ÉTICOS

Estudo longitudinal prospectivo conduzido no Hospital Santa Rita de Cássia, localizado na Região Sudeste do Brasil, na capital do estado do Espírito Santo (Vitória/ES). O Hospital Santa Rita de Cássia é uma entidade filantrópica, criado em 1970, e reconhecida em todo o Espírito Santo como referência em tratamento de câncer, mas que também disponibiliza especialidades gerais para atender com qualidade toda a população. A instituição, parceira dos serviços de atendimento à população via Sistema Único de Saúde (SUS), destina mais de 60% dos serviços de atenção à saúde para este público. O referido Hospital tem como fundadora e mantenedora a Associação Feminina de Educação e Combate ao Câncer - AF ECC, um conselho de administração e um conselho fiscal, todos voluntários que apoiam, aprovam e avaliam as ações da diretoria geral.

O processo de obtenção do consentimento e da coleta de dados propriamente dita, foi realizado pelos pesquisadores principais do projeto após a identificação dos pacientes (casos novos) com diagnóstico de câncer de mama em tratamento quimioterápico no Ambulatório Ilza Bianco no Hospital Santa Rita de Cássia. O ambulatório de quimioterapia do referido Hospital foi escolhido por se tratar do único Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) do estado e por atender um grande número de pacientes diariamente. Aquelas pacientes que preencheram todos os critérios de elegibilidade do estudo foram encaminhadas pelos médicos oncologistas clínicos para os pesquisadores principais que explicaram detalhadamente o estudo em todas suas etapas, e aplicaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os pacientes, após manifestarem voluntariamente seu desejo de participar do estudo, estando informados e que concordaram com os procedimentos, assinaram o TCLE (APÊNDICE A) para serem incluídos nessa pesquisa.

Este projeto foi submetido ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Antônio Cassiano Moraes (HUCAM), 5.310.994 em 24/3/2022. A permissão e aprovação da instituição hospitalar (Hospital Santa Rita de Cássia) já foi obtida nas instâncias envolvidas para a coleta de dados.

## 4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE E PARTICIPANTES DA AMOSTRA

Foram incluídas mulheres, com idade acima de 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama em estágio I, II ou III de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), C50 (neoplasia maligna da mama), e pacientes (apenas casos novos) recebendo quimioterapia ambulatorial.

Foram excluídos da amostra pacientes com história prévia de tratamento para câncer (quimioterapia e radioterapia), e pacientes em cuidados paliativos exclusivos.

Utilizou-se uma amostra não probabilística e por conveniência com recrutamento consecutivo para o período de coleta de dados de 15 meses previamente estipulado pelos pesquisadores, e portanto, foi composta por 30 mulheres com câncer de mama não metastático.

## 4.3 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu entre abril de 2022 e junho de 2023 e se deu em dois momentos do tratamento: no dia do primeiro ciclo quimioterapia, porém antes de iniciar a sessão, para que fosse possível obter dados de linha de base do paciente, de forma a utilizá-los de maneira comparativa com os efeitos da evolução do tratamento. O segundo tempo se deu no terceiro ciclo de quimioterapia. Foi utilizado o protocolo de 21 dias de intervalo entre um ciclo e outro do tratamento.

Segundo Han e colaboradores (2019), em alguns dias após o segundo ciclo de quimioterapia, já podem ocorrer sintomas como náuseas, vômitos, e outros sintomas gastrintestinais, os quais poderão ser importantes no impacto do estado nutricional do paciente. Além disso, segundo esse mesmo autor, após duas semanas da administração da primeira sessão de tratamento quimioterápico já ocorrem o aparecimento de clusters de sintomas (Han *et al.*, 2019).

Inicialmente, foram analisadas as agendas dos médicos oncologistas clínicos do Hospital Santa Rita, para a verificação de potenciais pacientes (casos novos) com câncer de mama segundo CID-10 e indicação de primeira vez para tratamento quimioterápico. Após a consulta com o oncologista clínico, assim que o paciente foi encaminhado para o início do tratamento, abordamos o mesmo para convidá-lo a participar da pesquisa, levando-se em conta os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos.

Neste primeiro momento, que coincide com o primeiro ciclo do tratamento, foi

apresentado os objetivos da pesquisa e coletada a assinatura do TCLE do paciente que desejou participar do estudo; em seguida, aplicamos os instrumentos “Questionário Sociodemográfico e Clínico”, o EQ-5D-3L™, o *Nutritional Risk Screening* (NRS-2002) e questionário dietético. Foi realizada a aferição de glicemia capilar e avaliação antropométrica. Uma amostra de sangue do paciente também foi coletada pelo laboratório para análise do PCR do paciente. Foi realizada análise de aspectos inflamatórios, como Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) e Razão Plaquetas – Linfócitos (RPL) do sangue do paciente, por meio da avaliação do hemograma, que já é rotina do ambulatório de quimioterapia e foi acessado pelo prontuário das pacientes. No terceiro ciclo de quimioterapia foram aplicados os mesmos instrumentos e mesmas avaliações do primeiro momento de coleta descrito acima.

A realização da avaliação antropométrica, coleta da glicemia capilar e aplicação dos instrumentos de coleta de dados foram realizadas pelos pesquisadores principais desse projeto e pela equipe de estudantes membros dos Grupos de Estudos e Pesquisa em Oncologia (GEPONC/CNPq/UFES) – que tem como líder o coordenador desse projeto. Os estudantes, membros do GEPONC foram devidamente capacitados/treinados e tiveram a supervisão dos docentes pesquisadores deste estudo. A **Figura 3** apresenta o esquema para coleta de dados.

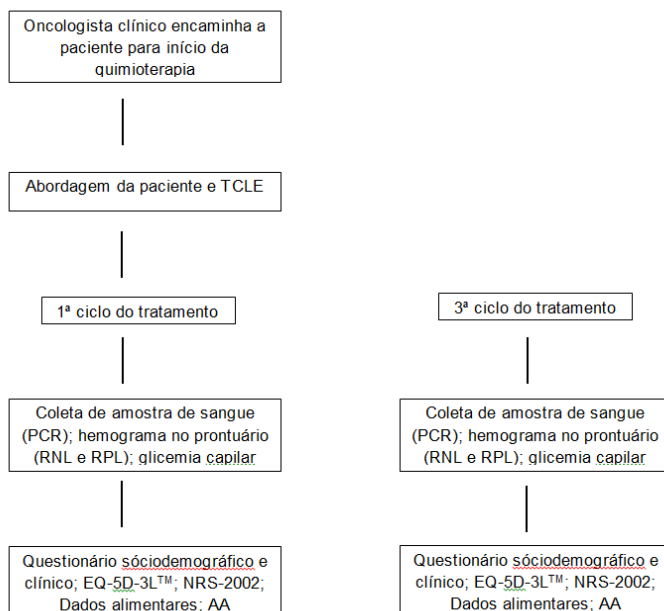


Figura 3 - Fluxograma da coleta de dados.

Abreviações: TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; PCR: Proteína C Reativa; RNL: Razão Neutrófilo-Linfócito; RPL: Razão Plaqueta-Linfócito; EQ-5D-3L™: EuroQol 5 dimensions and 3 levels; NRS-2002: Nutritional Risk Screening e AA: Avaliação Antropométrica; .

## 4.4 VARIÁVEIS

### 4.4.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas

Um questionário sociodemográfico e clínico elaborado pelos pesquisadores principais foi aplicado de modo a obter os dados do *baseline* dos pacientes elegíveis baseando-se na Ficha do Registro Hospitalar de Câncer do referido Hospital (APÊNDICE A). Os dados deste questionário incluíram: idade, estado civil, educação, ocupação, origem étnica, fatores de risco para câncer (alcoolismo, tabagismo), história familiar de câncer, data do diagnóstico da neoplasia, tipo e estadiamento tumoral, protocolo de tratamento quimioterápico, doenças pré-existentes; história progressiva e exame físico específico (avaliação cardiovascular, pulmonar e pele/tecidos).

### 4.4.2 Qualidade de vida

O EQ-5D é um instrumento genérico de medição da QV relacionada com a saúde (QVRS) que permite gerar um índice representativo do valor do estado de saúde de um indivíduo. Desenvolvido pelo grupo EuroQoL a partir de 1987 e tornado público desde 1990 (Euroqol Group, 1990), é baseado num sistema de classificação que descreve a saúde em cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada uma destas dimensões tem três níveis de gravidade associados, correspondendo a sem problemas (nível 1), alguns problemas (nível 2) e problemas extremos (nível 3) vividos ou sentidos pelo indivíduo. Assim sendo, este sistema permite descrever um total de  $3^5 = 243$  estados de saúde distintos (Euroqol Group, 1990).

O EQ-5D™ fornece uma descrição simples e um valor de índice único para os possíveis estados de saúde. O questionário possui duas versões que variam entre si pelo número de opções para gradação de gravidade de cada dimensão: o EQ-5D-5L e o EQ-5D-3L. O questionário é composto por um sistema descritivo e uma escala analógica visual. Parâmetros de diversas nacionalidades para os estados de saúde foram valorados, permitindo ajustes em termos de preferências de cada população, inclusive para a população brasileira (Ferreira *et al.*, 2014). Já a escala visual analógica registra a autopercepção de saúde do entrevistado em uma escala na qual

suas extremidades são exibidas como "melhor estado de saúde imaginável" e "pior estado de saúde imaginável" (APÊNDICE C).

O câncer é uma das aplicações de doenças específicas mais frequentes do EQ-5D™, e tem a vantagem da fácil aplicação e compreensão, além da possibilidade de aplicação via telefone (Euroqol Group, 1990; Ferreira *et al.*, 2014; Normílio-Silva *et al.*, 2016). Estudos prévios demonstraram boa confiabilidade do EQ-5D-3L™ (EuroQol 5 dimensões e 3 níveis) com base nas informações reportadas. Em adição, a versão portuguesa validada do EQ-5D apresentou boa aceitabilidade, confiabilidade e validade na medição do estado de saúde (Badia *et al.*, 2001; Hildon *et al.*, 2012; Normilio-Silva *et al.*, 2016).

#### 4.4.3 Estado nutricional e dados alimentares

Para a avaliação do estado nutricional foram utilizados métodos subjetivos e objetivos. O método subjetivo foi o *Nutritional Risk Screening* (NRS-2002). E os métodos objetivos foram peso, estatura, IMC (kg/m<sup>2</sup>), prega cutânea tricipital (mm), perímetro do braço (cm), perímetro da panturrilha (cm) e circunferência da cintura.

**a) Instrumento de triagem:** Utilizamos o instrumento NRS-2002 que visa detectar o risco nutricional. O NRS-2002 foi desenvolvido por Kondrup e colaboradores (2003) e é certificado pela *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ESPEN) (Kondrup *et al.*, 2003). A primeira etapa é composta por quatro questões, relacionadas ao IMC < 20,5kg / m<sup>2</sup>; perda de peso nos últimos três meses; redução da ingestão alimentar na semana anterior e presença de doença grave. Já a segunda etapa consiste na quantificação de cada critério de acordo com o estado nutricional e gravidade da doença, e para pacientes com idade ≥ 70 anos acrescentava-se um ponto à pontuação. Um escore total <3 foi classificado como sem risco nutricional e um escore total ≥ 3 é classificado como com risco nutricional.

**b) Dados alimentares:** As informações obtidas através do questionário dos dados alimentares foram categorizadas da seguinte forma: mudança da consistência dos alimentos ingeridos, redução da alimentação, locais de compra de frutas, verduras e hortaliças, consumo de alimentos orgânicos, qualidade da alimentação, qual tipo e

quantidade de café consumido, consumo e temperatura de chá, peso autorreferido atual e há 2 anos.

**c) Avaliação antropométrica:** As medidas de avaliação antropométrica foram realizadas em todos os participantes antes da sessão do tratamento quimioterápico. Foram coletados peso (Kg), estatura (cm), prega cutânea tricipital (mm), perímetro do braço (cm), perímetro da panturrilha (cm) e circunferência da cintura (cm), sendo que todas as aferições foram realizadas três vezes e obtida a média aritmética das mesmas.

- **Peso:** Os indivíduos foram pesados em balanças portáteis, com capacidade para 150 Kg e precisão de 0,1 Kg. Os participantes subiram na balança descalços, em posição ereta, com o mínimo de roupas possível e após esvaziarem a bexiga. Antes do início da coleta, as balanças foram aferidas pelo Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO).
- **Estatura:** Os participantes foram medidos descalços em estadiômetro portátil com precisão de 1 mm. Os indivíduos foram orientados a permanecer de pé na posição ereta, braços estendidos ao longo do corpo e olhar fixo em um ponto do horizonte.
- **Prega cutânea tricipital (PCT):** A PCT foi medida na face posterior do braço, no mesmo ponto médio utilizado para o perímetro do braço, com os braços relaxados e estendidos ao longo do corpo. Foi separada levemente a dobra, despreendendo-a do tecido muscular e em seguida aplicado o adipômetro da marca Lange 1 cm acima do ponto médio marcado (Lohman, T; Roche, A; Martorell, 1988).
- **Perímetro do braço (PB):** A medida foi realizada com fita métrica inextensível de 1 cm de largura em dupla medição. Para a tomada do perímetro do braço determinou-se primeiro o ponto médio do braço direito do participante. Para a obtenção da medida foi feito o contorno do braço com a fita flexível no ponto marcado de forma ajustada, a leitura foi realizada no centímetro mais próximo.
- **Perímetro da panturrilha (PP):** A medida foi realizada com a fita inelástica posicionada horizontalmente em volta da panturrilha na circunferência máxima

(Lohman, T; Roche, A; Martorell, 1988) no mesmo lado onde foram aferidas as demais medidas antropométricas.

- Circunferência da cintura (CC): a medida foi realizada com a fita inelástica e posicionada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.

A partir dos dados antropométricos coletados, foi realizada a classificação do estado nutricional:

- Índice de massa corporal (IMC): O Índice de Massa Corpórea foi definido a partir dos dados de peso (Kg) e altura (m), através da fórmula:  $IMC = \text{Peso}/\text{Altura}^2$ . Foram utilizados os seguintes pontos de corte para a classificação dos indivíduos quanto ao IMC (Kg/m<sup>2</sup>): baixo peso (IMC <18); normal  $\geq 18,5$  e < 25; pré-obesidade  $\geq 25$  e < 30; obesidade  $\geq 30$ . Os tipos de Obesidade grau I, grau II e grau III foram agrupados na classificação de obesidade para tornar o grupo mais representativo (WHO, 2000).

- Adequação da prega cutânea tricipital: Esta medida foi realizada a partir dos valores da PCT do indivíduo e da PCT no percentil 50, segundo a fórmula  $PCT \text{ obtida (mm)} / PCT \text{ percentil } 50 \times 100$ . Assim como para adequação de PB, classificação: porcentagem < 70% indica desnutrição grave, de 70 a 80% desnutrição moderada, 80 a 90% desnutrição leve, 90 a 110% eutrofia, 110 a 120% sobrepeso e >120% obesidade (Blackburn; Thornton, 1979).

- Área muscular do braço corrigida (AMBc): esta medida foi obtida a partir dos valores de circunferência do braço (CB) e da prega cutânea tricipital (PCT), sendo para homens:  $AMBc \text{ (cm}^2\text{)} = [CB \text{ (cm)} - \pi \times PCT \text{ (mm)} \div 10]^2 - 10 / 4 \pi$ ; e para mulheres  $AMBc \text{ (cm}^2\text{)} = [CB \text{ (cm)} - \pi \times PCT \text{ (mm)} \div 10]^2 - 6,5 / 4 \pi$ . Para a classificação dos valores observados para circunferências e área muscular do braço foram utilizadas as tabelas de Frisancho, distribuídas em percentis. Valores acima do percentil 90 relacionam-se com risco à saúde e valores abaixo do percentil 5 relacionam-se ao aumento no risco de desnutrição (Frisancho, 1990).

Elevação do perímetro da panturrilha (PP): Valores abaixo de 31 cm foram indicativos de redução de massa muscular (WHO, 1995).

#### 4.4.4 Marcadores Inflamatórios

Dentre os biomarcadores inflamatórios considerados no estudo, pode-se citar a Proteína C reativa (PCR), uma proteína que se encontra elevada em estados inflamatórios sistêmicos, como nos casos de cânceres (Gupta *et al.*, 2021; Kim; Kim; Moon, 2023).

Os valores de referência para a PCR foram de 0,5mg/dl, sendo que valores abaixo desse parâmetro são considerados com baixo estado inflamatório, mas valores acima ou igual a 0,5mg/dl foram avaliados como elevado processo inflamatório e por isso pior prognóstico do câncer de mama (Calixto-Lima; Dok-Nascimento; Reis, 2012; Martins, 2013).

Utilizamos também a Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL) e a Razão Plaquetas/Linfócitos (RPL) os quais têm sido empregadas como indicadores sistemáticos de inflamação, fornecendo resultados promissores na previsão de inflamação e prognóstico do câncer, especialmente o câncer de mama (Mathur; Kurbanova; Qayyum, 2019; Wu *et al.*, 2019; Zhang, Miao *et al.*, 2017; Zhu, Yanyun *et al.*, 2017).

A RNL é definida pelo número absoluto de neutrófilos dividido pelo número absoluto de linfócitos, obtida pela equação:  $RNL = \frac{\text{neutrófilos (células mm}^3\text{)}}{\text{linfócitos (células mm}^3\text{)}}$  e classificada como alta quando  $\geq 3,0$  e baixa se  $< 3,0$  (WU *et al.*, 2019). A RPL será obtida dividindo os valores absolutos do número de plaquetas pelo número de linfócitos. Para este estudo a RPL foi classificada com alta quando  $>200$  indica uma baixa atividade antitumoral e prognóstico ruim (Mathur; Kurbanova; Qayyum, 2019; Zhang, Miao *et al.*, 2017; Zhu, Yanyun *et al.*, 2017). Os hemogramas já são utilizados pela rotina no referido setor de Oncologia no referido hospital.

#### 4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Inicialmente testamos a normalidade dos dados por meio do teste Shapiro-Wilk (Daniel; Cross, 2013). As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas, enquanto variáveis numéricas foram descritas usando medidas de tendência central e dispersão. Para testar se houve diferença

entre o primeiro e terceiro ciclo quimioterápicos, utilizou-se os testes de Wilcoxon (Bauer, 1972), Qui quadrado de McNemar (Agresti, 1990) e Friedman (Hollander, M; Wolfe, 1973), a depender do tipo das variáveis se seguiam ou não a distribuição gaussiana. As associações entre variáveis categóricas foram examinadas usando o teste Exato de Fisher (Daniel; Cross, 2013). Todas as análises foram realizadas utilizando o software estatístico R (versão 4.2.2) e o software RStudio (versão 2023.03.1). Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando  $p \leq 0.05$ .

## 5. RESULTADOS

### 5.1 ARTIGO 1

#### Nutritional status of women with non-metastatic breast cancer receiving outpatient chemotherapy

Submetido para: *Nutrition* (QUALIS A1, JCR 2022: 4.4)

Júlia Anhoque Cavalcanti Marcarini<sup>a</sup>, Wesley Rocha Grippa<sup>b</sup>, Luiz Claudio Barreto Silva Neto<sup>a</sup>, Olívia Perim Galvão Podestá<sup>c</sup>, Andressa Bolsoni-Lopes<sup>a</sup>, Karolini Zuqui Nunes<sup>a</sup> Luís Carlos Lopes-Júnior<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>Graduate Program in Nutrition and Health at the Federal University of Espírito Santo (UFES). Vitória, ES, Brazil.

<sup>b</sup>Graduate Program in Public Health at the Federal University of Espírito Santo (UFES). Vitória, ES, Brazil.

<sup>c</sup>Universidade Multivix. Vitória, ES, Brazil.

**Corresponding author:** Prof. Dr. Luís Carlos Lopes-Júnior. Adjunct Professor. Graduate Program in Nutrition and Health at the Federal University of Espírito Santo (UFES). Vitória, ES, Brazil. Address: Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe, Zip Code: 29.043-900, Vitória, ES, Brazil. E-mail: [[lopesjr.lc@gmail.com](mailto:lopesjr.lc@gmail.com)], Phone: +55(27)99242-1344. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2424-6510>

**Funding:** This research received funding by the Espírito Santo Research and Innovation Support Foundation (FAPES). Notice FAPES N° 03/2021 – UNIVERSAL. Process Number: 2021-5BDLS

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Data availability statement:** Data are available upon reasonable request.

#### ABSTRACT

**Objectives:** During chemotherapy, the nutritional status of women with breast cancer often changes. Some women may lose weight due to the nutritional effects of chemotherapy, while others may experience weight gain. The aim of this study was to evaluate and compare the nutritional status of women with stage I-III breast cancer in the first and third cycles of outpatient chemotherapy and to identify factors associated with it.

**Methods:** The prospective longitudinal study was conducted at a Reference Hospital for Cancer Care in Brazil and included women aged  $\geq 18$  years diagnosed with stage I-III breast cancer receiving outpatient chemotherapy. Assessments were performed during the 1st and 3rd cycles of chemotherapy, including anthropometric measurements, sociodemographic data, clinical information, and quality of life. Nutritional risk was assessed using the NRS-2002.

**Results:** Overweight was predominant in both chemotherapy cycles. Approximately 6.67% and 10% of patients were at nutritional risk in the 1st and 3rd chemotherapy cycles, respectively. Anxiety/depression was prevalent in the 1st chemotherapy cycle and was significantly associated with nutritional risk ( $p=0.002$ ). The variables age in cycle 3 and pain/discomfort in cycle 1 ( $p=0.049$  and  $p=0.043$ , respectively) showed a significant association with nutritional risk.

**Conclusions:** This study highlights the complex interaction between nutritional status, neuropsychological symptoms, and sociodemographic characteristics in breast cancer patients during chemotherapy, and underscores the need for personalized interventions to improve oncological care.

**Keywords:** Nutritional status, Breast neoplasms, Chemotherapy, Risk factors, Oncology.

## Introduction

According to the World Health Organization (WHO), cancer is the second leading cause of death worldwide, accounting for approximately 10 million deaths, or one in six deaths in 2020 [1]. Among the most common types of cancer, breast cancer accounted for 2.26 million cases in the same year [1,2]. In Brazil, an estimated 73,610 new cases of breast cancer are expected in 2023, representing a 30% increase in this type of neoplasm in the country compared to other primary tumor types [3].

The most established risk factors for the development of breast cancer include obesity, aging, early menarche, late menopause, nulliparity or advanced maternal age at first birth, prolonged use of oral contraceptives, family history of breast cancer, high breast tissue density, sedentary lifestyle, alcohol consumption, and exposure to ionizing radiation [4-8].

In addition to the biological effects, breast cancer carries a profound symbolic and emotional burden, stemming from the suffering it causes and the potential disruptions it introduces into the patients' physical and social lives, ultimately influencing the overall quality of life [8-10].

Among the various physical changes experienced by women, the impact on nutritional status is noteworthy. For some women, breast cancer treatment may result in weight loss due to chemotherapy-induced gastrointestinal symptoms. However, a significant proportion experience the opposite effect, with an increase in body fat and a weight gain of 1 to 5 kg during chemotherapy [8,11,12]. This phenomenon is more prevalent in premenopausal women and has been associated with an increase in body fat and a decrease in lean tissue [13,14].

An analysis of the Global Burden of Cancer (GBD) results showed that among 82 environmental, occupational, behavioral, and metabolic risk factors, elevated body mass index (Body Mass Index [BMI]  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ranked third as a risk factor for cancer-related mortality worldwide, after tobacco and alcohol use. It has been estimated that 4.6% of cancer-related deaths in 2019 could be attributed to high BMI [15].

The weight gain observed in patients during chemotherapy can be attributed to several factors, including the use of antineoplastic agents and glucocorticoids, which influence water retention, increased food consumption, and body fat accumulation. Another important factor is the reduction in basal metabolic rate as these patients become more sedentary and engage in fewer routine daily activities [11,16]. According to Adam et al (2023), this excess weight gain can have negative consequences for these patients, such as

increased treatment toxicity, reduced functional capacity, and decreased muscle strength and mobility [17].

Given the various nutritional challenges faced by women with breast cancer during chemotherapy, the objective of this study was to evaluate and compare the nutritional status of women with stage I, II, and III breast cancer in the first and third cycles of outpatient chemotherapy and to identify associated factors.

## **Material and methods**

### *Study design*

This longitudinal observational study was conducted at a renowned cancer treatment center, Santa Rita de Cássia Hospital (HSRC), located in Vitória, the capital of Espírito Santo State in the southeastern region of Brazil.

The study used a non-probabilistic convenience sampling approach with consecutive recruitment over a pre-determined 15-month data collection period set by the investigators.

### *Ethical aspects*

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Antônio Cassiano Moraes University Hospital under approval no. 5.310.994 on March 24, 2022. All eligible patients who willingly agreed to participate in the study provided informed consent by signing an informed consent form.

### *Eligibility*

The study included women aged 18 years or older, diagnosed with stage I, II, or III breast cancer, classified according to the International Classification of Diseases (ICD-10) as C50 (malignant neoplasm of the breast), and receiving outpatient chemotherapy, with a focus on new cases only. Patients with a history of prior cancer treatment (chemotherapy and radiotherapy), those receiving concurrent radiotherapy, and those receiving only palliative care were excluded from the sample.

### *Data collection*

Data were collected between April 2022 and June 2023. Data were collected during the first and third cycles of chemotherapy, with a protocol of a 21-day interval between each treatment cycle. During the first cycle of chemotherapy, a questionnaire was administered to collect sociodemographic and clinical information about the patients. Anthropometric assessments, capillary blood glucose measurements, and administration of tools including the Nutritional Risk Screening (NRS-2002), EQ-5D-3L™, and a dietary assessment questionnaire, were performed at both time points.

### *Measures*

#### *Sociodemographic and clinical questionnaire*

A sociodemographic and clinical questionnaire developed for the study was used during the first cycle of chemotherapy. It included the following variables: age, marital status, education, occupation, self-reported skin color, risk factors for cancer, family history of cancer, date of cancer diagnosis, tumor type and staging, chemotherapy treatment protocol, pre-existing medical conditions, past medical history, and specific physical examination measures.

#### *Nutritional status*

The anthropometric assessment included measurements of weight, height, BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), triceps skinfold (TSF) thickness (mm), arm circumference (AC) (cm), calf circumference (CC) (cm), and waist circumference (WC) (cm). These measurements were repeated three times to obtain the arithmetic mean. The classification of the measurements was performed based on BMI [18], adequacy of TSF [19], corrected arm muscle area (CAMA) [20], calf circumference [18], and waist circumference [21].

The NRS-2002 instrument was used to assess nutritional risk. This instrument, developed by Kondrup et al. [22] and endorsed by the European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN), consists of two parts. The first part includes four questions related to  $\text{BMI} < 20.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ , weight loss in the last three months, reduced food intake in the last week, and presence of severe illness. The second part quantifies each criterion based on nutritional status and disease severity, with an additional point added to the score for patients

aged  $\geq 70$  years. A total score  $<3$  is classified as no nutritional risk, while a total score  $\geq 3$  is classified as nutritional risk.

### *Dietary data*

The dietary assessment consisted of questions about changes in the consistency of foods consumed, reductions in the quantity of foods consumed, places where fruits, vegetables, and greens were bought, consumption of organic foods, diet quality, type and quantity of coffee consumed, tea consumption and temperature, self-reported current weight and weight from 2 years ago.

### *Quality of life*

The EQ-5D-3L is a generic instrument for measuring health-related quality of life. Developed by the EuroQoL Group since 1987 and published since 1990 [23], it is based on a classification system that describes health in five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. Each of these dimensions has three associated levels of severity, corresponding to no problems (level 1), some problems (level 2), and severe problems (level 3) experienced or perceived by the individual. This system enables the description of a total of 243 distinct health states, derived from the combination of its five dimensions, each with three levels of severity [23]. The questionnaire consists of a descriptive system and a visual analog scale. Health state parameters have been evaluated from different nationalities, allowing for adjustments based on the preferences of each population, including the Brazilian population [24]. The visual analog scale records the respondent's self-perceived health on a scale with endpoints expressed as "best imaginable health" and "worst imaginable health".

Cancer is one of the most common specific disease applications of the EQ-5D™, offering the advantage of ease of administration and comprehension, as well as the possibility of telephone administration [23-25]. Previous studies have demonstrated good reliability of the EQ-5D-3L™ (EuroQol 5 dimensions and 3 levels) based on reported information [25-27]. In addition, the validated Portuguese version of the EQ-5D has shown good acceptability, reliability, and validity in measuring health status [24].

### *Statistical analysis*

Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies, while numerical variables were described using measures of central tendency and dispersion. Wilcoxon, McNemar's chi-squared, and Friedman's tests were used to test for differences between the first and third chemotherapy cycles, depending on whether the variables followed a normal distribution [28]. Associations between categorical variables were examined using Fisher's exact test [28]. All analyses were performed with the statistical software R (version 4.2.2) and RStudio (version 2023.03.1). Results were deemed statistically significant at the  $p \leq 0.05$  level.

## Results

Table 1 shows the sociodemographic and clinical characteristics of the sample. The mean age was 54.77 years (SD=11.02), with the predominant age group being 50 to 64 years (43.33%). Both white and brown ethnicities were equally represented (43.33%).

Regarding the source of income, 86.67% of the sample has a monthly income equivalent to a minimum wage. More than half of the sample (60%) has completed primary education, and 40% are employed in various occupations. Fifty percent of the women are married and have two or more children (76.67%). Regarding lifestyle habits, 10% of the sample reported tobacco use and 20% reported alcohol use. Regarding the clinical history of the disease, 60% of the women reported a delay of more than 60 days between the diagnosis of the disease and the start of chemotherapy. The predominant histologic type of tumor was invasive carcinoma (53.33%) with stage II grade (53.33%), and the most common TNM was T2N0M0 (33.33%), followed by T3N1M0 (30%).

The percentage of women with systemic arterial hypertension was 53.33%, while 13.33% had diabetes mellitus and 10% had dyslipidemia. In the 1st cycle of chemotherapy, the mean capillary blood glucose level of the participants was 144.3 mg/dl (SD=64.45), and in the 3rd cycle they had a mean capillary blood glucose level of 142.17 mg/dl (SD=65.85); however, there was no statistically significant difference in the means between the cycles.

**Table 1** - Sociodemographic and clinical characteristics of women with non-metastatic breast cancer undergoing outpatient chemotherapy. Vitória, ES, 2023 (N=30).

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Age (in years)</b>		
Average (SD)	54.77 (11.02)	-
Median	54.50	-
<b>Age range</b>		
< 50 years	11	36.67
50-64 years old	13	43.33
≥ 65 years	6	20.00
<b>Self-reported skin color</b>		
White	13	43.33
Black	2	6.67
Brown	13	43.33
Yellow	2	6.67
<b>Income</b>		
1 minimum wage	26	86.67
No information	4	13.33
<b>Education</b>		
No education	5	16.67
Primary education	18	60.00
High school	4	13.33
College education	3	10.00
<b>Occupation</b>		
No occupation	8	26.67
Housekeeper	4	13.33
Hairdresser	2	6.67
Self-employed	2	6.67
Administrative assistant	2	6.67
Other	12	40.00
<b>Marital status</b>		
Single	4	13.33
Married	15	50.00
Widow	6	20.00
Divorced	3	10.00
In a civil union	2	6.67
<b>Children</b>		
None	4	13.33
1	3	10.00
≥ 2	23	76.67
<b>Smoker</b>		
No	27	90.00
Yes	3	10.00
<b>Drinker</b>		
No	24	80.00
Yes	6	20.00
<b>Time from diagnosis to start of treatment (in days)</b>		
Average (SD)	98.21 (103.62)	-
Median	80.50	-
<b>Histological type</b>		
Invasive carcinoma	16	53.34
Ductal in situ	8	26.66
Lobular in situ	6	20.00
<b>TNM</b>		
T1N0M0	2	6.67
T1N1M0	3	10.00
T1N2M0	1	3.33
T2N0M0	10	33.33
T2N1M0	5	16.67

<b>Staging</b>	T3N1M0	9	30.00
	I	5	16.67
	II	16	53.33
	III	9	30.00
<b>Systemic Arterial Hypertension</b>			
	No	14	46.67
	Yes	16	53.33
<b>Diabetes Mellitus</b>			
	No	26	86.67
	Yes	4	13.33
<b>Dyslipidemia</b>			
	No	27	90.00
	Yes	3	10.00

Table 2 shows the anthropometric characteristics in the first and third cycles of chemotherapy. There was no statistical difference between the values obtained for weight, BMI, WC, AC, CAMA and CC between the first and third cycles of chemotherapy. However, there was a difference between the two time points for TSF thickness ( $p=0.05$ ). Regarding this measure, there was a decrease in the number of patients with moderate malnutrition from the first to the third cycle of chemotherapy (10% to 3.33%), an increase in cases of eutrophy (13.33% to 20%), and an increase in obesity (60% to 66.7%).

It is important to note the prevalence of overweight and obesity in the sample, in both cycles of chemotherapy, according to BMI and WC. Based on CAMA measurements, which gauge the presence or absence of muscle mass, it became apparent that approximately half of the sample exhibited an adequate level of muscle mass, whereas slightly less than half showed a mild deficiency in this regard.

**Table 2** - Anthropometric characteristics of women with non-metastatic breast cancer in the first and third cycle of outpatient chemotherapy. Vitória, ES, 2023 (N=30)

Variable	1st cycle		3rd cycle		p-value*
	N	%	N	%	
<b>Weight (in kg)</b>					
Average (SD)	74.57 (16.59)	-	74.90 (16.24)	-	0.292
Median	74.05	-	72.65	-	
<b>BMI (in kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Average (SD)	28.96 (5.90)	-	29.08 (5.71)	-	0.286
Median	27.52	-	27.98	-	
<b>BMI</b>					
Eutrophic	10	33.33	9	30.00	-
Overweight	9	30.00	11	36.67	
Obese	11	36.67	10	33.33	
<b>Waist Circumference (WC) (in cm)</b>					
Average (SD)	89.78 (12.42)	-	90.27	-	0.374

Median	87.50	-	(12.26)	90.17	-	
<b>Waist Circumference</b>						
Normal	7	23.33	7	23.33		
Moderate risk	8	26.67	4	13.33		-
High risk	15	50.00	19	63.33		
<b>Calculated TSF</b>						
Average (SD)	139.90 (46.60)	-	149.00 (49.09)	-		<b>0.05</b>
Median	135.50	-	152.00	-		
<b>TSF</b>						
Severe malnutrition	0	0.00	0	0.00		
Moderate malnutrition	3	10.00	1	3.33		
Mild malnutrition	2	6.67	2	6.67		-
Eutrophy	4	13.33	6	20.00		
Overweight	3	10.00	1	3.33		
Obesity	18	60.00	20	66.67		
<b>Calculated AC</b>						
Average (SD)	102.93 (16.09)	-	102.07 (12.94)	-		0.524
Median	101.00	-	100.00	-		
<b>AC</b>						
Severe malnutrition	0	0.00	0	0.00		
Moderate malnutrition	1	3.33	0	0.00		
Mild malnutrition	6	20.00	8	26.67		-
Eutrophy	15	50.00	14	46.67		
Overweight	4	13.33	5	16.67		
Obesity	4	13.33	3	10.00		
<b>Calculated CAMA</b>						
Average (SD)	26.82 (14.67)	-	23.30 (7.77)	-		0.130
Median	24.00	-	23.05	-		
<b>CAMA</b>						
Muscle mass deficit	13	43.33	14	46.67		-
Adequate muscle mass	15	50.00	16	53.33		
Excess muscle mass	2	6.67	0	0.00		
<b>Calf Circumference (in cm)</b>						
Average (SD)	37.16 (4.42)	-	37.17 (3.31)	-		0.801
Median	36.84	-	37.25	-		
<b>Calf Classification</b>						
Eutrophy	29	96.67	29	96.67		-
Malnutrition	1	3.33	1	3.33		
* <b>Wilcoxon test.</b> BMI: Body mass index. TSF: Triceps skinfold. AC: Arm circumference. CAMA: Corrected arm muscle area.						

Table 3 shows the data collected during the first and third cycles of chemotherapy in relation to the NRS-2002 scale. The entire sample (100%) did not have a BMI below 20.5 kg/m<sup>2</sup> and were not classified as severely ill. Across both chemotherapy cycles, 70% of participants did not experience weight loss in the previous three months, and the majority did not report a reduction in food intake, even when comparing the first and third chemotherapy cycles. Only one patient was classified as severely ill in both cycles, while 6.67% and 10% of

patients in the first and third chemotherapy cycles, respectively, were classified as nutritionally at risk.

**Table 3** - Nutritional evaluation according to the nutritional risk screening of women with non-metastatic breast cancer, in the first and third cycle of outpatient chemotherapy. Vitória, ES, 2023 (N=30)

Variable	1st cycle		3rd cycle		p-value
	N	%	N	%	
<b>NRS</b>					
<b>BMI &lt; 20.5kg/m<sup>2</sup></b>					
Yes	0	0.00	0	0.00	-
No	30	100.00	30	100.00	
<b>The patient has lost weight in the last 3 months</b>					
Yes	9	30.00	9	30.00	-
No	21	70.00	21	70.00	
<b>The patient had her intake reduced</b>					
Yes	4	13.33	3	10.00	1,000*
No	26	86.67	27	90.00	
<b>The patient is seriously ill</b>					
Yes	0	0.00	0	00.00	-
No	30	100.00	30	100.00	
<b>Nutritional status</b>					
Normal	24	80.00	21	70.00	0.414 **
Mild malnutrition	5	16.67	7	23.33	
Moderate malnutrition	0	0.00	0	0.00	
Severe malnutrition	1	3.33	2	6.67	
<b>Disease score/severity</b>					
Absence	29	96.67	29	96.67	-
Mild	1	3.33	1	3.33	
<b>NRS Total Score</b>					
No nutritional risk	28	93.33	27	90.00	1,000*
Nutritional risk	2	6.67	3	10.00	

\* McNemar's Chi-square test. \* Friedman test. NRS: Nutritional risk screening. BMI: Body mass index.

Table 4 shows the patients' quality of life scores in both chemotherapy cycles. In both cycles, most patients had no problems with mobility, personal care, or activities of daily living. Although there was an increase in complaints of pain and discomfort from the first to the third cycle (23.33%), it wasn't statistically significant. Notably, there was a significant difference in anxiety/depression between cycles ( $p=0.002$ ), with higher levels in the first cycle. The average self-rated health score (0 to 100) remained similar between cycles (76.6 and 75.86), showing no significant difference.

**Table 4** - Quality of life of women with non-metastatic breast cancer in the first and third cycle of outpatient chemotherapy. Vitória, ES, 2023 (N=30)

Variable	1st cycle		3rd cycle		p-value*
	N	%	N	%	
<b>EQ-5D-3L Questionnaire</b>					
<b>D1 - Mobility</b>					
I have no problems in walking about	21	70.00	23	76.67	0.654
I have some problems in walking about	9	30.00	6	20.00	
I am confined to bed	0	0.00	1	3.33	
<b>D2 - Personal Care</b>					
I have no problems with self-care	28	93.33	29	96.67	1,000
I have some problems washing or dressing myself	2	6.67	0	0.00	
I am unable to wash or dress myself	0	0.00	1	3.33	
<b>D3 - Usual Activities</b>					
I have no problems doing my usual activities	24	80.00	21	70.00	0.4054
I have some problems doing my usual activities	5	16.67	8	26.67	
I am unable to do my usual activities	1	3.33	1	3.33	
<b>D4 - Pain/Discomfort</b>					
I have no pain or discomfort	21	70.00	19	63.33	0.796
I have moderate pain or discomfort	7	23.33	11	36.67	
I have extreme pain or discomfort	2	6.67	0	0.00	
<b>D5 - Anxiety/Depression</b>					
I am not anxious or depressed	7	23.33	15	50.00	<b>0.002</b>
I am moderately anxious or depressed	15	50.00	14	46.67	
I am extremely anxious or depressed	8	26.66	1	3.33	
<b>QoL – Score</b>	<b>76.3</b>		<b>75.86</b>		<b>-</b>

\*Friedman test. EQ-5D-3L: EuroQol 5 dimensions and 3 levels.

Table 5 shows the association of nutritional risk with sociodemographic, clinical and quality of life factors. Many of these variables did not show a significant association with nutritional status. However, in the third cycle, age showed an association with higher nutritional risk in patients ( $p=0.049$ ). Another predictor of nutritional risk was pain and discomfort experienced by patients in the first cycle of chemotherapy ( $p=0.043$ ). While not showing significant associations in this sample, variables related to personal care, calf circumference (third cycle), and activities of daily living (first cycle) showed a trend toward significance.

**Table 5** - Association of the nutritional risk scale with sociodemographic and clinical characteristics of women with non-metastatic breast cancer in the first and third cycles of outpatient chemotherapy, Vitória, ES, 2023 (N=30)

Variable	1st cycle			3rd cycle		
	NRS Total Score		p-value*	NRS Total Score		p-value*
	No risk	At Risk		No risk	At Risk	
<b>Age range</b>						
< 50 years	11	0	0.671	10	1	<b>0.049</b>
50-64 years old	12	1		13	0	
≥ 65 years	5	1		4	2	

<b>Self-reported skin color</b>						
White	13	0		11	2	
Black	2	0	0.612	2	0	1,000
Brown	11	2		12	1	
Yellow	1	0		1	0	
No information	1	0		1	0	
<b>Education</b>						
No education	4	1		5	0	
Elementary education	18	0	0.106	17	1	0.192
High school	4	0		3	1	
College education	2	1		2	1	
<b>Marital status</b>						
Single	3	1		4	9	
Married	15	0	0.241	14	1	0.397
Widow	5	1		4	2	
Divorced	3	0		3	0	
In a civil	2	0		2	0	
<b>Time from diagnosis to start of treatment</b>						
Up to 60 days	10	0	0.131	9	1	0.223
More than 60 days	17	1		17	1	
No information	1	1		1	1	
<b>Smoker</b>						
No	25	2	1,000	24	3	1,000
Yes	3	0		3	0	
<b>Drinker</b>						
No	21	2	1,000	21	2	0.105
Yes	6	0		6	0	
No information	1	0		0	1	
<b>TNM</b>						
T1N0M0	2	0		2	0	
T1N1M0	3	0		3	0	
T1N2M0	0	1	0.136	1	0	0.789
T2N0M0	9	1		9	1	
T2N1M0	5	0		5	0	
T3N1M0	9	0		7	2	
<b>Staging</b>						
I	4	1	0.393	5	0	0.409
II	15	1		15	1	
III	1	0		7	2	
<b>Systemic Arterial Hypertension</b>						
No	14	0	0.485	14	0	0.228
Yes	14	2		13	3	
<b>Diabetes Mellitus</b>						
No	25	1	0.253	23	3	1,000
Yes	3	1		4	0	
<b>Dyslipidemia</b>						
No	25	2	1,000	24	3	1,000
Yes	3	0		3	0	
<b>Blood glucose</b>						
Normal	9	1	0.313	7	1	0.238
Pre-Diabetic	6	1		7	2	
Diabetic	13	0		13	0	
<b>BMI</b>						
Eutrophic	8	2	0.186	7	2	0.277
Overweight	9	0		10	1	
Obese	11	0		10	0	
<b>Waist Circumference</b>						
Normal	6	1	0.724	6	1	1,000

Moderate risk	8	0		4	0	
High risk	14	1		17	2	
<b>Calf Classification</b>						
Eutrophy	27	2	1,000	27	2	<b>0.100</b>
Malnutrition	1	0		0	1	
<b>CAMA</b>						
Muscle mass deficit	13	0		13	1	
Adequate muscle mass	13	2	0.552	14	2	1,000
Excess muscle mass	2	0		0	0	
<b>D1 - Mobility</b>						
I have no problems in walking about	20	1		21	2	
I have some problems in walking about	8	1	0.517	6	0	0.105
I am confined to bed	0	0		0	1	
<b>D2 - Personal Care</b>						
I have no problems with self-care	27	1		27	2	
I have some problems washing or dressing myself	1	1	0.131	0	0	<b>0.100</b>
I am unable to wash or dress myself	0	0		0	1	
<b>D3 - Usual Activities</b>						
I have no problems doing my usual activities	23	1		20	1	
I have some problems doing my usual activities	5	0	0.090	6	2	0.259
I am unable to do my usual activities	0	1		1	0	
<b>D4 - Pain/Discomfort</b>						
I have no pain or discomfort	21	0		10	2	
I have moderate pain or discomfort	5	2	<b>0.043</b>	17	1	1,000
I have extreme pain or discomfort	2	0		0	0	
<b>D5 - Anxiety/Depression</b>						
I am not anxious or depressed	7	0		14	1	
I am moderately anxious or depressed	13	2	0.724	12	2	0.638
I am extremely anxious or depressed	8	0		1	0	

\* **Fisher's exact test.** NRS: Nutritional Risk Screening. BMI: Body mass index. CAMA: Corrected arm muscle area.

## Discussion

In this study, the mean age of women with breast cancer was 54.77 years, with the predominant age group being 50 to 64 years. Breast cancer is considered rare before the age of 35, with a progressive increase in incidence, especially after the age of 50 [5,29]. This age is justified by a higher predisposition to the disease due to the presence of greater risk factors such as aging and late menopause. These factors may be exacerbated by a positive family history of breast cancer [4,30].

Regarding the nutritional status of the patients, it was observed that the predominant BMI during the first and third chemotherapy cycles was overweight. Obesity was also evident according to the TSF measurements in the first cycle, with subsequent increases in values for the third cycle.

These findings are consistent with a study [31] that reported a 28.8% prevalence of obesity in breast cancer patients based on BMI. Such findings are also consistent with the existing scientific literature highlighting the association between obesity and an increased risk of developing various types of cancer [32], with breast cancer being one of the most prominent of these associations [33].

The results of the present study are also consistent with another study [34] that indicates that chemotherapy can lead to weight gain in some patients. This is often because the antineoplastic drugs used, in combination with the use of glucocorticoids, can influence water retention and an increase in body fat.

A study by Godinho-Mota and colleagues (2023) of 304 women with breast cancer showed that anthropometric and body composition parameters, such as BMI and CC, change during chemotherapy. The effects vary depending on the type of drug used. Antineoplastics such as cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil, as well as anthracyclines and taxanes, can lead to greater weight gain and visceral adiposity, independent of age, energy food intake, and clinical staging [35].

Another measure that showed changes in our study was WC, which was elevated in the sample patients. However, this measure could be related not only to an increase in body fat in the region, but also to the presence of edema. Therefore, although WC is widely used in population-based studies because of its simplicity and low cost, it may be inaccurate for assessing intra-abdominal adipose tissue as well as subcutaneous fat deposition and visceral adipose tissue, especially when patients have edema in this region, as is the case in breast cancer patients undergoing chemotherapy. In such cases, computed tomography and magnetic resonance imaging would be the most accurate methods [36].

When evaluating the scores obtained by the NRS-2002 scale to check for the presence of nutritional risk, only two individuals (6.67%) were at risk in the first cycle of chemotherapy treatment and 10% of patients in the third cycle. These low levels of nutritional risk indicate that most patients in the sample did not experience problems such as weight loss/malnutrition, BMI below 20.5 kg/m<sup>2</sup>, or reduced food intake in both cycles. These findings are consistent with a study that found that in a sample of 1,033 breast cancer patients, only 148 patients (14.3%) were at nutritional risk according to the NRS-2002 [31].

Although previous studies have reported that symptoms of anxiety and depression are affected by treatment progression, suggesting that chemotherapy has a negative impact on patients' neuropsychological symptoms [4,9,37-40], in this study an improvement in symptoms of anxiety and depression was observed with treatment progression on domain 5 of

the EQ-5D-3L. Despite this difference, these findings align with a study [41] of 152 breast cancer patients, which reported that 38.2% of the sample experienced anxiety and depression symptoms. This highlights the common occurrence of these clinical conditions following a cancer diagnosis, necessitating individual and multidisciplinary interventions for patients.

Besides the anxiety and uncertainty that often accompany a cancer diagnosis, patients may also develop anxiety and depression during long-term treatment, particularly due to the fear of cancer recurrence. Additionally, it's noteworthy that some patients, when experiencing these emotional symptoms, tend to increase their food intake, potentially leading to weight gain [42].

A prior study showed that postoperative exercise interventions for breast cancer patients may be beneficial in reducing symptoms of anxiety and depression [43].

Regarding the association of sociodemographic variables with nutritional risk, the association found with age in the third cycle of chemotherapy is consistent with several studies that confirm age as a risk factor for the development of breast cancer and, consequently, worse patient prognosis [5-8].

Pain/discomfort was also associated with increased nutritional risk in the first cycle of chemotherapy ( $p=0.043$ ). According to a study [44] that specifically assessed bone pain in cancer patients, approximately 20% of cancer patients experience initial pain symptoms even before the diagnosis of the disease. It is important to note that even without a significant association, symptoms of moderate pain/discomfort increased from the first to the third cycle of chemotherapy.

It is worth noting that despite the lack of association between disease stage and nutritional risk, individuals at nutritional risk according to the NRS-2002 are classified at a more advanced stage, which is consistent with the results of some studies [31,34] that found an association between breast cancer staging and higher nutritional risk.

This study has limitations, including the small sample size and the fact that it was conducted in a single oncology center in Brazil, which may affect the external validity of the findings. To validate the results, it is advisable to conduct future well-designed longitudinal studies with larger and more diverse samples, considering both subjective and objective measures, and performing subgroup analyses based on cancer staging and chemotherapy protocols. On the positive side, this study focused on non-metastatic breast cancer patients, assessed during treatment over two chemotherapy cycles separated by 21 days, and used reliable methods for anthropometric measurements and nutritional status assessment endorsed by organizations such as the European Society for Medical Oncology (ESMO), the European

Society for Clinical Nutrition (ESPEN) [45], and the Global Leadership Initiative in Malnutrition (GLIM) [46].

## Conclusion

It can be concluded that despite our sample containing few non-metastatic breast cancer women with low weight, as the chemotherapy cycles progressed, the majority of patients showed signs of being overweight or obese. Despite the increase in body fat, the deficit in muscle mass was significant in both cycles. Regarding nutritional risk, most of the sample presented a low risk. However, an increased risk (according to the NRS-2002) was associated with age, symptoms of pain/discomfort, and anxiety/depression experienced by patients, especially during the first chemotherapy cycle.

## References

- [1] World Health Organization. Cancer management. Geneva: WHO; 2022. Available in: <https://www.who.int/cancer/en/>
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [3] Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Brasil. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA,2022. [citado em 16 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
- [4] Binotto M, Schwartzmann G. Health-Related Quality of Life of Breast Cancer Patients: Integrative Literature Review. *Rev Bras Cancerol.* 2020; 66(1): e-06405. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.405>
- [5] Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int.* 2022 Apr 18;2022:9605439. doi: 10.1155/2022/9605439.
- [6] Michaels E, Worthington RO, Rusiecki J. Breast Cancer: Risk Assessment, Screening, and Primary Prevention. *Med Clin North Am.* 2023 Mar;107(2):271-284. doi: 10.1016/j.mcna.2022.10.007.
- [7] Altundag K. Association between breast cancer risk factors and tumor subtypes. *J BUON.* 2021 Sep-Oct;26(5):2204-2205.
- [8] Gaudet MM, Deubler E, Diver WR, Puvanesarajah S, Patel AV, Gansler T, Sherman ME, Gapstur SM. Breast cancer risk factors by mode of detection among screened women in the Cancer Prevention Study-II. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Apr;186(3):791-805. doi: 10.1007/s10549-020-06025-2
- [9] Mokhtari-Hessari P, Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. *Health Qual Life Outcomes.* 2020 Oct 12;18(1):338. doi: 10.1186/s12955-020-01591-x.

- [10] Hamer J, McDonald R, Zhang L, Verma S, Leahey A, Ecclestone C, Bedard G, Pulezas N, Bhatia A, Chow R, DeAngelis C, Ellis J, Rakovitch E, Lee J, Chow E. Quality of life (QOL) and symptom burden (SB) in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017 Feb;25(2):409-419. doi: 10.1007/s00520-016-3417-6
- [11] De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*. 3 de julho de 2019;11(7):1514.
- [12] Maumy L, Harrissart G, Dewaele P, Aljaber A, Bonneau C, Rouzier R, Eliès A. Impact of nutrition on breast cancer mortality and risk of recurrence, a review of the evidence. *Bull Cancer*. 2020 Jan;107(1):61-71. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.08.009.
- [13] Monroy Cisneros Karina, Esparza Romero Julián, Genaro Guevara Torres Alfonso, Valencia Mauro E., Méndez Estrada Rosa Olivia, Tortoledo Ortiz Orlando et al. Impacto del tratamiento antineoplásico en el estado nutricional en pacientes con cáncer de mama. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2014 Oct [citado 2023 Ago 27]30( 4 ): 876-882. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112014001100023&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014001100023&lng=es). <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.30.4.7646>.
- [14] Morlino D, Marra M, Cioffi I, Santarpia L, De Placido P, Giuliano M, De Angelis C, Carrano S, Verrazzo A, Buono G, Naccarato M, Di Vincenzo O, Speranza E, De Placido S, Arpino G, Pasanisi F. Prevalence of Sarcopenia in Women with Breast Cancer. *Nutrients*. 2022 Apr 28;14(9):1839. doi: 10.3390/nu14091839.
- [15] GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2022 Aug 20;400(10352):563-591. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01438-6.
- [16] Casari, L.; da Silva, V.L.; Fernandes, O.A.; Goularte, L.M.; Fanka, D.E.; de Oliveira, S.S.; d’Almeida, K.S. Nutritional Status and Gastrointestinal Symptoms in Oncology Patients Receiving Chemotherapy. *Rev. Bras. Cancerol.* 2021; 67(2): e-041036. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2021v67n2.1036>
- [17] Adam R, Haileselassie W, Solomon N, Desalegn Y, Tigeneh W, Suga Y, et al. Nutritional status and quality of life among breast Cancer patients undergoing treatment in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Women's Health*. 2023, 23: 428
- [18] Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
- [19] Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional Assessment of the Hospitalized Patient. *Med Clin North Am*. 1979;63(5):1103–15. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712516316637>
- [20] Frisancho AR. Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Ann Arbor:University of Michigan Press; 1990.
- [21] Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
- [22] Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22(3):321–36.
- [23] EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199–208.
- [24] Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. EQ-5D Portuguese population norms. *Qual Life Res*. 2014 Mar;23(2):425-30. doi: 10.1007/s11136-013-0488-4.
- [25] Normilio-Silva K, de Figueiredo AC, Pedroso-de-Lima AC, Tunes-da-Silva G, Nunes da Silva A, Delgado Dias Levites A, et al. Long-Term Survival, Quality of Life, and Quality-Adjusted Survival in Critically Ill Patients With Cancer. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1327–37.

- [26] Badia X, Diaz-Prieto A, Gorriz MT, Herdman M, Torrado H, Farrero E, et al. Using the EuroQol-5D to measure changes in quality of life 12 months after discharge from an intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2001;27(12):1901–7.
- [27] Hildon Z, Neuburger J, Allwood D, van der Meulen J, Black N. Clinicians' and patients' views of metrics of change derived from patient reported outcome measures (PROMs) for comparing providers' performance of surgery. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:171.
- [28] Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences.* 11th ed. Hoboken: Wiley; 2018. Available in: <https://www.wiley.com/en-us/Biostatistics%3A+A+Foundation+for+Analysis+in+the+Health+Sciences%2C+11th+Edition-p-9781119496571>
- [29] Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 25;13(17):4287. doi: 10.3390/cancers13174287.
- [30] Flória-Santos M, Lopes-Júnior LC, Alvarenga Lde M, Ribeiro MS, Ferraz VE, Nascimento LC, Pereira-da-Silva G. Self-reported cancer family history is a useful tool for identification of individuals at risk of hereditary cancer predisposition syndrome at primary care centers in middle-income settings: a longitudinal study. *Genet Mol Biol.* 2016 Jun 3;39(2):178-83. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2014-0362.
- [31] Wang F, Dong Q, Yu K, Li R rong, Fu J, Guo J yu, et al. Nutrition Risk Screening and Related Factors Analysis of Non-hospitalized Cancer Survivors: A Nationwide Online Survey in China. *Front Nutr.* 2022;9:920714.
- [32] Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(9):56.
- [33] Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, De La Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V. Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. *Front Oncol.* 2019;9:596.
- [34] Silva RJG, Grippa WR, Neto LCBS, Enriquez-Martinez OG, Marcarini JAC, Pessanha RM, Haraguchi FK, Lopes-Júnior LC. Factors Associated with the Nutritional Status of Women with Non-Metastatic Breast Cancer in a Brazilian High Complexity Oncology Center. *Nutrients* 2023, 15. Ahead of print.
- [35] Godinho-Mota JCM, Vaz-Gonçalves L, Dias Custódio ID, Schroeder de Souza J, Mota JF, Gonzalez MC, Rodrigues Vilella P, Anusca Martins K, Paiva Maia YC, Verde SMML, Frenzel AP, Di Pietro PF, Costa Marinho ED, Freitas-Junior R. Impact of Chemotherapy Regimens on Body Composition of Breast Cancer Women: A Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *Nutrients.* 2023 Mar 30;15(7):1689. doi: 10.3390/nu15071689.
- [36] Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F., Ryan D., DeJonge L., de la Bretonne J., et al. Contribuições da gordura corporal total, compartimentos do tecido adiposo subcutâneo abdominal e tecido adiposo visceral para o complicações metabólicas da obesidade. *Metabolismo.* 2001; 50:425–435.
- [37] Vitorino LM, Lopes-Júnior LC, de Oliveira GH, Tenaglia M, Brunheroto A, Cortez PJO, Lucchetti G. Spiritual and religious coping and depression among family caregivers of pediatric cancer patients in Latin America. *Psychooncology.* 2018 Aug;27(8):1900-1907. doi: 10.1002/pon.4739.
- [38] Abrahão CA, Bomfim E, Lopes-Júnior LC, Pereira-da-Silva G. Complementary Therapies as a Strategy to Reduce Stress and Stimulate Immunity of Women With Breast Cancer. *J Evid Based Integr Med.* 2019 Jan-Dec;24:2515690X19834169. doi: 10.1177/2515690X19834169.

- [39] Velasco Yanez RJ, Carvalho Fernandes AF, Miranda Mattos S, Moreira TMM, Moura Barbosa Castro RC, Corpes EF, Lopes-Júnior LC. Palliative care in the treatment of women with breast cancer: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2023 Jun 28;13(6):e068236. doi: 10.1136/bmjopen-2022-068236.
- [40] Lopes-Júnior LC, Ferrarini T, Pires LBC, Rodrigues JG, Salaroli LB, Nunes KZ. Cancer symptom clusters in adult patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis protocol. *PLoS One*. 2022 Sep 6;17(9):e0273411. doi: 10.1371/journal.pone.0273411.
- [41] Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(6). <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1661>
- [42] Zhu J, Niu H, Lu D, Li Y, Ding M. Research on the applicability of an exercise rehabilitation app aiming to improve the mental and physical health of breast cancer patients in the post-operative period. *Front Psychol*. 2023 Jun 30;14:1126284. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1126284.
- [43] Campbell K, Winters-Stone K, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya K, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(11): 2375–2390
- [44] Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6047.
- [45] Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5):2898–913.
- [46] Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):207–17.

## 5.2 ARTIGO 2

**Biomarcadores inflamatórios de mulheres com neoplasia maligna de mama não metastático recebendo quimioterapia ambulatorial**

*Inflammatory biomarkers of women with non-metastatic breast cancer receiving outpatient chemotherapy*

Em fase de submissão para a: *Clinical Nutrition* (Qualis A1)

Júlia Anhoque Cavalcanti Marcarini<sup>a</sup>, Luiz Claudio Barreto Silva Neto<sup>a</sup>; Wesley Rocha Grippa<sup>b</sup>, Karolini Zuqui Nunes<sup>a</sup>, Andressa Bolsoni-Lopes<sup>a</sup>, Luís Carlos Lopes-Júnior<sup>a,b\*</sup>

<sup>a</sup>Graduate Program in Nutrition and Health at the Federal University of Espírito Santo (UFES). Vitória, ES, Brazil.

<sup>b</sup>Graduate Program in Public Health at the Federal University of Espírito Santo (UFES). Vitória, ES, Brazil.

**Corresponding author:** Prof. Dr. Luís Carlos Lopes-Júnior. Adjunct Professor. Graduate Program in Nutrition and Health at the Federal University of Espírito Santo (UFES). Vitória, ES, Brazil. Address: Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe, Zip Code: 29.043-900, Vitória, ES, Brazil. E-mail: [[lopesjr.lc@gmail.com](mailto:lopesjr.lc@gmail.com)], Phone: +55(27)99242-1344. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2424-6510>

**RESUMO**

A proteína C reativa (PCR), a Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) e a Razão Plaqueta-Linfócito (RPL) têm sido utilizadas para avaliação prognóstica. Aqui nós objetivamos, analisar a associação entre biomarcadores inflamatórios (Proteína C reativa e Razão Neutrófilo/Linfócito e Razão Plaquetas/Linfócitos) e variáveis sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de qualidade de vida de mulheres com neoplasia mamária em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia ambulatorial. Este é um estudo longitudinal prospectivo conduzido em um hospital de referência em tratamento oncológico no Brasil com mulheres  $\geq 18$  anos, diagnosticadas com câncer de mama em estágios I-III recebendo quimioterapia ambulatorial. As avaliações incluíram medidas antropométricas, dados sociodemográficos, clínicos e de qualidade de vida. A PCR esteve elevada já no primeiro ciclo de quimioterapia, mantendo-se da mesma forma no terceiro ciclo do tratamento. Já a RNL e RPL apresentaram médias abaixo da recomendação, porém se elevaram ao longo do tratamento quimioterápico. Variáveis como cor autorreferida, circunferência da cintura (CC), Índice de Massa Corporal (IMC), prega cutânea tricípital (PCT) e área de perímetro do braço (APB) mostraram associação com a PCR. A RNL foi associada ao estado civil, estadiamento, TNM, diabetes e área muscular do braço corrigida (AMBC). A medição de marcadores inflamatórios crônicos sistêmicos no sangue pode ser uma forma de compreender o papel da inflamação durante o tratamento quimioterápico para o câncer de mama.

**Palavras-chave:** Biomarcadores inflamatórios; Neoplasias de mama; Quimioterapia.

## INTRODUÇÃO

A estimativa de incidência e mortalidade por câncer do GLOBOCAN 2020 da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), estimou 19,3 milhões de novos casos e 10 milhões de mortes por câncer em todo o mundo no ano de 2020 (1). Dentre os tipos de cânceres mais incidentes, o de mama correspondeu a 2,26 milhões de casos em 2020 (1). Trata-se de uma doença maligna altamente heterogênea, em que o desenvolvimento e progressão do tumor é um procedimento complexo e que envolve múltiplos fatores e fases (2,3,4).

Uma característica frequente no processo do câncer está relacionada à resposta inflamatória sistêmica (2). A proteína C reativa (PCR), a Razão Neutrófilo-Linfócito (RNL) e a Razão Plaqueta-Linfócito (RPL) têm sido implicadas na predição de um prognóstico ruim em vários tipos de tumores malignos (5–9).

A PCR, uma proteína reagente clássica de fase aguda da família das pentraxinas é sintetizada principalmente no fígado em resposta a vários estímulos inflamatórios (10,11). Trata-se de um biomarcador facilmente mensurável e que reflete o estado de inflamação sistêmica, infecção, ou danos nos tecidos do corpo, podendo estar aumentados tanto em condições agudas como crônicas, como nos quadros de cânceres (12).

A RNL e RPL se transpõe como biomarcadores confiáveis e soluções potencialmente simples para prognóstico do câncer. Em estudos de revisão prévios bem como metanálises realizados nos últimos anos, evidenciaram que RNL e RPL são indicativos de inflamação sistêmica e podem predizer resultados ruins para vários tipos de câncer (5,6,13).

Importante ressaltar que não somente o câncer, como também o tratamento quimioterápico pode impactar no aumento da inflamação sistêmica nessas pacientes. (14). Por isso, levando em consideração que ao menos 20% dos cânceres de mama se desenvolvem a partir de inflamações crônicas de baixo grau, torna-se importante analisar os marcadores inflamatórios crônicos sistêmicos no sangue, a fim de estabelecer a ligação entre câncer e inflamação, de modo a auxiliar no desenvolvimento de medidas que favoreçam um melhor prognóstico clínico e intervenções personalizadas para os pacientes oncológicos (15,16).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é analisar a associação entre biomarcadores inflamatórios (Proteína C reativa e Razão Neutrófilo/Linfócito e Razão Plaquetas/Linfócitos) e variáveis sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de qualidade de vida de mulheres

com neoplasia mamária em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia ambulatorial.

## **Materiais e métodos**

### ***Desenho do estudo***

Trata-se de um estudo observacional longitudinal, realizado no Hospital Santa Rita de Cássia – (HSRC) (Hospital de referência para tratamento de câncer), localizado no município de Vitória, Espírito Santo, Brasil.

A amostra do presente estudo foi do tipo não probabilística e por conveniência com recrutamento consecutivo para o período de coleta de dados de 15 meses.

### ***Aspectos éticos***

O estudo recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Antônio Cassiano Moraes (HUCAM), sob Nº Parecer: 5.310.994 em 24/3/2022. Um Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi assinado por todos os pacientes elegíveis, que aceitaram participar voluntariamente do estudo.

### ***Crítérios de inclusão e de exclusão***

Os critérios para participação no estudo foram: sexo feminino, com idade acima de 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama em estágio I, II ou III de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), C50 (neoplasia maligna da mama), e submetidas a quimioterapia ambulatorial. Os critérios de exclusão foram pacientes com história anterior de tratamento para câncer (quimioterapia e radioterapia), e aqueles em cuidados paliativos exclusivos.

### ***Coleta de dados***

Os dados do estudo foram coletados no primeiro e no terceiro ciclo de quimioterapia das pacientes (cujos ciclos eram intervalados em 21 dias), dentro do período de abril de 2022 a junho de 2023. No primeiro ciclo do tratamento quimioterápico foi aplicado um questionário para caracterização sociodemográfica e clínica das pacientes, sendo que nos dois momentos de coleta (1º e 3º ciclos de quimioterapia), foram realizadas avaliações como: antropométrica,

coleta de glicemia capilar e biomarcadores inflamatórios (PCR, RNL e RPL), aplicação do instrumento EQ-5D-3L™.

### *Medidas*

#### *Questionário sociodemográfico e clínico*

Foi aplicado no primeiro ciclo de quimioterapia um questionário sociodemográfico e clínico (elaborado pelos pesquisadores), e que abordavam as seguintes perguntas: idade, estado civil, educação, ocupação, origem étnica, fatores de risco para câncer, história familiar de câncer, data do diagnóstico da neoplasia, tipo e estadiamento tumoral, protocolo de tratamento quimioterápico, doenças preexistentes; história pregressa e exame físico específico.

#### *Avaliação antropométrica*

Medidas antropométricas como peso, estatura, IMC ( $\text{kg/m}^2$ ), prega cutânea tricípital (mm), perímetro do braço (cm), perímetro da panturrilha (cm) e circunferência da cintura foram avaliadas. Três medições precisaram ser realizadas para obtenção da média aritmética. Para classificação das medidas, foi calculado o Índice de massa corporal (IMC) (17), adequação da prega cutânea tricípital (18), área muscular do braço corrigida (AMBc) (19), perímetro da panturrilha (17) e circunferência da cintura (20).

#### *Glicemia capilar e biomarcadores inflamatórios*

Uma amostra de glicemia capilar foi coletada tanto no primeiro bem como no terceiro ciclos de quimioterapia. Os pacientes não precisavam estar em jejum.

Os biomarcadores inflamatórios analisados foram PCR, RNL e RPL. Uma amostra de sangue do paciente foi coletada pelo laboratório para análise da PCR. Foi realizada análise de aspectos inflamatórios, como RNL e RPL do sangue do paciente, por meio da avaliação do hemograma já presente no prontuário das pacientes do Hospital.

Os valores de referência para a PCR foram de 0,5 mg/dl, sendo que valores acima desse parâmetro foram avaliados como pior prognóstico do câncer de mama (21,22).

A RNL foi definida pela fórmula:  $\text{RNL} = \text{neutrófilos (células mm}^3) / \text{linfócitos (células mm}^3)$  é classificada como alta quando  $\geq 3,0$  e baixa se  $<3,0$  (23). A RPL foi obtida dividindo os valores absolutos do número de plaquetas pelo número de linfócitos. Para este estudo a RPL

foi classificada como alta quando  $>200$ , indicando uma baixa atividade antitumoral e prognóstico ruim (13,24,25).

### *Qualidade de vida*

O instrumento EQ-5D-3L é uma ferramenta genérica utilizada na medição da qualidade de vida relacionada com a saúde. Foi desenvolvido pelo grupo EuroQoL a partir de 1987 e tornado público desde 1990 (26), e se baseia num sistema de classificação que descreve a saúde em cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada uma destas dimensões tem três níveis de gravidade associados, correspondendo a sem problemas (nível 1), alguns problemas (nível 2) e problemas extremos (nível 3) vividos ou sentidos pelo indivíduo. Dessa maneira, este instrumento possibilita estimar um total de  $3^5 = 243$  estados de saúde distintos (27). É composta por um sistema descritivo e uma escala analógica visual. Características de diversas nacionalidades para os estados de saúde foram valorados, permitindo ajustes em termos de preferências de cada população, inclusive para a população brasileira (26). Com relação à escala visual analógica, a mesma possibilita o registro da autopercepção de saúde da paciente em uma escala na qual suas extremidades são exibidas como "melhor estado de saúde imaginável" e "pior estado de saúde imaginável".

Dentre as doenças em que é possível a aplicação deste instrumento, o câncer é uma das aplicações mais frequentes do EQ-5D™, tendo como benefício a fácil aplicação e entendimento, além da possibilidade de aplicação via telefone (26,27, 28). Trabalhos anteriores relatam boa confiabilidade do EQ-5D-3L™ (EuroQol 5 dimensões e 3 níveis) com base nas informações relatadas (28,29,30). Além disso, a versão portuguesa validada do EQ-5D apresentou boa aceitabilidade, confiabilidade e validade na medição do estado de saúde (26).

### *Análise estatística*

As variáveis categóricas foram apresentadas por meio de frequências absolutas e relativas, e as variáveis numéricas foram demonstradas utilizando medidas de tendência central e de dispersão. Na avaliação de diferenças entre o primeiro e o terceiro ciclo de quimioterapia, foram utilizados os testes de Wilcoxon e Friedman, de acordo com a natureza das variáveis em analisadas. O teste Exato de Fisher foi usado para analisar as associações entre as variáveis categóricas (31). Todas as análises foram realizadas por meio do software estatístico

R (versão 4.2.2) e o ambiente RStudio (versão 2023.03.1), com um nível de significância (alfa) estabelecido em 5%.

## RESULTADOS

As características sociodemográficas e clínicas da amostra estão apresentadas na Tabela 1. A faixa etária prevalente foi de 50 a 64 anos (43,33%), com idade média de 54,77 anos (DP=11,02). Em relação a cor autorreferida, houve predominância da branca e parda (43,33% em ambas).

Quanto à fonte de renda, 1 salário mínimo foi o valor financeiro recebido por 86,67% da amostra. Com relação à escolaridade, 60% apresenta ensino fundamental, 50% são casadas, sendo que 76,67% possuem dois filhos ou mais. Quando questionamos sobre hábitos de vida como álcool e tabaco, 80% da amostra relatou não fazer uso de bebidas alcoólicas, e 90% não fumar. O tempo médio aguardado pelas participantes do diagnóstico até o início do tratamento foi de 98 dias.

O carcinoma invasivo representou a maior parcela dos tipos histológicos de tumor (53,34%). O grau de estadiamento II foi o mais prevalente (53,33%), sendo que em relação a classificação TNM se observou 33,3% da amostra com T2N0M0, seguido pelo T3N1M0 (30%).

Ter ou não o diagnóstico de Hipertensão Arterial ficou distribuído de forma semelhante na amostra, com 53,33% das mulheres com a doença. Em contrapartida, Diabetes e Dislipidemia foram pouco observadas, com apenas 13,33% e 10% da amostra com esses diagnósticos, respectivamente. Por fim, a média da glicemia capilar das participantes no primeiro ciclo do tratamento foi de 144,3 mg/dl (DP=64,45) e de 142,17 mg/dl (DP=65,85) no terceiro ciclo de quimioterapia.

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas de mulheres com neoplasia mamária em estágio I, II e III recebendo quimioterapia ambulatorial.

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária</b>		
< 50 anos	11	36,67
50-64 anos	13	43,33
≥ 65 anos	06	20,00
<b>Cor autorreferida</b>		
Branca	13	43,33
Negro	02	6,67
Pardo	13	43,33
Amarelo	02	6,67
<b>Escolaridade</b>		
Analfabeto	05	16,67
Fundamental	18	60,00
Médio	04	13,33
Superior	03	10,00
<b>Estado Civil</b>		
Solteiro	04	13,33
Casado	15	50,00
Viúvo	06	20,00
Divorciado	03	10,00
União Estável	02	6,67
<b>Filhos</b>		
Nenhum	04	13,33
1	03	10,00
≥ 2	23	76,67
<b>Tabagista</b>		
Não	27	90,00
Sim	03	10,00
<b>Etilista</b>		
Não	24	80,00
Sim	06	20,00
<b>Tempo do diagnóstico ao Início do Tratamento (em dias)</b>		
Média (Desvio Padrão)	98,21 (103,62)	-
Mediana	80,50	-
<b>Tipo Histológico</b>		
Carcinoma invasivo	16	53,34
Ductal in situ	08	26,66
Lobular in situ	06	20,00
<b>TNM</b>		
T1N0M0	02	6,67
T1N1M0	03	10,00
T1N2M0	01	3,33
T2N0M0	10	33,33
T2N1M0	05	16,67
T3N1M0	09	30,00
<b>Estadiamento</b>		
I	05	16,67
II	16	53,33
III	09	30,00

A Tabela 2 apresenta os resultados da qualidade de vida de acordo com as cinco dimensões do instrumento EQ-5D-3L. Nas quatro primeiras dimensões do instrumento (D1, D2, D3 e D4) não houve diferença estatisticamente significativa quando comparados os dois ciclos de quimioterapia. Entretanto, é possível observar que o sintoma de dor e desconforto moderados apresentou um aumento de 23,33 para 36,67% com a evolução do tratamento.

O único item que apresentou diferença estatisticamente significativa foi a dimensão 5 (ansiedade/depressão), com  $p=0,002$ . Esses sintomas foram mais prevalentes durante o primeiro ciclo de quimioterapia, sendo que com a evolução da terapêutica as pacientes relataram melhora dessas queixas, constatado principalmente na resposta “Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)”, que no início do tratamento foi de 23,33%, com aumento para 50% na terceira quimioterapia.

Importante ressaltar que no final da aplicação do instrumento EQ-5D-3L, foi solicitado que as pacientes atribuíssem uma nota, de 0 a 100, para sua saúde naquele momento. Os resultados de ambos os ciclos se mostraram bastante semelhantes, sendo de 76,6 e 75,86 respectivamente.

**Tabela 2.** Qualidade de vida de mulheres com neoplasia mamária em estágio I, II e III recebendo quimioterapia ambulatorial

Variável	1º QT		3º QT		p-valor*
	N	%	N	%	
<b>Questionário EQ-5D-3L</b>					
<b>D1 - Mobilidade</b>					
Não tenho problemas em andar	21	70,00	23	76,67	0,6547
Tenho alguns problemas em andar	9	30,00	6	20,00	
Estou limitado a ficar na cama	0	0,00	1	3,33	
<b>D2 - Cuidados Pessoais</b>					
Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	28	93,33	29	96,67	1,000
Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	2	6,67	0	0,00	
Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho	0	0,00	1	3,33	
<b>D3 - Atividades Habituais</b>					
Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	24	80,00	21	70,00	0,4054
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	5	16,67	8	26,67	
Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	1	3,33	1	3,33	
<b>D4 - Dor/ Desconforto</b>					
Não tenho dores ou desconforto	21	70,00	19	63,33	0,796
Tenho dores ou desconforto moderados	7	23,33	11	36,67	
Tenho dores ou desconforto extremos	2	6,67	0	0,00	
<b>D5 - Ansiedade/ Depressão</b>					
Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)	7	23,33	15	50,00	<b>0,002</b>
Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	15	50,00	14	46,67	
Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	8	26,66	1	3,33	
<b>QoL - Score</b>		<b>76,3</b>		<b>75,86</b>	-

Legenda: EQ-5D-3L: *EuroQol 5 dimensions and 3 levels*. \* Teste de Friedman

Na Tabela 3 estão descritos os resultados dos biomarcadores inflamatórios RNL, RPL e PCR da amostra, no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia. Apesar de não haver diferenças significantes, a média dos valores da RNL em ambos os ciclos foram considerados baixos: 2,35 e 2,48 mg/dl, respectivamente. Entretanto, mesmo que a maior parte da amostra tenha

apresentado valores abaixo da referência desse biomarcador (86,67% no primeiro ciclo e 80% no terceiro ciclo), observou-se que com a evolução do tratamento quimioterápico o percentual de pacientes com risco alto para inflamação e mau prognóstico aumentou (13,33 para 20%), e conseqüentemente queda das pacientes com risco baixo.

Esse mesmo padrão pôde ser observado em relação à RPL. A média desse biomarcador em ambos os ciclos estiveram baixos (157,88 e 176,22, respectivamente), mas observa-se aumento dos valores do primeiro para o terceiro ciclos de quimioterapia, inclusive pode ser observado uma diferença estatisticamente significativa entre os dois momentos ( $p = 0,049$ ). Apesar da maioria da amostra apresentar valores baixos em ambos os ciclos, houve um aumento do processo inflamatório com a evolução do tratamento (20% para 36,67% de RPL com risco alto).

Quanto ao biomarcador PCR, mesmo não apresentando diferença estatisticamente significativa entre os ciclos, a média dos valores se apresentou elevada em ambos os ciclos (3,55 e 3,52mg/dl, respectivamente). Interessante observar que foi o único biomarcador dentre os três citados na Tabela 3, em que a maior parte da amostra já se encontrava com valores elevados desde o primeiro ciclo de quimioterapia (86,67%), mantendo-se constante a prevalência com a evolução da terapêutica.

**Tabela 3.** Razão Neutrófilo/Linfócito, Razão Plaquetas/Linfócitos e Proteína C reativa de mulheres com neoplasia mamária em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia ambulatorial.

Variável	1º QT		3º QT		p-valor*
	N	%	N	%	
<b>RNL</b>					
Média (Desvio Padrão)	2,35 (1,62)	-	2,48 (1,31)	-	0,252
Mediana	1,85	-	2,29	-	
<b>RNL</b>					
Baixo	26	86,67	24	80,00	-
Alto	4	13,33	6	20,00	
<b>RPL</b>					
Média (Desvio Padrão)	157,88 (91,15)	-	176,22 (75,44)	-	<b>0,049</b>
Mediana	133,10	-	148,34	-	
<b>RPL</b>					
Baixo	24	80,00	19	63,33	-
Alto	6	20,00	11	36,67	
<b>PCR</b>					
Média (Desvio Padrão)	3,55 (3,77)	-	3,52 (2,93)	-	0,847
Mediana	2,14	-	2,95	-	
<b>PCR (risco nutricional)</b>					
Normal	4	13,33	4	13,33	-
Aumentado	26	86,67	26	86,67	

Legenda: RNL - Razão Neutrófilo-Linfócito; RPL - Razão Plaqueta-Linfócito; PCR - Proteína C Reativa. \* Teste de Wilcoxon

A Tabela 4 mostra a associação dos biomarcadores RNL e RPL com as variáveis sociodemográficas, clínicas e antropométricas da amostra em ambos os ciclos de quimioterapia. Quanto à RNL, houve associação significativa deste biomarcador no terceiro ciclo de tratamento, com o estado civil, com a classificação TNM, bem como com o estadiamento da doença. Da mesma forma, também foi encontrada associação da RNL com a medida antropométrica da AMBc. Importante ressaltar, que houve uma tendência de significância estatística deste biomarcador inflamatório com as variáveis uso de álcool e glicemia no primeiro ciclo ( $p = 0,086$  e  $0,064$  respectivamente).

Quanto ao biomarcador RPL não foi observado associação significativa com nenhuma variável tanto no primeiro quanto no terceiro ciclos do tratamento quimioterápico. O que pôde ser observado foi uma tendência de significância estatística. Essa tendência se mostrou em relação à faixa etária ( $p = 0,080$ ), no primeiro ciclo, e com relação à escolaridade ( $p = 0,087$ ) e estadiamento ( $p = 0,077$ ) no terceiro ciclo.

Por fim, a única variável que mostrou associação significativa no primeiro ciclo de quimioterapia tanto com a RNL e RPL foi a diabetes (RNL  $p = 0,075$ ) (RPL  $p = 0,018$ ). Com relação às demais variáveis sociodemográficas, clínicas e antropométricas, não houve associação entre a RNL e RPL com as mesmas.

**Tabela 4.** Associação entre Razão Neutrófilo/Linfócito e Razão Plaquetas/Linfócitos com variáveis sociodemográficas, clínicas, antropométricas de mulheres com neoplasia mamária em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia ambulatorial.

Variável	1º QT			3º QT			1º QT			3º QT		
	Baix o	Alt o	p- valor*	Baix o	Alt o	p- valor*	Baix o	Alt o	p- valor*	Baix o	Alt o	p- valor*
<b>Faixa etária</b>												
< 50 anos	11	0	0,165	10	1	0,157	11	0	0,080	8	3	0,268
50-64 anos	11	2		11	2		9	4		9	4	
≥ 65 anos	4	2		3	3		4	2		2	4	
<b>Cor autodeclarada</b>												
Branca	9	4	0,211	10	3	0,674	9	4	0,862	7	6	0,939
Negro	2	0		1	1		2	0		1	1	
Pardo	13	0		11	2		11	2		9	4	
Amarelo	1	0		1	0		1	0		1	0	
Sem Informação	1	0		1	0		1	0		1	0	
<b>Escolaridade</b>												
Analfabeto	5	0	0,851	3	2	0,546	3	2	0,546	1	4	0,087
Fundamental	15	3		15	3		15	3		14	4	
Médio	3	1		3	1		3	1		2	2	
Superior	3	0		3	0		3	0		2	1	
<b>Estado Civil</b>												
Solteiro	4	0	0,262	4	0	0,049	3	1	0,182	3	1	0,182
Casado	14	1		13	2		14	1		12	3	
Viúvo	4	2		2	4		4	2		2	4	
Divorciado	2	1		3	0		2	1		1	2	

União Estável	2	0		2	0		1	1		1	1	
<b>Tabagista</b>												
Não	23	4	1,000	21	6	1,000	22	5	0,502	18	9	0,537
Sim	3	0		3	0		2	1		1	2	
<b>Etilista</b>												
Não	21	2	0,086	19	4	0,266	19	4	0,266	15	8	0,596
Sim	5	1		5	1		5	1		4	2	
Sem Informação	0	1		0	1		0	1		0	1	
<b>Tempo do diagnóstico ao Início do Tratamento</b>												
Até 60 dias	2	0	0,451	2	0	0,768	2	0	0,116	1	1	1,000
Mais de 60 dias	10	0		7	3		10	0		6	4	
Sem Informação	14	4		15	3		12	6		12	6	
<b>TNM</b>												
T1N0M0	2	0		1	1		2	0		1	1	
T1N1M0	3	0		3	0		3	0		2	1	
T1N2M0	1	0	0,342	1	0	0,013	0	1	0,347	0	1	0,409
T2N0M0	10	0		10	0		9	1		8	2	
T2N1M0	4	1		5	0		4	1		4	1	
T3N1M0	6	3		4	5		6	3		4	5	
<b>Estadiamento</b>												
I	5	0	0,135	4	1	0,003	4	1	0,582	2	3	0,077
II	15	1		16	0		14	2		13	3	
III	6	3		4	5		6	3		4	5	
<b>Glicemia</b>												
Normal	10	0	0,064	6	2	0,366	10	0	0,121	4	4	0,440
Pré-Diabético	7	0		6	3		5	2		5	4	
Diabético	9	4		12	1		9	4		10	3	
<b>IMC</b>												
<b>C</b>												
Eutrofia	9	1	0,657	7	2	1,000	7	3	0,537	4	5	0,226
Sobrepeso	7	2		9	2		7	2		9	2	
Obesidade	10	1		8	2		10	1		6	4	
<b>Circunferência de Cintura</b>												
Normal	7	0	0,536	6	1	1,000	6	1	0,488	3	4	0,534
Risco aumentado	6	2		3	1		5	3		3	1	
Risco muito aumentado	13	2		15	4		13	2		13	6	
<b>Panturrilha</b>												
eutrofia	26	3	0,133	23	6	1,000	24	5	0,200	18	11	1,000
desnutrição	0	1		1	0		0	1		1	0	
<b>AMBC</b>												
Déficit de massa muscular	11	2	1,000	14	0	0,019	10	3	1,000	11	3	0,142
Massa muscular adequada	13	2		10	6		12	3		8	8	
Acúmulo de massa muscular	2	0		0	0		2	0		0	0	
<b>PCT</b>												
Desnutrição Grave	0	0		0	0		0	0		0	0	
Desnutrição Moderada	3	0		1	0		0	0				
Desnutrição Leve	2	0	0,881	2	0	1,000	0	0	1,000			1,000
Eutrofia	4	0		5	1		4	0		4	2	
Sobrepeso	3	0		1	0		3	0		1	0	
Obesidade	14	4		15	5		14	4		13	7	
<b>APB</b>												
Desnutrição Grave	0	0		0	0		0	0		0	0	
Desnutrição Moderada	1	0		0	0		1	0		0	0	
Desnutrição Leve	5	1		8	0		3	3		6	2	
Eutrofia	13	2	0,900	9	5	0,209	13	2	0,296	7	7	0,584
Sobrepeso	3	1		4	1		3	1		4	1	
Obesidade	4	0		3	0		4	0		2	1	

Legenda: IMC - Índice de Massa Corporal; AMBC - Área muscular do braço corrigida; PCT - Prega cutânea tricípital; APB - Área de perímetro do braço

\* Teste Exato de Fisher

A Tabela 5 mostra a associação entre o biomarcador inflamatório PCR com as variáveis sociodemográficas, clínicas e antropométricas. É possível perceber que houve significância estatística dessa proteína no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia com duas

variáveis: cor autorreferida (1º ciclo com  $p = 0,049$ ) (3º ciclo com  $p = 0,015$ ), bem como com a medida de circunferência da cintura (1º ciclo com  $p = 0,048$ ) (3º ciclo com  $p = 0,014$ ). Em relação ao primeiro ciclo, nenhuma outra variável se mostrou com associação significativa com a PCR. No terceiro ciclo de quimioterapia, pôde-se perceber associação significativa da PCR também com as variáveis antropométricas de IMC ( $p = 0,005$ ), PCT ( $p = 0,003$ ) e APB ( $p = 0,006$ ). As demais variáveis não apresentaram associação com a PCR no terceiro ciclo de quimioterapia.

**Tabela 5.** Associação entre níveis de Proteína C-reativa e variáveis sociodemográficas, clínicas e antropométricas de mulheres com neoplasia mamária em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia ambulatorial.

Variável	1º QT			3º QT		
	PCR		p-valor*	PCR		p-valor*
	Normal	Aumentada		Normal	Aumentada	
<b>Faixa etária</b>						
< 50 anos	2	9	0,812	2	9	0,812
50-64 anos	1	12		2	11	
≥ 65 anos	1	5		0	6	
<b>Cor autorreferida</b>						
Branca	1	12	0,049	2	11	0,015
Negro	0	2		0	2	
Pardo	1	12		0	13	
Amarelo	1	0		1	0	
Sem Informação	1	0		1	0	
<b>Escolaridade</b>						
Analfabeto	0	5	0,509	0	5	0,851
Fundamental	3	15		3	15	
Médio	0	4		1	3	
Superior	1	2		0	3	
<b>Estado Civil</b>						
Solteiro	1	3	0,900	1	3	0,740
Casado	2	13		3	12	
Viúvo	1	5		0	6	
Divorciado	0	3		0	3	
União Estável	0	2		0	2	
<b>Tempo do Diagnóstico ao Início do Tratamento</b>						
Até 60 dias	1	1	0,451	0	2	0,702
Mais de 60 dias	1	9		2	8	
Sem Informação	2	16		2	16	
<b>Tabagista</b>						
Não	4	23	1,000	4	23	1,000
Sim	0	3		0	3	
<b>Etilista</b>						
Não	4	19	0,612	3	20	1,000
Sim	0	6		1	5	
Sem Informação	0	1		0	1	
<b>TNM</b>						
T1N0M0	0	2	0,708	0	2	0,311
T1N1M0	0	3		1	2	
T1N2M0	0	1		0	1	
T2N0M0	3	7		3	7	
T2N1M0	0	5		0	5	
T3N1M0	1	8		0	9	

<b>Estadiamento</b>						
I	0	5		1	4	
II	3	13	0,803	3	13	0,356
III	1	8		0	9	
<b>Glicemia</b>						
Normal	2	8		2	6	
Pré-Diabético	0	7	0,651	2	7	0,140
Diabético	2	11		0	13	
<b>IMC</b>						
Eutrofia	3	7		4	5	
Sobrepeso	1	8	0,128	0	11	0,005
Obesidade	0	11		0	10	
<b>Circunferência de Cintura</b>						
Normal	3	4		3	4	
Risco aumentado	0	8	0,048	1	7	0,014
Risco muito aumentado	1	14		0	15	
<b>Panturrilha</b>						
eutrofia	4	25	1,000	4	25	1,000
desnutrição	0	1		0	1	
<b>AMBC</b>						
Déficit de massa muscular	2	11		3	11	
Massa muscular adequada	2	13	1,000	1	15	0,316
Acúmulo de massa muscular	0	2		0	0	
<b>PCT</b>						
Desnutrição Grave	0	0		0	0	
Desnutrição Moderada	0	3		0	1	
Desnutrição Leve	1	1	0,145	0	2	0,003
Eutrofia	1	3		4	2	
Sobrepeso	1	2		0	1	
Obesidade	1	17		0	20	
<b>APB</b>						
Desnutrição Grave	0	0		0	0	
Desnutrição Moderada	0	1		0	0	
Desnutrição Leve	3	3	0,089	4	4	0,006
Eutrofia	1	14		0	14	
Sobrepeso	0	4		0	5	
Obesidade	0	4		0	3	

Legenda: IMC - Índice de Massa Corporal; AMBC - Área muscular do braço corrigida; PCT - Prega cutânea tricipital; APB - Área de perímetro do braço. \* Teste Exato de Fisher

Por fim, com relação à associação dos biomarcadores inflamatórios RNL e RPL com o instrumento EQ-5D-3L (qualidade de vida), pôde-se perceber que não houve associação significativa com nenhuma das cinco dimensões do instrumento (material suplementar 1). Quanto à associação da PCR com a qualidade de vida medida, pode-se observar (material suplementar 2) que apenas na dimensão 3, relativa a atividades habituais, no primeiro ciclo de quimioterapia, houve associação significativa com a PCR. As demais variáveis, em ambos os ciclos de quimioterapia, não mostraram associação.

## DISCUSSÃO

A amostra deste trabalho foi constituída por 30 mulheres, com média de idade de aproximadamente 54 anos, com faixa etária predominante de 50 a 64 anos (43,33%), que apresentavam câncer de mama em estágio I, II ou III, sendo que o estágio II foi o mais prevalente. Dados semelhantes foram encontrados no estudo (32) realizado por Caziuk e colaboradores (2020), que apresentou uma amostra com 96 mulheres com câncer de mama não metastático, com idade média de 54 anos, com predominância da neoplasia em estadiamento II.

Nossos achados, corroboram com a literatura, que mostra que a partir dos 50 anos há um aumento progressivo para o desenvolvimento de câncer de mama, devido a maior propensão à fatores de risco como, envelhecimento e menopausa tardia (33,34).

Em relação à qualidade de vida, nosso estudo mostrou que na dimensão 5 do instrumento EQ-5D-3L, houve uma prevalência maior dos sintomas de ansiedade e depressão na primeira quimioterapia, e com a evolução do tratamento, houve uma melhora destes sintomas, com redução considerável das pacientes que relataram esses sintomas excessivos no primeiro ciclo. Esses dados divergem do que boa parte da literatura mostra, onde os sintomas de depressão e ansiedade costumam piorar com a evolução do tratamento quimioterápico (35-40).

Entretanto, os dados do nosso estudo corroboram com um outro trabalho, que ao investigar 152 pacientes com câncer de mama, encontrou que 38,2% da amostra apresentava esses sintomas no início do tratamento, a partir do diagnóstico do câncer de mama, devido aos medos e inseguranças a respeito do futuro e próximas etapas do tratamento da doença (41).

Em relação aos biomarcadores inflamatórios, sabe-se que a Proteína C reativa (PCR), Razão Neutrófilo Linfócito (RNL) e Razão Plaqueta Linfócito (RPL), atuam como marcadores de processos inflamatórios sistêmicos e são úteis na predição de prognósticos ruins do câncer de mama (42,43).

Neste trabalho, os valores de PCR já estavam elevados (acima 0,5 mg/dl) desde o primeiro ciclo de quimioterapia (3,55 mg/dl), mantendo-se da mesma forma no terceiro ciclo do tratamento (3,52 mg/dl). Segundo um estudo (10), o câncer é uma doença que apresenta muitas características, sendo uma delas a inflamação, especialmente a crônica de baixo grau, que gera a formação gradativa de um microambiente inflamatório no organismo do paciente

(10). Essa inflamação pode estar associada a diferentes estágios do desenvolvimento tumoral, incluindo iniciação, promoção, progressão, invasão e metástase. Além disso, o tratamento quimioterápico a que os pacientes serão submetidos também pode ser um fator para piora do processo inflamatório sistêmico (42,43).

Em um estudo (44), que acompanhou 19.437 mulheres, em que foi feita medição basal de PCR sérica dessas pacientes, constataram um aumento 62% de risco de câncer em geral e 74% de risco para câncer de mama nos grupos que apresentaram PCR mais alta (44).

No nosso estudo, as variáveis cor autorreferida e CC apresentaram associação com a PCR em ambos os ciclos do tratamento. Já APB, AMBc e IMC se mostraram associados com esse biomarcador apenas no terceiro ciclo de quimioterapia. De acordo com os estudos mais recentes, são inúmeras as variáveis que podem afetar a PCR, dentre eles o IMC foi descrito como um dos principais, corroborando com os resultados encontrados em nosso trabalho (45).

O IMC elevado é um fator importante para desenvolvimento e piora do câncer em geral, especialmente o de mama. O mecanismo que pode explicar a malignidade do câncer em pessoas com excesso de peso se resume basicamente no fato de que o tecido adiposo em excesso libera uma série de citocinas inflamatórias, como IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR, que em longo prazo podem ocasionar o desenvolvimento ou a piora do prognóstico do câncer (46,47).

Importante ressaltar que a medida de CC apesar de ter apresentado associação com a PCR, precisa haver cautela na interpretação, pois pode ser imprecisa para avaliação de tecido adiposo intra-abdominal, especialmente quando pacientes apresentam edema nessa região, como é o caso daquelas com câncer de mama sob tratamento quimioterápico. Nesta situação, os exames mais fidedignos para identificar a causa do aumento da CC seriam a tomografia computadorizada e a ressonância magnética (48).

Dessa forma, considerando o ponto de vista da CC como acúmulo de gordura visceral, um estudo (49), analisou a relação da síndrome metabólica (SM) com alterações nos níveis de PCR e impacto no desenvolvimento do câncer de mama. De acordo com os achados destes autores, mulheres que apresentaram PCR  $\geq 1,00$  mg/dL e SM tiveram um risco aumentado de mortalidade por câncer de mama quando em comparação com mulheres sem SM e PCR  $< 1,00$  mg/dL. Importante salientar que um dos pressupostos para que haja a classificação da síndrome metabólica é a presença de obesidade central (CC elevada), mostrando que a CC

aumentada presente na síndrome metabólica apresenta correlação com a elevação do PCR no câncer de mama, corroborando com os dados do nosso estudo (49).

Além disso, já é sabido na literatura que a obesidade visceral está associada à resistência à insulina e ao aumento do fator de crescimento semelhante à insulina. O tecido adiposo é uma importante fonte de estrogênio, o qual induz a disseminação de células cancerígenas do endométrio e da mama em mulheres na pós-menopausa, caracterizando um processo inflamatório que pode influenciar os níveis de PCR (49,50).

Em relação à RNL e RPL, as médias desses biomarcadores se encontraram abaixo da recomendação no primeiro e terceiro ciclos de quimioterapia, menores que 3 e 200 mg/dl respectivamente. Entretanto, mesmo a maior parte das pacientes apresentando esses biomarcadores abaixo do recomendado, houve um aumento dos mesmos com o evoluir da quimioterapia, com a RNL evoluindo de 13,33% para 20% e a RPL 20% para 36,7% no terceiro ciclo do tratamento, mostrando um aumento do quadro inflamatório sistêmico e prognóstico ruim, com menor sobrevida para essas mulheres.

Esses dados corroboram com uma meta-análise (51), que analisou 7.951 pacientes de 12 estudos e mostrou que pacientes com câncer de mama com uma RNL mais elevada tiveram uma sobrevida menor (51). Além disso, a literatura mostra que uma RNL elevada também pode estar associada com o desenvolvimento de tumores de mama mais avançados ou agressivos (52). Da mesma forma, outros dois estudos também observaram que a RPL aumentada também está significativamente associada à baixa sobrevida (53,42). Segundo Kim e colaboradores (2020), o valor da RNL obtido após a conclusão do tratamento do câncer pode ser um importante preditor para determinar uma possível recorrência do tumor (54).

De acordo com a literatura, a RNL é um dos biomarcadores inflamatórios que apresentam mecanismos subjacentes específicos e por isso predizem os piores resultados de malignidade do câncer quando comparado com outros marcadores. Isso pode ser explicado, pois os neutrófilos se elevam com o desenvolvimento do tumor e apresentam várias características que afetam a citotoxicidade do tumor e suprimem a resposta imunológica do organismo (55–57).

O presente estudo mostrou associação da RNL no terceiro ciclo de quimioterapia com a variável estadiamento, determinando dessa forma que esta variável pode estar associada ao aumento da RNL e consequentemente a um prognóstico ruim. Diversos estudos mostraram a

relação da baixa sobrevida medida pela RNL com a variável estadiamento, corroborando com os dados do nosso estudo (55,58,59). Outros estudos também encontraram associação deste biomarcador inflamatório com variáveis como idade e classificação histopatológica da doença, o que não foi encontrado no nosso trabalho (60-62).

Quanto à RPL, uma meta-análise (63), com um total de 12 estudos, mostrou que a RPL elevada estava associada com invasão do espaço linfovascular, metástase linfonodal, tamanho e grau do tumor (63). Entretanto, nosso estudo não encontrou nenhuma dessas associações, mas, apenas associação da diabetes com esse biomarcador no primeiro ciclo de quimioterapia, sem qualquer associação com outras variáveis sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de qualidade de vida.

Este estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho reduzido da amostra, e ter sido realizado em um único centro de referência em oncologia do Brasil, dessa forma, os dados devem ser vistos com cautela no que tange a sua validade externa. Recomenda-se que estudos futuros do tipo longitudinais, bem desenhados e com amostras representativas, levando em consideração medidas subjetivas e objetivas (como por exemplo outros marcadores inflamatórios), com análises de subgrupos por estadiamento e por protocolo quimioterápico sejam conduzidos para ratificarem os resultados aqui mostrados. Como pontos fortes deste estudo, considera-se o fato da amostra ser formada por pacientes com mesmo tipo tumoral não metastático, avaliadas durante o tratamento e em dois ciclos de quimioterapia, além da confiabilidade dos biomarcadores inflamatórios, bem como dos instrumentos validados utilizados na coleta de dados.

## CONCLUSÃO

Pode-se concluir por meio deste trabalho, que a PCR esteve elevada já no primeiro ciclo de quimioterapia, mantendo-se da mesma forma no terceiro ciclo do tratamento, enquanto a RNL e RPL apresentaram médias abaixo da recomendação, porém se elevaram ao longo do tratamento quimioterápico. As variáveis: estado civil, estadiamento, classificação TNM e AMBc tiveram associação com RNL no terceiro ciclo de quimioterapia. A RPL foi associada apenas com a diabetes no primeiro ciclo da terapêutica. Já a cor autorreferida e CC foram associadas à PCR no primeiro e no terceiro ciclo de quimioterapia, enquanto IMC, PCT e APB tiveram correlação com este biomarcador no terceiro ciclo do tratamento quimioterápico. A medição de marcadores inflamatórios crônicos sistêmicos no sangue pode

ser uma forma de compreender o papel da inflamação como fator de risco para o câncer de mama e pode ser uma ferramenta importante para auxiliar o desenvolvimento de medidas que favoreçam o melhor prognóstico clínico e a qualidade de vida dessas pacientes.

### Material Suplementar 1

**Tabela 1 (material suplementar).** Associação entre Razão Neutrófilo/Linfócito e Razão Plaquetas/Linfócitos com qualidade de vida em mulheres com neoplasia mamária em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia ambulatorial.

Variável	1° QT			3° QT			1° QT			3° QT		
	RNL		p-valor*	RNL		p-valor*	RPL		p-valor*	RPL		p-valor*
	Baixo	Alto		Baixo	Alto		Baixo	Alto		Baixo	Alto	
<b>D1 - Mobilidade</b>												
Não tenho problemas em andar	18	3	1,000	19	4	0,660	16	5	0,637	14	9	1,000
Tenho alguns problemas em andar	2	1		4	2		8	1		4	2	
Estou limitado a ficar na cama	0	0		1	0		0	0		1	0	
<b>D2 - Cuidados Pessoais</b>												
Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	24	4	1,000	23	6	1,000	22	6	1,000	18	11	1,000
Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	2	0		0	0		2	0		0	0	
Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho	0	0		1	0		0	0		1	0	
<b>D3 - Atividades Habituais</b>												
Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	20	4	1,000	17	4	0,227	18	6	0,642	13	8	0,373
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	5	0		7	1		5	0		6	2	
Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	1	0		0	1		1	0		0	1	
<b>D4 - Dor/ Desconforto</b>												
Não tenho dores ou desconforto	18	3	1,000	14	5	0,372	17	4	0,760	11	8	0,466
Tenho dores ou desconforto moderados	6	1		10	1		5	2		8	3	
Tenho dores ou desconforto extremos	2	0		0	0		2	0		0	0	
<b>D5 - Ansiedade/ Depressão</b>												
Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)	6	1	1,000	12	3	1,000	6	1	0,850	8	7	0,652
Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	13	2		11	3		11	4		10	4	
Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	7	1		1	0		7	1		1	0	

\* Teste Exato de Fisher

## Material Suplementar 2.

**Tabela 2 (material suplementar)** - Associação entre Proteína C reativa com qualidade de vida em mulheres com neoplasia mamária em estágio I, II e III no primeiro e no terceiro ciclos de quimioterapia ambulatorial.

	PCR	PCR	p-valor	PCR	PCR	p-valor
	Normal	Aumentada		Normal	Aumentada	
	1 QT			3QT		
<b>D1 - Mobilidade</b>						
Não tenho problemas em andar	2	19	0,563	3	20	1,000
Tenho alguns problemas em andar	2	7		1	5	
Estou limitado a ficar na cama	0	0		0	1	
<b>D2 - Cuidados Pessoais</b>						
Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	3	25	0,253	4	25	1,000
Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	1	1		0	0	
Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho	0	0		0	1	
<b>D3 - Atividades Habituais</b>						
Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	2	22	<b>0,068</b>	3	18	1,000
Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	1	4		1	7	
Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	1	0		0	1	
<b>D4 - Dor/ Desconforto</b>						
Não tenho dores ou desconforto	2	19	0,281	3	16	1,000
Tenho dores ou desconforto moderados	1	6		1	10	
Tenho dores ou desconforto extremos	1	1		0	0	
<b>D5 - Ansiedade/ Depressão</b>						
Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)	1	6	0,653	4	11	0,166
Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	3	12		0	14	
Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	0	8		0	1	

## REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Mittal S, Brown NJ, Holen I. The breast tumor microenvironment: role in cancer development, progression and response to therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Mar;18(3):227–243. doi: 10.1080/14737159.2018.1439382.
3. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021 Oct;32(10):1216–35. doi: 10.1016/j.annonc.2021.06.023.
4. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnani M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Aug;28(8):1700–12. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
5. Zhang X, Ran Y. Prognostic role of elevated platelet count in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5379–87.
6. Xin-Ji Z, Yong-Gang L, Xiao-Jun S, Xiao-Wu C, Dong Z, Da-Jian Z. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Surg Lond Engl*. 2015 Sep;21:84–91. doi: 10.1016/j.ijso.2015.07.681.
7. Men H, Liang C, Yu M. Thrombocytosis as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis of literature. *J Cancer Res Ther*. 2015 Mar;11(1):67–72. doi: 10.4103/0973-1482.150345.
8. Yu M, Liu L, Zhang BL, Chen Q, Ma XL, Wu YK, et al. Pretreatment thrombocytosis as a prognostic factor in women with gynecologic malignancies: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2012;13(12):6077–81. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.12.6077.
9. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Jul;23(7):1204–12. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0146.
10. Zhu J, Niu H, Lu D, Li Y, Ding M. Research on the applicability of an exercise rehabilitation app aiming to improve the mental and physical health of breast cancer patients in the post-operative period. *Front Psychol [Internet]*. 2023;14. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2023.1126284>.
11. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001 Aug;38(2–3):189–97. doi: 10.1016/s0161-5890(01)00042-6.
12. Gupta A, Oyekunle T, Salako O, Daramola A, Alatise O, Ogun G, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and odds of breast cancer by molecular subtype: analysis of the MEND study. *Oncotarget*. 2021 Jun;12(13):1230–42. doi: 10.18632/oncotarget.27991.

13. Zhang M, Huang XZ, Song YX, Gao P, Sun JX, Wang ZN. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2017;2017. doi: 10.1155/2017/9503025.
14. Akbari M esmaeil, Ghelichi-Ghojogh M, Nikeghbalian Z, Karami M, Akbari A, Hashemi M, et al. Neoadjuvant VS adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer; a retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 2022;84. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104921
15. Kim ES, Kim SY, Moon A. C-Reactive Protein Signaling Pathways in Tumor Progression. *Biomol Ther.* 2023 Sep;31(5):473–83. doi: 10.4062/biomolther.2023.132.
16. Benchama O, Malamas MS, Praveen K, Ethier EC, Williams MK, Makriyannis A, et al. Inhibition of triple negative breast cancer-associated inflammation and progression by N-acylethanolamine acid amide hydrolase (NAAA). *Sci Rep.* 2022 Dec;12(1). doi: 10.1038/s41598-022-26564-6.
17. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry [Internet]; 1995. Geneva: WHO; 1995 [cited in 2023 Aug 27] Available in: [http://www.who.int/childgrowth/publications/physical\\_status/en/](http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/).
18. Blackburn GL, Thornton PA. Nutritional Assessment of the Hospitalized Patient. *Med Clin North Am* [Internet]. 1979 Sep;63(5):1103–15. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712516316637>
19. Frisancho AR. Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. Ann Arbor:University of Michigan Press; 1990.
20. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO Obesity Technical Report Series, n. 894). Available in: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/) [cited in 2023 Aug 27].
21. Calixto-Lima; Dock-Nascimento; Reis. Desnutrição Energético-Protéica. Em: Interpretação de exames laboratoriais aplicados a nutrição clínica. Barueri: Rubio; 2012. p. 93–112.
22. Martins, C. Avaliação do estado nutricional no paciente cirúrgico. Em: Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia. Rio de Janeiro: Rubio; 2013. p.207-229.
23. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 May;19(1):125. doi: 10.1186/s12872-019-1110-7.

24. Zhu Y, Si W, Sun Q, Qin B, Zhao W, Yang J. Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. *Oncotarget*. 2017 Jan;8(1):1023–30. doi: 10.18632/oncotarget.13714.
25. Mathur K, Kurbanova N, Qayyum R. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) and all-cause mortality in general population: insights from national health and nutrition education survey. *Platelets*. 2019;30(8):1036–41. doi: 10.1080/09537104.2019.1571188.
26. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199–208.
27. Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22(3):321–36.
28. Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. EQ-5D Portuguese population norms. *Qual Life Res*. 2014 Mar;23(2):425–30. doi: 10.1007/s11136-013-0488-4.
29. Normilio-Silva K, de Figueiredo AC, Pedroso-de-Lima AC, Tunes-da-Silva G, Nunes da Silva A, Delgado Dias Levites A, et al. Long-Term Survival, Quality of Life, and Quality-Adjusted Survival in Critically Ill Patients With Cancer. *Crit Care Med*. 2016 Jul;44(7):1327–37.
30. Badia X, Diaz-Prieto A, Gorriz MT, Herdman M, Torrado H, Farrero E, et al. Using the EuroQol-5D to measure changes in quality of life 12 months after discharge from an intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2001 Dec;27(12):1901–7.
31. Daniel WW, Cross CL. *Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences*. 10th ed. Hoboken: Wiley; 2018
32. Caziuc A, Schlanger D, Amarinei G, Dindelegan GC. Neutrophils-to-lymphocytes, lymphocytes to-monocytes and platelets-to-lymphocytes ratios - predictive biomarkers for response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2020 Feb;25(1):182–7.
33. Kashyap D, Pal D, Sharma R, Garg VK, Goel N, Koundal D, Zaguia A, Koundal S, Belay A. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int*. 2022 Apr 18;2022:9605439. doi: 10.1155/2022/9605439.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção, 2022 [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-mama/prevencao>. Acesso em: 23 jul. 2023.
35. Binotto M, Schwartzmann G. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de Pacientes com Câncer de Mama: Revisão Integrativa da Literatura. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 16 de março de 2020 [citado 27 de agosto de 2023];66(1). Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/405>
36. Mokhtari-Hessari P, Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Oct 12;18(1):338. doi: 10.1186/s12955-020-01591-x.

37. Vitorino LM, Lopes-Júnior LC, de Oliveira GH, Tenaglia M, Brunheroto A, Cortez PJO, Lucchetti G. Spiritual and religious coping and depression among family caregivers of pediatric cancer patients in Latin America. *Psychooncology*. 2018 Aug;27(8):1900-1907. doi: 10.1002/pon.4739.
38. Abrahão CA, Bomfim E, Lopes-Júnior LC, Pereira-da-Silva G. Complementary Therapies as a Strategy to Reduce Stress and Stimulate Immunity of Women With Breast Cancer. *J Evid Based Integr Med*. 2019 Jan-Dec;24. doi: 10.1177/2515690X19834169.
39. Velasco Yanez RJ, Carvalho Fernandes AF, Miranda Mattos S, Moreira TMM, Moura Barbosa Castro RC, Corpes EF, Lopes-Júnior LC. Palliative care in the treatment of women with breast cancer: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2023 Jun 28;13(6). doi: 10.1136/bmjopen-2022-068236.
40. Lopes-Júnior LC, Ferrarini T, Pires LBC, Rodrigues JG, Salaroli LB, Nunes KZ. Cancer symptom clusters in adult patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis protocol. *PLoS One*. 2022 Sep 6;17(9). doi: 10.1371/journal.pone.0273411.
41. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]*. 2018 Jun [cited in 2023 Aug 27];19(6). Available in: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.6.1661>
42. Xu T, Zhang SM, Wu HM, Wen XM, Qiu DQ, Yang YY, et al. Prognostic significance of prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index in patients after curative breast cancer resection: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2022 Nov;22(1):1128. doi: 10.1186/s12885-022-10218-x.
43. Wang D, Hu X, Xiao L, Long G, Yao L, Wang Z, et al. Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index Predict the Prognosis of Patients with HCC. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2021 Feb;25(2):421–7. doi: 10.1007/s11605-019-04492-7.
44. Wang G, Li N, Chang S, Bassig BA, Guo L, Ren J, et al. A prospective follow-up study of the relationship between C-reactive protein and human cancer risk in the Chinese Kailuan Female Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015 Feb;24(2):459–65. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1112.
45. Zhu M, Ma Z, Zhang X, Hang D, Yin R, Feng J, et al. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis. *BMC Med*. 2022 Sep;20(1):301. doi: 10.1186/s12916-022-02506-x.
46. Afify SM, Hassan G, Seno A, Seno M. Cancer-inducing niche: the force of chronic inflammation. *Br J Cancer*. 2022 Jul;127(2):193–201. doi: 10.1038/s41416-022-01775-w.
47. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci AMS*. 2017 Jun;13(4):851–63. doi: 10.5114/aoms.2016.58928.

48. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F., Ryan D., DeJonge L., de la Bretonne J., et al. Contribuições da gordura corporal total, compartimentos do tecido adiposo subcutâneo abdominal e tecido adiposo visceral para o complicações metabólicas da obesidade. *Metabolismo*. 2001; 50 :425–435.
49. Gathirua-Mwangi WG, Song Y, Monahan PO, Champion VL, Zollinger TW. Associations of metabolic syndrome and C-reactive protein with mortality from total cancer, obesity-linked cancers and breast cancer among women in NHANES III. *Int J Cancer*. 2018 Aug;143(3):535–42. doi: 10.1002/ijc.31344.
50. Suzuki R, Saji S, Toi M. Impact of body mass index on breast cancer in accordance with the life-stage of women. *Front Oncol*. 2012;2:123. doi: 10.3389/fonc.2012.00123.
51. Wei B, Yao M, Xing C, Wang W, Yao J, Hong Y, et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther*. 2016;9:5567–75. doi: 10.2147/OTT.S108419.
52. Gago-Dominguez M, Matabuena M, Redondo CM, Patel SP, Carracedo A, Ponte SM, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and breast cancer risk: analysis by subtype and potential interactions. *Sci Rep*. 2020 Aug;10(1):13203. doi: 10.1038/s41598-020-70077-z.
53. Cho U, Park HS, Im SY, Yoo CY, Jung JH, Suh YJ, et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *PloS One*. 2018;13(7). doi: 10.1371/journal.pone.0200936.
54. Kim JY, Jung EJ, Kim JM, Lee HS, Kwag SJ, Park JH, et al. Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predicts breast cancer prognosis. *BMC Cancer*. 2020 Dec;20(1):1206. doi: 10.1186/s12885-020-07700-9.
55. Jadoon SK, Soomro R, Ahsan MN, Ijaz Khan RM, Iqbal S, Yasmin F, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with clinical, pathological, radiological, laboratory features and disease outcomes of invasive breast cancer patients: A retrospective observational cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2023 May;102(20). doi: 10.1097/MD.00000000000033811
56. Corbeau I, Jacot W, Guiu S. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancers*. 2020 Apr;12(4). doi: 10.3390/cancers12040958.
57. Faria SS, Fernandes PCJ, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalsecience*. 2016;10. doi: 10.3332/ecancer.2016.702.
58. Zhang P, Zong Y, Liu M, Tai Y, Cao Y, Hu C. Prediction of outcome in breast cancer patients using test parameters from complete blood count. *Mol Clin Oncol*. 2016 Jun;4(6):918–24. doi: 10.3892/mco.2016.827.
59. Lee J, Kim DM, Lee A. Prognostic Role and Clinical Association of Tumor-Infiltrating Lymphocyte, Programmed Death Ligand-1 Expression with Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019 Apr;51(2):649–63. doi: 10.4143/crt.2018.270.

60. Kim YY, Park HK, Lee KH, Kim KI, Chun YS. Prognostically Distinctive Subgroup in Pathologic N3 Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2016 Jun;19(2):163–8. doi: 10.4048/jbc.2016.19.2.163.
61. Kim JY, Jung EJ, Kim JM, Lee HS, Kwag SJ, Park JH, et al. Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predicts breast cancer prognosis. *BMC Cancer*. 2020 Dec;20(1):1206. doi: 10.1186/s12885-020-07700-9.
62. Jia W, Wu J, Jia H, Yang Y, Zhang X, Chen K, et al. The Peripheral Blood Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Is Superior to the Lymphocyte-To-Monocyte Ratio for Predicting the Long-Term Survival of Triple-Negative Breast Cancer Patients. *PloS One*. 2015;10(11). doi: 10.1371/journal.pone.0143061.
63. Ma JY, Ke LC, Liu Q. The pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio predicts clinical outcomes in patients with cervical cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(43). doi: 10.1097/MD.00000000000012897.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Aqui reportamos dados de mulheres de meia idade diagnosticadas com câncer de mama não metastático, com baixo nível de escolaridade e reduzida renda mensal. Apresentam em sua grande maioria excesso de peso, como também medidas antropométricas aumentadas, com riscos à saúde.

Uma atenção e cuidados personalizados são necessários a essas pacientes com câncer, especialmente àqueles que apresentam estado nutricional prejudicado, como no sobrepeso e obesidade. Trata-se de uma condição e um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer, pior evolução terapêutica, assim como risco de recidiva.

Uma equipe interprofissional atenta às necessidades e preferências das pacientes são cruciais para a elaboração de intervenções personalizadas a essas pacientes. Conhecer e determinar as razões e fatores de risco que impactam na evolução prejudicada do estado nutricional, aplicando estratégias adequadas, garantirá melhor qualidade de vida dessas pacientes.

Nos achados deste estudo, pudemos perceber que houve baixa prevalência de risco nutricional, de acordo com o instrumento utilizado (NRS-2002), uma vez que essa avaliação se baseia primordialmente em classificar como risco nutricional os pacientes com perda de peso e comprometimento alimentar. Apesar disso, não podemos deixar de considerar que o excesso de peso é um grande fator de risco nutricional, com impacto sobre a saúde dos pacientes em tratamento para o câncer de mama.

Importante ressaltar a associação que a idade, bem como sintomas de dor/desconforto e ansiedade/depressão apresentaram com o estado nutricional na presente amostra. Isso reforça a importância da atenção que deve ser dada a essas condições, e que precisam ser alvos de intervenção da equipe interprofissional para o seu manejo adequado.

Ademais, em nossa amostra, podemos perceber, no que tange aos aspectos inflamatórios avaliados, que a PCR esteve elevada desde o início do tratamento,

mantendo-se da mesma forma com a evolução da quimioterapia. Os biomarcadores RNL e RPL, apesar de se apresentarem no primeiro ciclo com média abaixo das referências, elevaram-se com o transcorrer dos ciclos de quimioterapia, mostrando que a amostra em estudo apresentou, especialmente no terceiro ciclo de quimioterapia, prognóstico ruim em relação ao câncer, e que pode impactar negativamente na recuperação e qualidade de vida dos pacientes.

Dessa forma, determinar os fatores que estão associados ao estado nutricional, bem como aos marcadores inflamatórios é de suma importância para estabelecer as causas que impactam na saúde desses pacientes e poder traçar estratégias individualizadas de cuidados. Os achados deste estudo são de relevância para a atualização das estratégias terapêuticas para essa população específica de mulheres com câncer de mama em estágio I, II e III bem como para nortear futuros estudos nessa área.

## 7. REFERÊNCIAS

- ABRAHÃO, C. A. et al. Complementary Therapies as a Strategy to Reduce Stress and Stimulate the Immunity of Women With Breast Cancer. **Journal of evidence-based integrative medicine**, v. 24, p. 2515690X19838897, dez. 2019.
- ADAM, R. et al. Nutritional status and quality of life among breast Cancer patients undergoing treatment in Addis Ababa, Ethiopia. **BMC Women's Health**, v. 23, n. 1, p. 428, 11 ago. 2023.
- AFIFY, S. M. et al. Cancer-inducing niche: the force of chronic inflammation. **British journal of cancer**, v. 127, n. 2, p. 193–201, jul. 2022.
- AGRESTI, A. An introduction to categorical data analysis. **New York: Wiley**, p. 350–354, 1990.
- AKBARI, M. et al. Neoadjuvant VS adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer; a retrospective cohort study. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 84, p. 104921, 2022.
- AMIRI-DASHATAN, N. et al. Metabolomic study of serum in patients with invasive ductal breast carcinoma with LC-MS/MS approach. **The International journal of biological markers**, v. 37, n. 4, p. 349–359, dez. 2022.
- BADIA, X. et al. Using the euroqol-5d to measure changes in quality of life 12 months after discharge from an intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 12, p. 1901–1907, 2001.
- BADVE, S. S.; GÖKMEN-POLAR, Y. Ductal carcinoma in situ of breast: update 2019. **Pathology**, v. 51, n. 6, p. 563–569, out. 2019.
- BARRADAS. Para além das classificações biomédicas: a experiência do câncer de mama no Brasil, 1990-2015. p. 625–643, 2022.
- BARRÉRE; TANAKA; FABRE. Modulação nutricional em radioterapia, quimioterapia e imunoterapia. Em: **Nutrição Clínica na Oncologia**. [s.l.] Atheneu, 2019.
- BAUER, D. F. Constructing Confidence Sets Using Rank Statistics. **Journal of the American Statistical Association**, v. 67, n. 339, p. 687–690, 1972.
- BENCHAMA, O. et al. Inhibition of triple negative breast cancer-associated inflammation and progression by N- acylethanolamine acid amide hydrolase (NAAA). **Scientific reports**, v. 12, n. 1, p. 22255, 23 dez. 2022.
- BINOTTO, M.; SCHWARTSMANN, G. Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de Pacientes com Câncer de Mama : Revisão Integrativa da Literatura. v. 66, n. 1, 2020.
- BLACKBURN, G. L.; THORNTON, P. A. Nutritional Assessment of the Hospitalized Patient. **Medical Clinics of North America**, v. 63, n. 5, p. 1103–1115, set. 1979.
- BLUM, J. L. et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 35, n. 23, p. 2647–2655, 10 ago. 2017.
- BRASIL. **Prevenção**. , 19 out. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-mama/prevencao>>. Acesso em: 23 jul. 2023
- BURSTEIN, H. J. et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 32, n. 10, p. 1216–1235, out. 2021.

- CAIRAT, M. et al. Circulating inflammatory biomarkers, adipokines and breast cancer risk-a case-control study nested within the EPIC cohort. **BMC medicine**, v. 20, n. 1, p. 118, 18 abr. 2022.
- CALIXTO-LIMA; DOK-NASCIMENTO; REIS. Desnutrição Energético-Protéica. Em: **Interpretação de exames laboratoriais aplicados a nutrição clínica**. Barueri: Rubio, 2012. p. 93–112.
- CASARI, L. et al. Estado Nutricional e Sintomas Gastrointestinais em Pacientes Oncológicos Submetidos à Quimioterapia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 2, p. 1–7, 2021.
- CATHCART-RAKE, E. J.; SANFT, T.; TEVAARWERK, A. J. Weight gain after breast cancer diagnosis: It's complicated.... **Cancer**, v. 128, n. 17, p. 3152–3154, 2022.
- CHEN, L. et al. Nutritional Risk Index Predicts Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, 2022.
- CHEN, X. et al. Weight change and its correlates among breast cancer survivors. **Nutrition and cancer**, v. 63, n. 4, p. 538–548, 2011.
- CHO, U. et al. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. **PloS one**, v. 13, n. 7, p. e0200936, 2018.
- CHOW, R. et al. Weight changes of younger and older early breast cancer patients-a meta regression. **Annals of palliative medicine**, v. 10, n. 10, p. 10222–10227, out. 2021.
- CISNEROS, K. et al. Impacto del tratamiento antineoplásico en el estado nutricional en pacientes con cáncer de mama. **Nutrición Hospitalaria**, v. 30, p. 876–882, out. 2014.
- CURIGLIANO, G. et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 28, n. 8, p. 1700–1712, 1 ago. 2017.
- DANIEL, WW; CROSS, C. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. **Hoboken: Wiley**, 2018.
- DAVIS, A. A. et al. Circulating tumour DNA characterisation of invasive lobular carcinoma in patients with metastatic breast cancer. **EBioMedicine**, v. 86, p. 104316, dez. 2022.
- DE CICCO, P. et al. Nutrition and breast cancer: A literature review on prevention, treatment and recurrence. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1–28, 2019.
- DESMEDT, C. et al. Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 34, n. 16, p. 1872–1881, 1 jun. 2016.
- EBCTCG. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. **The Lancet. Oncology**, v. 19, n. 1, p. 27–39, jan. 2018.
- ELLULU, M. S. et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. **Archives of medical science : AMS**, v. 13, n. 4, p. 851–863, jun. 2017.
- ERIĆ, I. et al. Breast cancer in young women: Pathologic and immunohistochemical features. **Acta Clinica Croatica**, v. 57, n. 3, p. 497–502, 2018.
- EUROQOL GROUP. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health policy**, v. 16, n. 3, p. 199–208, 1990.
- FAGUNDES; SIMÕES. Estadiamento do câncer. Em: **Câncer - Estadiamento & Tratamento: AJCC/TNM Atualizado**. 2. ed. [s.l.] Lemar & Goi, 2018. p. 21–25.

FENG, Y. et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes & Diseases**, v. 5, n. 2, p. 77–106, jun. 2018.

FERREIRA, L. N. et al. EQ-5D Portuguese population norms. **Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation**, v. 23, n. 2, p. 425–430, mar. 2014.

FIGUEIREDO et al. Desempenho do escore prognóstico de Glasgow no câncer gástrico. v. 54, 2021.

FRIEDENREICH, C. M.; RYDER-BURBIDGE, C.; MCNEIL, J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. **Molecular oncology**, v. 15, n. 3, p. 790–800, mar. 2021.

FRISANCHO, R. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. **Clinical Nutrition**, v. 10, n. 2, p. 131–132, 1991.

GBD. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet (London, England)**, v. 400, n. 10352, p. 563–591, 20 ago. 2022.

GIAQUINTO, A. N. et al. Breast Cancer Statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 6, p. 524–541, 2022.

GIULIANO, A. E. et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 67, n. 4, p. 290–303, 8 jul. 2017.

GODINHO-MOTA, J. C. M. et al. Impact of Chemotherapy Regimens on Body Composition of Breast Cancer Women: A Multicenter Study across Four Brazilian Regions. **Nutrients**, v. 15, n. 7, 30 mar. 2023.

GORRINGE, K. L.; FOX, S. B. Ductal Carcinoma In Situ Biology, Biomarkers, and Diagnosis. **Frontiers in oncology**, v. 7, p. 248, 2017.

GRADISHAR, W. J. et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2021. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN**, v. 19, n. 5, p. 484–493, 1 maio 2021.

GRAM, E. G. et al. The long-term psychosocial consequences of screen-detected ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 70, p. 41–48, ago. 2023.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883–899, 19 mar. 2010.

GUPTA, A. et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and odds of breast cancer by molecular subtype: analysis of the MEND study. **Oncotarget**, v. 12, n. 13, p. 1230–1242, 22 jun. 2021.

GUSTALIK, J.; AEBISHER, D.; BARTUSIK-AEBISHER, D. Photodynamic therapy in breast cancer treatment. **Journal of Applied Biomedicine**, v. 20, n. 3, p. 98–105, 2022.

HAN, C. J. et al. Symptom Clusters in Patients With Gastrointestinal Cancers Using Different Dimensions of the Symptom Experience. **Journal of pain and symptom management**, v. 58, n. 2, p. 224–234, ago. 2019.

HARBECK, N. et al. Breast cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, p. 66, 23 set. 2019.

HEIDARY, Z. et al. Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of the Qualitative Studies. **Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center**, v. 30, p. 10732748231168318, dez. 2023.

HILDON, Z. et al. Clinicians and patients views of metrics of change derived from patient reported outcome measures (PROMs) for comparing providers performance of surgery. **BMC Health Services Research**, v. 12, n. 1, 2012.

HOLLANDER, M; WOLFE, D. Nonparametric statistical methods. **New York: John Wiley & Sons**, p. 139–146, 1973.

HONG, R.; XU, B. Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. **Cancer communications (London, England)**, v. 42, n. 10, p. 913–936, out. 2022.

HOPPER, J. L. et al. Age-specific breast cancer risk by body mass index and familial risk: prospective family study cohort (ProF-SC). **Breast cancer research : BCR**, v. 20, n. 1, p. 132, 3 nov. 2018.

INCA. **Estatísticas do câncer**. , 23 jun. 2022a. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>>. Acesso em: 23 jul. 2023

INCA. **Conceito e magnitude**. , 16 set. 2022b. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>>. Acesso em: 16 set. 2023

JESTIN HANNAN, C. et al. Geographical differences in cancer treatment and survival for patients with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. **The British journal of surgery**, v. 107, n. 11, p. 1500–1509, out. 2020.

JESUS AS; AJALA SR; SALDANHA CA; SPEXOTO. Fatores Associados à Qualidade de Vida Relacionada à Saúde de Pacientes com Câncer em Tratamento Clínico. v. 65, n. 2, 2019.

KASHYAP, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. **BioMed research international**, v. 2022, p. 9605439, 2022.

KIM, E.-S.; KIM, S. Y.; MOON, A. C-Reactive Protein Signaling Pathways in Tumor Progression. **Biomolecules & therapeutics**, v. 31, n. 5, p. 473–483, 1 set. 2023.

KOH, J.; KIM, M. J. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. **Korean Journal of Radiology**, v. 20, n. 1, p. 69, 2019.

KONDRUP, J. et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. **Clinical Nutrition**, v. 22, n. 3, p. 321–336, 2003.

LI, Y. et al. Predictive value of controlling nutritional status score in postoperative recurrence and metastasis of breast cancer patients with HER2-low expression. **Frontiers in oncology**, v. 13, p. 1116631, 2023.

LIU, R. et al. Cancer-Specific Survival Outcome in Early-Stage Young Breast Cancer: Evidence From the SEER Database Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, n. January, p. 1–10, 2022.

LIU, X.-Z.; PEDERSEN, L.; HALBERG, N. Cellular mechanisms linking cancers to obesity. **Cell stress**, v. 5, n. 5, p. 55–72, 12 abr. 2021.

LOHMAN, T; ROCHE, A; MARTORELL, R. **A Review of: “Anthropometric Standardization Reference Manual”**. [s.l: s.n.].

LOPES JÚNIOR, L. C.; LIMA, R. A. G. DE. **Cuidado ao câncer e a prática interdisciplinar. Cadernos de Saúde Pública**, 2019.

LOPES-JÚNIOR, L. C.; VERONEZ, L. C. Personalized Care for Patients with Cancer in the Precision-Medicine Era. **International journal of environmental research and public health**, v. 20, n. 4, 9 fev. 2023.

LUKASIEWICZ, S. et al. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. **Cancers**, v. 13, n. 17, 25 ago. 2021.

MARTINS. Avaliação do estado nutricional no paciente cirúrgico. Em: **Tratado de nutrição e metabolismo em cirurgia**. [s.l.] Rubio, 2013. p. 207–229.

MATHUR, K.; KURBANOVA, N.; QAYYUM, R. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) and all-cause mortality in general population: insights from national health and nutrition education survey. **Platelets**, v. 30, n. 8, p. 1036–1041, 2019.

MCCART REED, A. E. et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype. **Breast cancer research : BCR**, v. 23, n. 1, p. 6, 7 jan. 2021.

MELLO, I. R. et al. Cluster de Sintomas e o Impacto na Qualidade de Saúde Global de Pacientes com Câncer Avançado. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 3, 2021.

MEN, H.; LIANG, C.; YU, M. Thrombocytosis as a prognostic factor in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis of literature. **Journal of cancer research and therapeutics**, v. 11, n. 1, p. 67–72, mar. 2015.

NEAGU, A.-N. et al. Proteomics-Based Identification of Dysregulated Proteins and Biomarker Discovery in Invasive Ductal Carcinoma, the Most Common Breast Cancer Subtype. **Proteomes**, v. 11, n. 2, 3 abr. 2023.

NITZ, U. et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 37, n. 10, p. 799–808, 1 abr. 2019.

NORMILIO-SILVA, K. et al. Long-term survival, quality of life, and quality-adjusted survival in critically ill patients with cancer. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 7, p. 1327–1337, 2016.

PEGINGTON, M. et al. Magnitude and attributed reasons for adult weight gain amongst women at increased risk of breast cancer. **BMC women's health**, v. 22, n. 1, p. 447, 12 nov. 2022.

PEREIRA, HILKA; VIAPIANA, P.; SILVA, K. Artigo Original Câncer de Mama em Mulheres Jovens Artigo submetido em 7/9/17; aceito para publicação em 11/12/17 Revista Brasileira de. **Cancerologia**, v. 63, n. 2, p. 103–109, 2017.

RING, A. et al. Clinical and Biological Aspects of Disseminated Tumor Cells and Dormancy in Breast Cancer. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, n. June, p. 1–20, 2022.

SALAS, S. et al. Nutritional Factors during and after Cancer: Impacts on Survival and Quality of Life. **Nutrients**, v. 14, n. 14, 19 jul. 2022.

SCHWEDHELM, C. et al. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Nutrition reviews**, v. 74, n. 12, p. 737–748, dez. 2016.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 9, n. 10, 26 set. 2017.

SHAHID, R. K. et al. Diabetes and Cancer: Risk, Challenges, Management and Outcomes. **Cancers**, v. 13, n. 22, 16 nov. 2021.

SHIEN, T.; IWATA, H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 50, n. 3, p. 225–229, 9 mar. 2020.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 66, n. 1, p. 7–30, fev. 2016.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 1, p. 7–30, jan. 2018.

SILVEIRA, F. M. et al. Impacto do tratamento quimioterápico na qualidade de vida de pacientes oncológicos. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, p. 1–9, 2021.

SMOLARZ, Beata.; NOWAK, A. Zadrożna.; ROMANOWICZ, Hanna. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). **Cancers**, v. 14, n. 10, p. 2569, 23 maio 2022.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

TEMPLETON, A. J. et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 23, n. 7, p. 1204–1212, jul. 2014.

TOIYAMA, Y. et al. Elevated platelet count as predictor of recurrence in rectal cancer patients undergoing preoperative chemoradiotherapy followed by surgery. **International surgery**, v. 100, n. 2, p. 199–207, fev. 2015.

VOLANAKIS, J. E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. **Molecular immunology**, v. 38, n. 2–3, p. 189–197, ago. 2001.

WANG, D. et al. Prognostic Nutritional Index and Systemic Immune-Inflammation Index Predict the Prognosis of Patients with HCC. **Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract**, v. 25, n. 2, p. 421–427, fev. 2021.

WANG, G. et al. A prospective follow-up study of the relationship between C-reactive protein and human cancer risk in the Chinese Kailuan Female Cohort. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 24, n. 2, p. 459–465, fev. 2015.

WEI, B. et al. The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 5567–5575, 2016.

WHO. **World Health Report 1995**. , 22 mar. 1995. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177478/WHA48\\_3\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177478/WHA48_3_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 17 set. 2023

WHO. **Obesity: Preventing and managing the global epidemic** 2000. Disponível em: <[http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)>. Acesso em: 27 ago. 2023

WHO. **Cancer management**. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 15 jul. 2023

XIN-JI, Z. et al. The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis. **International journal of surgery (London, England)**, v. 21, p. 84–91, set. 2015.

XU, T. et al. Prognostic significance of prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index in patients after curative breast cancer resection: a retrospective cohort study. **BMC cancer**, v. 22, n. 1, p. 1128, 3 nov. 2022.

YOUN, H. J.; HAN, W. A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 21, n. 4, p. 867–880, 1 abr. 2020.

YU, J. et al. Increased platelet-to-lymphocytes ratio is associated with poor long-term prognosis in patients with pancreatic cancer after surgery. **Medicine**, v. 97, n. 25, jun. 2018.

YU, K.-D. et al. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncology**, v. 6, n. 9, p. 1390–1396, set. 2020.

YU, M. et al. Pretreatment thrombocytosis as a prognostic factor in women with gynecologic malignancies: a meta-analysis. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 13, n. 12, p. 6077–6081, 2012.

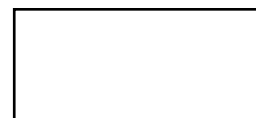
ZHANG, M. et al. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. **BioMed research international**, v. 2017, 2017.

ZHANG, X.; RAN, Y. Prognostic role of elevated platelet count in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 4, p. 5379–5387, 2015.

ZHU, J. et al. Research on the applicability of an exercise rehabilitation app aiming to improve the mental and physical health of breast cancer patients in the post-operative period. **Frontiers in Psychology**, v. 14, 2023.

ZHU, Y. et al. Platelet-lymphocyte ratio acts as an indicator of poor prognosis in patients with breast cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 1, p. 1023–1030, 3 jan. 2017.

## APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Título da pesquisa: **ONCOCARDIOLOGIA: SUBSÍDIOS PARA O CUIDADO PERSONALIZADO**

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior, Enfermeiro, Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo. Professor Adjunto da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). COREN-SP: 332.582 & Profa. Dra. Karolini Zuqui Nunes, Enfermeiro, Doutora em Ciências Fisiológicas pela UFES. Professora Adjunta da UFES. COREN-ES: 330.379.

O(A) Sr.(a) \_\_\_\_\_ foi convidado (a) a participar da pesquisa intitulada Consulta de Enfermagem ao paciente com câncer submetido à quimioterapia ambulatorial: subsídios para o cuidado personalizado em Oncologia, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Luís Carlos Lopes-Júnior e da Profa. Dra. Karolini Zuqui Nunes.

### JUSTIFICATIVA

O câncer e as doenças cardiovasculares apresentam-se de forma isolada, como as principais causas de mortalidade em todo o mundo. Principalmente em decorrência de avanços na terapêutica oncológica, as doenças cardiovasculares nos pacientes com câncer são eventos cada vez mais frequentes. Assim é importante um tratamento que vise à prevenção e o manejo dos sintomas oncológicos e complicações cardiovasculares advindas do câncer e de sua terapêutica, que poderá promover maior resolutividade, qualidade de vida e aprimorar a assistência.

### OBJETIVO(S) DA PESQUISA

O objetivo geral dessa pesquisa é avaliar o perfil e risco cardiovascular de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia ambulatorial e identificar os fatores associados ao câncer e a terapêutica oncológica.

### PROCEDIMENTOS

Durante as 6 primeiras quimioterapias que você irá receber, será realizado um acompanhamento incluindo consultas (coleta de dados e exame físico) e será aplicados três questionários: I - Memorial Symptom Assessment Scale, para identificar os agrupamentos de sintomas do câncer que você está experienciando, II - EQ5D- - EuroQol 5 dimensionss and 3 levels, para avaliar a sua qualidade de vida relacionada à saúde. Também, será realizado uma avaliação antropométrica (peso, altura, pregas cutâneas, etc) e avaliação nutricional. Além disso, será avaliado os dados do seu exame de hemograma que já faz parte das rotinas de consultas dos pacientes no ambulatório, uma vez que, você realizará o exame de hemograma um dia antes ou no mesmo dia da consulta de quimioterapia ambulatorial conforme protocolo do Hospital Santa Rita. Portanto, os dados do hemograma serão acessados diretamente no seu prontuário médico. Na primeira sessão de quimioterapia e na sexta sessão de quimioterapia, você fará um exame de eletrocardiograma e será coletado uma amostra de sangue para avaliarmos algumas moléculas que podem estar relacionadas ao seu tratamento quimioterápico. Esses exames serão realizados todos no Hospital Santa Rita (no dia que você estiver na primeira e na sexta sessão de quimioterapia) e não terá nenhum custo a você.

As Consultas acontecerão conforme retorno do paciente ao médico oncologista clínico que coincidirá com os ciclos de quimioterapia. A realização da Consulta e aplicação dos instrumentos de coleta de dados serão realizados pelos pesquisadores principais desse projeto e pela equipe de estudantes membros do Grupos de Estudos e Pesquisa em Oncologia (GEPONC/CNPq/UFES), que serão devidamente capacitados e terão a supervisão dos docentes pesquisadores deste estudo.

### DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa será conduzida no Ambulatório do Hospital Santa Rita de Cássia, Vitória/ES, com duração média de 50 minutos (para a primeira e sexta consulta), e as demais consultas (2ª, 3ª, 4ª, e 5ª) aproximadamente 30 minutos.

### RISCOS E DESCONFORTOS

Existe a possibilidade de constrangimento ao responder as perguntas presentes nos instrumentos, desconforto, estresse e cansaço. Para minimizar esses riscos, salientamos que a Consulta poderá ser interrompida a qualquer momento, caso o participante desejar. As respostas serão confidenciais, o questionário não será identificado pelo nome para que seja mantido o anonimato e a participação é voluntária. A coleta de sangue poderá trazer incômodo, e será feita por pessoa experiente no Laboratório de Análises Clínicas do próprio Hospital Santa Rita, com todos os cuidados de higiene e

material limpo, novo e de uso único. Não há problema em deixar de fazer alguma das coletas de materiais, se isto trazer muito incômodo. Garante-se a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

### **BENEFÍCIOS**

A obtenção de dados através dessa avaliação vai favorecer a assistência, a cientificidade do cuidado e a qualidade do serviço. Traçar o perfil cardiovascular dos pacientes com câncer recebendo quimioterapia permitirá que a prestação de cuidados possa ser padronizada e personalizada para cada indivíduo.

### **ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA**

O participante deste estudo, será acompanhado pelos pesquisadores, os quais são enfermeiros e estudantes de enfermagem, durante todas as consultas no ambulatório.

### **GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO**

O(A) Sr.(a) não é obrigado(a) a participar da pesquisa, podendo deixar de participar dela em qualquer momento de sua execução, sem que haja penalidades ou prejuízos decorrentes de sua recusa. Caso decida retirar seu consentimento, o(a) Sr.(a) não mais será contatado(a) pelos pesquisadores.

### **GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE**

Os pesquisadores se comprometem a resguardar sua identidade durante todas as fases da pesquisa, inclusive após publicação.

### **GARANTIA DE RESSARCIMENTO FINANCEIRO e GARANTIA DE INDENIZAÇÃO**

Essa pesquisa não requer gastos financeiros por parte do participante. Ressaltamos a garantia de indenização aos participantes diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

**ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS** Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, o(a) Sr.(a) pode contatar o pesquisador Dr. Luís Carlos Lopes Júnior no telefone 27 99249-7217 e a pesquisadora Dra. Karolini Zuqui Nunes no telefone 28 99965-7838, ou endereço: Departamento de Enfermagem, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29.040090, Vitória - ES, Brasil. Sr. (a) também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP/CCS/UFES) - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Prédio do CCS, Av. Marechal Campos, 1468 Maruípe, Prédio da Administração do CCS, CEP 29.040-090, Vitória - ES, Brasil. Telefone: (27) 3335-7211. Email: cep.ufes@hotmail.com

Eu, \_\_\_\_\_ declaro que fui verbalmente informado e esclarecido sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante, rubricada em todas as páginas.

Vitória, ES, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Participante da pesquisa/Responsável legal


Na qualidade de pes ONCOCARDIOLOGIA: SUBSÍDIOS PARA O , eu, Luís Carlos Lopes Júnior e Karolini Zuqui Nunes, declaro ter cumprido as exigências do(s) item(s) IV.3 e IV.4 (se pertinente), da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luís Carlos Lopes Júnior  
Professor Adjunto DENF/CCS/UFES.


\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Karolini Zuqui Nunes  
Professora Adjunta do DENF/CCS/UFES

## APÊNDICE B - Questionários de coleta de dados

### Caracterização sócio demográfica e clínica



## FICHA DE REGISTRO DE TUMOR



FORM. 001 RC

---

#### IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

01 - NÚMERO DO PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

02 - NÚMERO DO DOCUMENTO DE IDENTIFICAÇÃO CIVIL: \_\_\_\_\_

04 - NOME COMPLETO DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

05 - NOME COMPLETO DA MÃE: \_\_\_\_\_

03 - TIPO DE DOCUMENTO

<input type="checkbox"/> 1- Cartão SUS	<input type="checkbox"/> 5- PIS/PASEP
<input type="checkbox"/> 2- CPF	<input type="checkbox"/> 6- Certidão de nascimento
<input type="checkbox"/> 3- Identidade (RG)	<input type="checkbox"/> 7- Outro
<input type="checkbox"/> 4- Título de eleitor	<input type="checkbox"/> 9- Sem informação

06 - SEXO  
 1- Masculino     2- Feminino

07 - DATA DO NASCIMENTO

08 - IDADE NA DATA DA PRIMEIRA CONSULTA

09 - LOCAL DE NASCIMENTO

10 - RAÇA / COR DA PELE  
 1- Branca  
 2- Preta  
 3- Amarela  
 4- Parda  
 5- Indígena  
 9- Sem informação

11 - ESCOLARIDADE NA ÉPOCA DA MATRÍCULA  
 1- Nenhuma  
 2- Fundamental incompleto  
 3- Fundamental completo  
 4- Nível médio  
 5- Nível superior incompleto  
 6- Nível superior completo  
 9- Sem informação

12 - OCUPAÇÃO PRINCIPAL

13 - PROCEDÊNCIA (CÓDIGO DO IBGE)  
 \_\_\_\_\_

---

#### ITENS DE LOCALIZAÇÃO DO PACIENTE

14 - ENDEREÇO PERMANENTE: \_\_\_\_\_

15 - BAIRRO DA RESIDÊNCIA: \_\_\_\_\_

16 - CIDADE DA RESIDÊNCIA: \_\_\_\_\_

17 - UNIDADE DA FEDERAÇÃO DA RESIDÊNCIA: \_\_\_\_\_

18 - TELEFONE DE REFERÊNCIA: \_\_\_\_\_

19 - CEP DA RESIDÊNCIA: \_\_\_\_\_

20 - CORREIO ELETRÔNICO PARA CONTATO: \_\_\_\_\_

---

#### ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

21 - DATA DA 1ª CONSULTA NO HOSPITAL:  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

22 - DATA DO PRIMEIRO DIAGNÓSTICO DO TUMOR  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

23 - DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO ANTERIORES

<input type="checkbox"/> 1- Sem diag./Sem trat.
<input type="checkbox"/> 2- Com diag./Sem trat.
<input type="checkbox"/> 3- Com diag./Com trat.
<input type="checkbox"/> 4- Outros
<input type="checkbox"/> 9- Sem informação

24 - BASE MAIS IMPORTANTE PARA O DIAGNÓSTICO DO TUMOR

<input type="checkbox"/> 1- Clínica
<input type="checkbox"/> 2- Pesquisa clínica
<input type="checkbox"/> 3- Exame por imagem
<input type="checkbox"/> 4- Marcadores tumorais
<input type="checkbox"/> 5- Citologia
<input type="checkbox"/> 6- Histologia da metástase
<input type="checkbox"/> 7- Histologia do tumor primário
<input type="checkbox"/> 9- Sem informação

---

#### ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO TUMOR

25 - LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO: \_\_\_\_\_

26 - TIPO HISTOLÓGICO DO TUMOR PRIMÁRIO: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

27 - TNM: \_\_\_\_\_    28.a - ESTADIAMENTO CLÍNICO DO TUMOR (TNM): \_\_\_\_\_    29 - pTNM: \_\_\_\_\_

28.b - OUTRO ESTADIAMENTO (DIFERENTE DO TNM E IDADE ATÉ 18 ANOS)  
 \_\_\_\_\_

30 - LOCALIZAÇÃO DE METÁSTASE A DISTÂNCIA  
 \_\_\_\_\_

## ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO PRIMEIRO TRATAMENTO

31 - CLÍNICA DO INÍCIO DE TRATAMENTO NO HOSPITAL

32 - DATA DO INÍCIO DO PRIMEIRO TRATAMENTO ESPECÍFICO PARA O TUMOR, NO HOSPITAL

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

33 - PRINCIPAL RAZÃO PARA A NÃO REALIZAÇÃO DO TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO NO HOSPITAL

- 1- Recusa do tratamento  
 2- Tratamento realizado fora  
 3- Doença avançada, falta de condições clínicas ou outras doenças associadas  
 4- Abandono do tratamento  
 5- Complicações de tratamento  
 6- Óbito  
 7- Outras razões  
 8- Não se aplica  
 9- Sem informação

34 - PRIMEIRO TRATAMENTO RECEBIDO NO HOSPITAL

- 1- Nenhum  
 2- Cirurgia  
 3- Radioterapia  
 4- Quimioterapia  
 5- Hormonioterapia  
 6- Transplante de medula óssea  
 7- Imunoterapia  
 8- Outras  
 9- Sem informação \_\_\_\_\_

\_

35 - ESTADO DA DOENÇA AO FINAL DO PRIMEIRO TRATAMENTO NO HOSPITAL

- 1- Sem evidência da doença (remissão completa)  
 2- Remissão parcial  
 3- Doença estável  
 4- Doença em progressão  
 5- Suporte terapêutico oncológico  
 6- Óbito  
 8- Não se aplica  
 9- Sem informação

36 - DATA DO ÓBITO DO PACIENTE

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

37 - ÓBITO POR CÂNCER

- 1- Sim  
 2- Não  
 9- Ignorado

## ITENS DE CARACTERIZAÇÃO DO PRIMEIRO TRATAMENTO

38 - CASO ANALÍTICO  1- Sim  2- Não39 - INDICAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE SEGUIMENTO  1- Sim  2- Não

## ITEM DE IDENTIFICAÇÃO DO REGISTRADOR

40 - CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO DO REGISTRADOR

## ITENS OPCIONAIS

41 - ESTADO CONJUGAL ATUAL

- 1- Solteiro  
 2- Casado  
 3- Viúvo  
 4- Separado judicialmente  
 5 - União consensual  
 9- Sem informação

42 - DATA DA TRIAGEM

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

43 - HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER

- 1- Sim  
 2- Não  
 9- Sem informação

44 - HISTÓRICO DE CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

- 1- Nunca  
 2- Ex-consumidor  
 3- Sim  
 4- Não avaliado  
 8- Não se aplica  
 9- Sem informação

45 - HISTÓRICO DE CONSUMO DE TABACO

- 1- Nunca  
 2- Ex-consumidor  
 3- Sim  
 4- Não avaliado  
 8- Não se aplica  
 9- Sem informação

46 - ORIGEM DO ENCAMINHAMENTO

- 1- SUS  
 2- Não SUS  
 3- Veio por conta própria  
 8- Não se aplica  
 9- Sem informação

47 - CLÍNICA DE ENTRADA DO PACIENTE NO HOSPITAL

49 - LOCALIZAÇÃO PROVÁVEL DO TUMOR PRIMÁRIO

\_\_\_\_\_

50 - LATERALIDADE DO TUMOR

- 1- Direita  
 2- Esquerda  
 3- Bilateral  
 8- Não se aplica  
 9- Sem informação

51 - OCORRÊNCIA DE MAIS DE UM TUMOR PRIMÁRIO

- 1- Não  
 2- Sim  
 3- Duvidoso

52 - CUSTEIO DO DIAGNÓSTICO DO TUMOR NO HOSPITAL

- 1- Público (SUS)  4- Outros  
 2- Plano de saúde  8- Não se aplica  
 3- Particular  9- Sem informação

53 - CUSTEIO DO TRATAMENTO DO TUMOR NO HOSPITAL

- 1- Público (SUS)  
 2- Plano de saúde  
 3- Particular  
 4- Outros  
 8- Não se aplica  
 9- Sem informação

54 - CAUSA BÁSICA DA MORTE DO PACIENTE

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE C - Questionário EQ-5D

### INSTRUÇÕES

Pense sobre seu estado de saúde atual e assinale com um X (assim), em cada um dos seguintes grupos indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde atual.

#### Mobilidade

1. Não tenho problemas em andar
2. Tenho alguns problemas em andar
3. Estou limitado a ficar na cama

#### Cuidados Pessoais

1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho

#### Ansiedade/Depressão

1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

#### Dor/Desconforto

1. Não tenho dores ou desconforto
2. Tenho dores ou desconforto moderados
3. Tenho dores ou desconforto extremos

#### Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

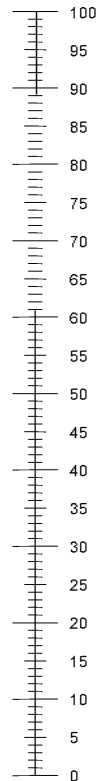
1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

**Gostaríamos de saber o quanto a sua saúde está boa ou má HOJE**

- A escala está numerada de 0 a 100.
- 100 significa a melhor saúde que possa imaginar. 0 significa a pior saúde que possa imaginar.
- Coloque um X na escala de forma a demonstrar como a sua saúde se encontra HOJE.
- Agora, por favor, escreva o número que assinalou na escala no quadrado abaixo.

A SUA SAÚDE HOJE = \_\_\_\_\_

**A pior saúde que possa  
imaginar**



REFERÊNCIA:

© 1997 EuroQol Group

Versão Portuguesa, 1997, 2013.EQ-5D v2. Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEISUC)

## APÊNDICE D – Avaliação antropométrica

<b>AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA</b>				
<b>Avaliador:</b>				
Peso (Kg)	<i>Medida 1</i>	<i>Medida 2</i>	<i>Medida 3</i>	<i>Média de 1, 2 e 3</i>
Estatura (m)				
IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Área de superfície corporal (m <sup>2</sup> )				
Circunferência abdominal (cm)	<i>Medida 1</i>	<i>Medida 2</i>	<i>Medida 3</i>	<i>Média de 1, 2 e 3</i>
PCT (mm)	<i>Medida 1</i>	<i>Medida 2</i>	<i>Medida 3</i>	<i>Média de 1, 2 e 3</i>
Perímetro do braço (cm)	<i>Medida 1</i>	<i>Medida 2</i>	<i>Medida 3</i>	<i>Média de 1, 2 e 3</i>
Perímetro da panturrilha (cm)	<i>Medida 1</i>	<i>Medida 2</i>	<i>Medida 3</i>	<i>Média de 1, 2 e 3</i>
Preensão palmar (mm) - DIREITO	<i>Medida 1</i>	<i>Medida 2</i>	<i>Medida 3</i>	<i>Média de 1, 2 e 3</i>
Preensão palmar (mm) - ESQUERDO	<i>Medida 1</i>	<i>Medida 2</i>	<i>Medida 3</i>	<i>Média de 1, 2 e 3</i>

---

## APÊNDICE E – Avaliação dietética

### DADOS ALIMENTARES

*Muito bem! Agora preciso saber sobre seus hábitos alimentares, como os locais que costuma comprar alimentos, quais refeições realiza e a frequência que costuma consumir determinados alimentos. Vamos lá!*

O(a) sr(a) mudou a consistência dos alimentos ingeridos?	<input type="radio"/> 1 Sim <input type="radio"/> 2 Não Se sim, há quanto tempo? ____ meses OU ____ anos Se sim, para qual consistência? 1 <input type="checkbox"/> Pastosa ou purê 2 <input type="checkbox"/> Líquida ou liquidificada
Mediante ao seu consumo alimentar habitual, o sr(a) considera que reduziu sua alimentação pela metade ou menos da metade?	<input type="radio"/> 1 Sim <input type="radio"/> 2 Não
Quais locais o(a) sr(a) normalmente costuma comprar frutas, verduras e hortaliças?	<input type="radio"/> 1 Supermercados <input type="radio"/> 2 Mercado de bairro <input type="radio"/> 3 Feiras convencionais <input type="radio"/> 4 Feiras orgânicas <input type="radio"/> 5 Produção própria (horta em casa)
Com que frequência o(a) sr(a) consome alimentos orgânicos?	<input type="radio"/> 1 Na maioria das vezes <input type="radio"/> 2 Ocasionalmente <input type="radio"/> 3 Nunca <input type="radio"/> 4 Não estou interessado em produtos orgânicos
O(a) sr(a) tem hábito de consumir café?	<input type="radio"/> 1 Sim <input type="radio"/> 2 Não
Se sim, qual tipo?	<input type="radio"/> 1 Café preparado <input type="radio"/> 2 Espresso <input type="radio"/> 3 Café descafeinado
E qual quantidade por dia?	<input type="radio"/> 1 xícara pequena (50ml) <input type="radio"/> 4 ½ garrafa (330ml) <input type="radio"/> 2 xícara média (100ml) <input type="radio"/> 5 garrafa (700-750ml) <input type="radio"/> 3 xícara grande (250ml) <input type="radio"/> 6 garrafa (1L)
O sr(a) já bebeu chá?	<input type="radio"/> 1 Sim, ainda <input type="radio"/> 2 Nunca

	<input type="radio"/> 3 Só no passado
E qual é a sua média de consumo diário de chá?	<input type="radio"/> 1 _____ mililitros
Em que temperatura o(a) sr(a) geralmente bebe o chá?	<input type="radio"/> 1 Frio <input type="radio"/> 2 Morno <input type="radio"/> 3 Quente <input type="radio"/> 4 Muito quente
O sr(a) lembra qual o seu peso aproximado por volta dos 30 anos de idade?	<input type="radio"/> 1 Não <input type="radio"/> 2 Sim, qual era? ____
O sr(a) lembra o seu peso aproximado há 2 anos?	<input type="radio"/> 1 Não <input type="radio"/> 2 Sim, qual era? ____
O sr(a) já era acompanhado por um nutricionista antes do diagnóstico?	<input type="radio"/> 1 Não <input type="radio"/> 2 Sim
O sr(a) foi atendido por um nutricionista após o diagnóstico?	<input type="radio"/> 1 Não <input type="radio"/> 2 Sim

## APÊNDICE F - Nutritional risk screening (NRS-2002)

Etapa 1- triagem inicial	Sim	Não
1) O IMC é < 20,5Kg/m <sup>2</sup>		
2) O paciente perdeu peso nos 3 últimos meses?		
3) O paciente teve sua ingestão dietética reduzida na última semana?		
4) O paciente é gravemente doente?		

Se obtiver alguma resposta “sim” passar para a 2ª etapa. Repetir a cada 7 dias caso não obtenha nenhuma resposta positiva.

### Etapa-2

Estado nutricional		Gravidade da doença (aumento das necessidades nutricionais)	
0 ausência escore	Estado nutricional normal.	0 - Ausência de escore	Necessidades nutricionais normais
1 - Escore leve	Perda de peso > 5% em 3 meses ou ingestão alimentar na última semana entre 50-75% das necessidades nutricionais.	1 - Escore leve	Fratura de quadril, pacientes crônicos, em particular com complicações agudas: cirrose, DPOC, hemodiálise, diabetes, oncologia. Paciente fraco, mas deambula.
2 - Escore moderado	Perda de peso > 5% em 2 meses ou IMC entre 18,5 – 20,5 + condição geral prejudicada (enfraquecida) ou ingestão alimentar na última semana entre 25-60% das necessidades nutricionais.	2 - Escore moderado	Cirurgia abdominal de grande porte, AVC. Pneumonia grave, doença hematológica maligna (leucemia, linfoma). Paciente confinado ao leito.
3 - Escore grave	Perda de peso > 5% em 1 mês (> 15% em 3 meses) ou IMC < 18,5 + condição geral prejudicada (enfraquecida) ou ingestão alimentar na última semana entre 0-25% das necessidades nutricionais.	3 - Escore grave	Trauma, transplante de medula óssea, paciente em terapia intensiva (APACHE > 10).

Escore nutricional=

Escore gravidade da doença=

\*Somar 1 ponto para idosos acima de 70 anos

Escore total:

Classificação: < 3 pontos= sem risco nutricional. Reavaliar a cada 7 dias.

≥ 3 pontos= risco nutricional.

Conduta: proceder com a avaliação nutricional e planejamento da terapia nutricional

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO  
SANTO - CCS/UFES**



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ONCOCARDIOLOGIA: SUBSÍDIOS PARA O CUIDADO PERSONALIZADO

**Pesquisador:** LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 56492222.6.0000.5060

**Instituição Proponente:** Centro de Ciências da Saúde

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 5.310.994

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de um estudo observacional longitudinal prospectivo, que será conduzido com pacientes em tratamento quimioterápico em um no Ambulatório de referência, localizado na Região Sudeste do Brasil, na capital do Estado do Espírito Santo (Vitória/ES).

Serão convidados pacientes adultos com idade acima de 18 anos, recém diagnosticados e que farão tratamento quimioterápico. Durante as 6 primeiras quimioterapias o paciente será acompanhado pelos pesquisadores. Estes acompanhamentos incluirão consultas (coleta de dados e exame físico) e será aplicados três questionários, além de em 2 momentos a realização de um eletrocardiograma e exames bioquímicos que não fazem parte da rotina hospitalar.

Os pesquisadores apresentaram cálculo amostral, previsão de análises estatísticas e resultados e impactos esperados pelo estudo.

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar o perfil e risco cardiovascular de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia ambulatorial e identificar os fatores associados ao câncer e a terapêutica oncológica.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo os pesquisadores:

Quanto aos riscos:

Existe a possibilidade de constrangimento ao responder as perguntas presentes nos instrumentos,

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar  
**Bairro:** S/N **CEP:** 29.040-091  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO  
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer: 5.310.994

desconforto, estresse e cansaço. Para minimizar esses riscos, salientamos que a Consulta poderá ser interrompida a qualquer momento, caso o participante desejar. As respostas serão confidenciais, o questionário não será identificado pelo nome para que seja mantido o anonimato e a participação é voluntária. A coleta de sangue poderá trazer incômodo, e será feita por pessoa experiente no Laboratório de Análises Clínicas do próprio Hospital Santa Rita, com todos os cuidados de higiene e material limpo, novo e de uso único. Não há problema em deixar de fazer alguma das coletas de materiais, se isto trouxer muito incômodo. Garante-se a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

**Benefícios:**

A obtenção de dados através dessa avaliação vai favorecer a assistência, a cientificidade do cuidado e a qualidade do serviço. Traçar o perfil cardiovascular dos pacientes com câncer recebendo quimioterapia permitirá que a prestação de cuidados possa ser padronizada e personalizada para cada indivíduo.

Os riscos e benefícios atendem a Res CNS 466/12.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

-

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

No projeto ONCOCARDIOLOGIA: SUBSÍDIOS PARA O CUIDADO PERSONALIZADO do pesquisador LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR constam os seguintes documentos:

Folha de rosto: apresentada e adequada

Projeto detalhado: apresentado e adequado

TCLE: apresentado e adequado

Termo de anuência da instituição onde a pesquisa será realizada: apresentada e adequada

Cronograma: apresentado e adequado

Orçamento: apresentado e adequado

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

Sem pendências.

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar  
**Bairro:** S/N **CEP:** 29.040-091  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO ESPÍRITO  
SANTO - CCS/UFES**



Continuação do Parecer: 5.310.994

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1907965.pdf	21/03/2022 22:13:55		Aceito
Outros	Termo_de_biorrepositorio_20_3_2022_Assinado.pdf	21/03/2022 22:12:57	LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_assinada.pdf	07/03/2022 16:53:28	LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	05/03/2022 00:07:21	LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR	Aceito
Outros	CARTA_Anuencia_SANTA_RITA.pdf	04/03/2022 23:49:26	LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR	Aceito
Declaração de concordância	CARTA_151_SANTA_RITA_4_3_2022.pdf	04/03/2022 23:45:28	LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado_FINAL_4_3_2022.pdf	04/03/2022 23:44:29	LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Novo_TCLE_4_3_2022.pdf	04/03/2022 23:44:08	LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	04/03/2022 23:43:53	LUÍS CARLOS LOPES JÚNIOR	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

VITORIA, 24 de Março de 2022

**Assinado por:**

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Marechal Campos 1468, prédio da direção do Centro de Ciência da Saúde, segundo andar  
**Bairro:** S/N **CEP:** 29.040-091  
**UF:** ES **Município:** VITORIA  
**Telefone:** (27)3335-7211 **E-mail:** cep.ufes@hotmail.com