

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA

MEG SCHWARCZ HOFFMANN

**ENZIMA ÁCIDO GRAXO SINTASE E SUA RELAÇÃO COM O
ESTADO NUTRICIONAL E O CONSUMO ALIMENTAR: UM
RETRATO DE PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA
ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

BRASÍLIA

2011

MEG SCHWARCZ HOFFMANN

ENZIMA ÁCIDO GRAXO SINTASE E SUA RELAÇÃO COM O ESTADO NUTRICIONAL E O CONSUMO ALIMENTAR: UM RETRATO DE PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana.

Linha de pesquisa: Nutrição e doenças crônicas não transmissíveis.

Orientadora: Profa. Dra. Marina Kiyomi Ito
Co-orientadora: Profa. Dra. Nathalia Marcolini Pelucio Pizato Valerio

BRASÍLIA

2011

BANCA EXAMINADORA

Presidente da Banca:

Professora Dr.^a Marina Kiyomi Ito
Departamento de Nutrição
Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade de Brasília

2º membro:

Professora Dr.^a Luciana Menezes da Silva Flannery
CDC - Centers for Disease Control and Prevention,
IDPB - Pathology Reference Laboratory.
Clifton, Atlanta, - Estados Unidos

3º membro:

Professora Dr.^a Eliane Said Dutra
Departamento de Nutrição
Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade de Brasília

4º membro:

Professora Dr.^a Egle Machado de Almeida Siqueira
Laboratório de Biofísica
Instituto de Biologia
Universidade de Brasília

BRASÍLIA

2011

MEG SCHWARCZ HOFFMANN

ENZIMA ÁCIDO GRAXO SINTASE E SUA RELAÇÃO COM O ESTADO NUTRICIONAL E O CONSUMO ALIMENTAR: UM RETRATO DE PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Nutrição Humana.

Linha de pesquisa: Nutrição e doenças crônicas não transmissíveis.

Data da aprovação: ____/____/____

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Marina Kiyomi Ito
Departamento de Nutrição - UnB

Prof.^a Dr.^a Luciana M. da Silva Flannery
CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta - USA

Prof.^a Dr.^a Eliane Said Dutra
Departamento de Nutrição - UnB

BRASÍLIA

2011

DEDICO

A todas as **mulheres**.

Sonho com o dia em que este infortúnio que causa tanto sofrimento a um número cada vez maior de mulheres em todo o mundo tenha uma cura.

AGRADEÇO

A todos que me apoiaram e principalmente acreditaram na minha capacidade, o meu mais profundo e sincero OBRIGADA:

- Minha orientadora **Marina Kiyomi Ito** que, sobretudo acreditou em mim;
- Minha co-orientadora **Nathalia Pizato** e minha professora **Kênia Baiocchi** pela força, pelo apoio, pela amizade;
- Minhas chefes e companheiras **Ana Paula Caio Zidório** e **Adriana Abras** por TODO o seu apoio;
- Os ex-diretores do HUB, Dr. **Gustavo Romeiro** e Dra. **Elza Noronha** pelo apoio institucional, sem o qual seria impossível essa realização;
- As **Nutris**, companheiras de trabalho, pelo carinho e pelas palavras de conforto;
- As professoras **Maria Imaculada Muniz Junqueira**, **Marie Togashi**, **Andrea Motoyama** e **Sandra Arruda**, bem como o Dr. **Luís Henrique Sakamoto**, fundamentais para o meu aprendizado e crescimento técnico-laboratorial;
- As colegas do projeto: **Clarissa Hoffman**, **Ana Carolina Moraes**, **Elemárcia Paixão**, **Juliana Mota**, **Babiana Torres de Sousa**, **Janini Ginani**, e **Karina Souza** pelo companheirismo, perseverança e pela participação ativa para a realização/concretização do nosso ONCONUT, sem as quais esse trabalho não teria sentido;
- Os técnicos de laboratório da UnB **Shirley**, **Nelson** e **Rilva**;
- **Mariângela Souza** pelas ajudas “intermináveis” no laboratório;
- Dr^a **Fátima**, Dr^a **Fernanda**, Dr^a **Tatiane** e Dr **João Nunes** pelo auxílio com as pacientes;
- Toda equipe do CACON: **Luciana**, **Raquel**, **Maísa**, **Juciléia**, **Carol**, etc. Sempre abertas e com sorriso para atender a todas as minhas solicitações;
- A todas as participantes, pacientes ou não, uma parte colegas do HUB, em alguns casos em momento de grande fragilidade, abnegadas, altruístas e sempre prontas a ajudar e a colaborar;
- E claro, a **minha família**, marido e filhos, razão da minha existência, pelo apoio, pela crença e pela eterna paciência amorosa.

Algumas mulheres inesquecíveis...

“Eu sou aquela mulher que fez a escalada da montanha da vida removendo pedras e plantando flores.”

Cora Coralina (1889/1985)

“Aprendi com as primaveras a me deixar cortar para poder voltar inteira”.

Cecília Meirelles (1901/1964)

“Entendi que a vida não tece apenas uma teia de perdas, mas nos proporciona uma sucessão de ganhos.”

“A vida é maravilhosa, mesmo quando dolorida.”

Lya Luft (1938)

“Nunca precisei de sonhos para interpretar a minha vida, mas da vida para interpretar meus sonhos, num misto de sonhar a vida e dar realidade ao sonho.”

Susan Sontag (1933/2004)

“Liberdade. Essa palavra que o sonho humano alimenta, que não há ninguém que explique, mas ninguém que não entenda.”

Clarice Lispector (1920 /1977)

“É importante viver momento a momento na nossa evolução. Para isso é preciso ter paciência e não querer fechar a conta antes do fim de cada etapa.”

Simone de Beauvoir (1908/1986)

“O caminho é este
tem pedra, tem sol
tem bandido, mocinho
tem você amando
tem você sozinho
é só escolher
ou vai, ou fica.
Fui.”

Martha Medeiros (1961)

RESUMO

A enzima ácido graxo sintase (FASN) é a principal enzima na biossíntese de ácidos graxos. Sua atividade baseia-se na oferta de fosfolípídeos estruturais para as membranas celulares, favorecendo a sua multiplicação. As pacientes de câncer de mama costumam cursar a doença em sobrepeso ou obesidade, além de apresentarem uma ingestão alimentar inadequada, situações que, acredita-se, podem interferir na atividade da enzima em estudo. O objetivo do presente estudo foi quantificar a concentração da enzima ácido graxo sintase (FASN) circulante no plasma de pacientes portadoras de câncer de mama e identificar a sua associação com o estado nutricional e o consumo alimentar em comparação a um grupo de mulheres controles livres de neoplasias. Estudo transversal, caso controle, com 18 pacientes de câncer de mama (GM) recém-diagnosticadas e 'virgens' de tratamento e 29 controles (GC) livres de neoplasias. Para a avaliação do estado nutricional foram utilizados dados do IMC, da circunferência da cintura, do percentual de gordura corporal e bioquímica sanguínea. O consumo alimentar foi avaliado pela média de dois recordatórios de 24 horas de dias não consecutivos usando o método de 5 passos e várias passagens (USDA). Foi medida a concentração plasmática do antígeno da FASN nas participantes através do kit FASN-detect™ ELISA (FASNGen, Baltimore, USA). A idade média das participantes foi de $46,8 \pm 9,7$ anos (GM) e $44,4 \pm 8,6$ anos (GC). A média do IMC foi de $28,2 \pm 4,9$ kg/m² (GM) e $29,4 \pm 6,9$ kg/m² (GC). Houve diferença significativa na escolaridade e renda entre os grupos (GC > GM, $p < 0,005$). Observou-se uma concentração aumentada da FASN no GM ($132,51 \pm 95,05$ ng/dL) em comparação às controles ($36,88 \pm 20,87$ ng/dL) ($p < 0,0001$). A concentração da FASN entre as pacientes não se associou ao estadiamento clínico e nem ao IMC. As portadoras em período pré-menopausa apresentaram maior concentração plasmática da FASN que as em pós-menopausa. As portadoras apresentaram maior consumo de carboidratos e menor consumo de lipídeos do que as controles. Não foi observada diferença qualitativa no consumo dos ácidos graxos entre os grupos. Foi observada uma correlação negativa entre a FASN e o DHA consumido pelo GC ($\rho = -0,503$; $p = 0,03$). A FASN teve sua concentração plasmática aumentada nas mulheres com câncer de mama e não apresentou associação com o estado nutricional e nem com o estadiamento da doença. Houve uma tendência das portadoras em pré-menopausa em apresentarem maiores concentrações sanguíneas da FASN. Entre as mulheres sem alterações cancerígenas, o DHA dietético pareceu conferir uma diminuição na concentração da FASN circulante.

ABSTRACT

Fatty acid synthase (FASN) is the key-enzyme for the fatty acids biosynthesis. It provides structural phospholipids to the new cell membranes favoring neoplastic cells multiplication. Breast cancer patients usually present overweight or obesity and inadequate food intake which may alter FASN tumor-cell synthesis. The aim of the study was to evaluate breast cancer patients' fatty acid synthase (FASN) serum concentration and establish its relationship with nutritional status and food consumption compared to a tumor free control group. Case control, cross-sectional study with 18 newly diagnosed breast cancer patients and 29 cancer free controls. Nutritional status was assessed with BMI, waist circumference, body fat percentage and blood tests. Mean food intake was obtained with two non-consecutive 24-hour recalls using 5-step multiple pass method (USDA). Plasma FASN antigen was measured with FASN-detect™ ELISA, FASNGen, Baltimore, USA. Statistical analyses were carried out by using parametric and nonparametric tests. Patient's mean age were 46.8 ± 9.7 years (BG) and 44.4 ± 8.6 years (CG), the mean BMI were 28.2 ± 4.9 kg/m² (BG) and 29.4 ± 6.9 kg/m² (CG). Educational level and income were significantly different between groups (CG > BG, $p < 0.005$). There was an increased FASN concentration in BG (132.51 ± 95.05 ng/dL) compared to controls (36.88 ± 20.87 ng/dL) ($p < 0.0001$). This increased FASN activity wasn't associated with clinical staging or BMI in the groups. Surprisingly, BC premenopausal women had higher plasma FASN concentration than BC postmenopausal women. BG showed a higher carbohydrate consumption and lower of fat. There was no qualitative improvement in fatty acids intake. A negative correlation between FASN and DHA intake by CG ($\rho = -0.503$, $p = 0.03$) was observed. FASN serum concentration showed increased activity in breast cancer cases, but no correlation with nutritional status and disease stage. There was a trend of higher FASN blood concentrations between BG pre-menopause women. Among healthy women, dietary DHA seemed to decrease FASN serum concentration.

SUMÁRIO

	Página
BANCA EXAMINADORA.....	III
RESUMO	VIII
LISTA DE SIGLAS.....	XII
LISTA DE TABELAS.....	XIV
LISTA DE QUADROS E FIGURAS.....	XV
LISTA DE ANEXOS.....	XVI
1. APRESENTAÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	
2.1 EPIDEMIOLOGIA PARA O CÂNCER DE MAMA	06
2.2 O ESTADO NUTRICIONAL E O CÂNCER DE MAMA	10
2.2.1 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	10
2.2.1.1 ANTROPOMETRIA	10
2.2.1.2 CONSUMO ALIMENTAR.....	14
2.2.2 SOBREPESO E OBESIDADE E SUAS RELAÇÕES COM O CA DE MAMA	17
2.2.3 CONSUMO E SUAS RELAÇÕES COM O CA DE MAMA	19
2.3. ÁCIDO GRAXO SINTASE (FATTY ACID SYNTHASE – FASN)	21
2.4. FASN E CÂNCER.....	25
3 OBJETIVOS	
3.1. OBJETIVO GERAL.....	30
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. METODOLOGIA	
4.1. DESCRIÇÃO.....	32
4.2. ASPECTOS ÉTICOS	32
4.3. CAPTAÇÃO DAS PARTICIPANTES.....	32
4.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	33
4.5. PROCEDIMENTOS PARA OBTENÇÃO DOS DADOS	33
4.6. DADOS ANTROPOMÉTRICOS	34
4.7. DADOS SANGUÍNEOS	35
4.7.1. BIOQUÍMICA.....	35
4.7.2. SEPARAÇÃO DO PLASMA	36
4.7.3. ANÁLISE DA FASN – FATTY ACID SYNTHASE PELO MÉTODO ELISA.....	36
4.8. DADOS DA INGESTÃO ALIMENTAR.....	37
4.9. ESTADIAMENTO DO CÂNCER	37
4.10. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	37
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	
RESUMO.....	41
ABSTRACT	42
INTRODUÇÃO.....	43
MÉTODOS.....	44
RESULTADOS	47
FASN.....	50
DISCUSSÃO.....	53

REFERÊNCIAS	57
6. CONCLUSÃO.....	61
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
8. ANEXOS	69

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- AA** – ácido graxo araquidônico
- ACC** - acetil-CoA carboxilase
- Acetil-CoA** – acetil coenzima A
- ACP** – *acyl carrier protein* – proteína carreadora de acil
- AKT** - *serine-threonine kinase* – serina-treonina quinase
- ALA** – ácido graxo linoleico
- AMPM** – *automated multiple pass method*
- ANOVA** – análise de variância
- AR**- receptor de andrógenos
- BIA** – *Bioelectrical impedance analysis* – Análise da impedância bioelétrica
- CA** – câncer
- CACON** – Centro de Atendimento em Alta Complexidade em Oncologia
- CB** – Circunferência do Braço
- CC** – Circunferência da Cintura
- CEP** – comitê de ética em pesquisa
- CHO** - carboidratos
- CLA** – ácido linoleico conjugado
- CMB** – Circunferência Muscular do Braço
- CoA** – coenzima A
- CTL** – Contagem Total de Linfócitos
- DCNT** – Doenças Crônicas não Transmissíveis
- DCV** – doenças cardio-vasculares
- DEXA** - *Dual-energy X-ray absorptiometry* - radioabsorciometria de feixes duplos
- DHA** – *docosahexaenoic acid* – ácido docosaexaenóico
- DP** – desvio padrão
- EDTA** - *Ethylenediamine tetraacetic acid*- ácido etilenodiamino tetracético
- ELISA** - *Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay* – Teste Imunoabsorvente Ligado à Enzima
- EN** – Estado Nutricional
- EPA** – *eicosapentaenoic acid* – ácido eicosapentaenoico
- EPIC** – European

ER- receptor de estrogênio

ERK - *extracellular-signal-regulated kinases* – quinase regulada por sinal extracelular

EUA – Estados Unidos da América

FASN – *Fatty Acid Synthase* - ácido graxo sintase ou SINTASE

FS – Faculdade de Ciências da Saúde

GC – grupo de mulheres controle

GLA – ácido graxo gamalinolênico

GM – grupo de mulheres portadoras de câncer de mama

HAS – hipertensão arterial sistêmica

Her (ErbB2/neu) - *Human Epidermal growth factor Receptor 2* – Receptor de fator de crescimento epidérmico humano

HUB – Hospital Universitário de Brasília

IMC – Índice de Massa Corporal

INCA – Instituto Nacional do Câncer

kD – kilo Dalton

KgP – kilogramas de peso

LA – ácido graxo linolênico

LIP – lipídeos

malonil-COA – malonil coenzima A

MCD – Malonil CoA descarboxilase

n-3 – ômega 3

n-6 – ômega 6

NADPH – nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey (USA)*

OA – *oncogenic antigen* – antígeno oncogênico

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCT – Prega Cutânea Tricipital

PPGNUT – Programa de pós-graduação em Nutrição Humana

PR- receptor de progesterona

PTN – proteínas

PUFA – ácidos graxos poli-insaturados

QFA – Questionário de Frequência Alimentar

R 24h – Recordatório de 24 horas

RNA – *ribonucleic acid* - ácido ribonucleico

SEER - *Surveillance, Epidemiology, and End Results* – Pesquisa, epidemiologia e resultados finais.

SREBP – *sterol regulatory element-binding protein* – proteína de ligação ao elemento de resposta a esterol

TACO – Tabela Nacional de Composição de Alimentos

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

TMB – *tetramethylbenzidine* – tetrametilbenzidina

TNM – classificação tumoral segundo critérios relativos ao Tumor, aos Linfonodos sentinela e à Metástase

UICC – União Internacional Contra o Câncer

UnB – Universidade de Brasília

USDA – *United States Department of Agriculture* - Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América

WCRF – World Cancer Research Fund

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DA DESNUTRIÇÃO, DO SOBREPESO E DA OBESIDADE EM ADULTOS, SEGUNDO O IMC	11
--	----

RESULTADOS E DISCUSSÃO

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS DO GRUPO DAS PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA (GM) E DO GRUPO CONTROLE (GC)	48
--	----

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS DO GRUPO DAS PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA (GM) E DO GRUPO CONTROLE (GC) .	48
--	----

TABELA 3: CONSUMO ALIMENTAR ENTRE O GRUPO DE PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA (GM) E O GRUPO CONTROLE (GC)	49
---	----

TABELA 4: CORRELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA FASN(NG/DL), O ESTADO NUTRICIONAL E OS DADOS DO CONSUMO DE MULHERES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA (GM) E O GRUPO CONTROLE (GC)	51
---	----

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

- FIGURA 1:** PROPORÇÃO DE MORTES NO MUNDO CAUSADAS PELAS DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS (DCNT) EM PESSOAS COM MENOS DE 70 ANOS NO ANO DE 2008..... 07
- FIGURA 2:** TIPOS DE CÂNCER MAIS FREQUENTEMENTE DIAGNOSTICADOS EM MULHERES NO MUNDO. 08
- FIGURA 3:** REPRESENTAÇÃO ESPACIAL DAS TAXAS BRUTAS DE INCIDÊNCIA POR 100 MIL MULHERES, ESTIMADAS PARA O ANO DE 2012, SEGUNDO A UNIDADE DA FEDERAÇÃO (NEOPLASIA MALIGNA DA MAMA FEMININA)..... 09
- FIGURA 4:** VIA METABÓLICA DA SÍNTESE DE ÁCIDO GRAXO NA CÉLULA EUCARIÓTICA: SÍNTESE *DE NOVO* PELA AÇÃO DA FASN 22

RESULTADOS E DISCUSSÃO

- FIGURA 1:** VARIAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA FASN (NG/DL) DO GRUPO DE PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA (GM) NOS ESTÁDIOS INICIAL E TARDIO E DO GRUPO CONTROLE (GC) 50
- FIGURA 2:** MEDIANAS DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA FASN (NG/DL) DOS GRUPOS DE PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA (GM) E CONTROLE (GC) SEGUNDO ESTADO NUTRICIONAL 52
- FIGURA 3:** MÉDIAS DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DA FASN (NG/DL) DO GRUPO DE PACIENTES PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA (GM) SEGUNDO PERÍODO PRÉ E PÓS-MENOPAUSA 53

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – PERMISSÃO DO CEP	69
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	70
ANEXO 3 – FICHA 1.....	72
ANEXO 4 – FICHA 2.....	77
ANEXO 5 – RESULTADO DO EDITAL Nº04/2009 (FAP-DF)	79

1. APRESENTAÇÃO

Esta dissertação descreve a investigação sobre a concentração sanguínea da FASN (enzima ácido graxo sintase) em um grupo de mulheres portadoras de câncer de mama (GM) atendidas no Hospital Universitário de Brasília (HUB) comparando-o a um grupo controle de mulheres não portadoras (GC). Paralelamente, descreve a relação entre a presença da FASN, o estado nutricional e o perfil de consumo alimentar nos dois grupos de mulheres.

O presente estudo fez parte de um projeto de pesquisa de intervenção cujo objetivo principal é avaliar os efeitos dos ácidos graxos EPA (eicosapentaenoico) e DHA (docosaexaenoico) em mulheres portadoras de câncer (CA) de mama. É um projeto colaborativo entre o Laboratório de Bioquímica da Nutrição do Departamento de Nutrição da Faculdade de Ciências da Saúde e o Laboratório de Imunologia da Faculdade de Medicina, ambos da Universidade de Brasília.

No indivíduo adulto em boas condições de saúde, a FASN é uma enzima pouco ativa, mas em presença de alterações cancerígenas é ativada já nos primeiros estágios da doença (LUPO e MENENDEZ, 2006). Supõe-se que a FASN, em condições cancerígenas, tenha o papel de manter uma oferta aumentada de lipídios sob baixa oxigenação, como forma de manter a sobrevivência e a multiplicação das células neoplásicas (LUPU, COLOMER e MENENDEZ, 2008). Estudos recentes vêm demonstrando a presença da FASN tanto nas células cancerígenas como no soro sanguíneo de mulheres portadoras de câncer de mama (WANG *et al.*, 2008). Os estudos sugerem que a FASN pode ser considerada como um marcador tumoral tanto da presença, como da virulência da neoplasia (OLIVERAS-FERRAROS *et al.*, 2009).

Mulheres com sobrepeso ou obesidade têm risco aumentado de apresentarem câncer de mama. O CA de mama tem mau prognóstico em mulheres obesas que estejam tanto no período pré como no período pós-menopausa (CARMICHAEL e BATES, 2004). Segundo os autores, o risco atribuível da obesidade no CA de mama é tão alto quanto o da história familiar. Os autores ainda referem que quanto maior o peso da mulher, pior é a reversão do quadro da doença, pois o diagnóstico normalmente é tardio e o tumor maior e mais gravemente avançado. Nesta condição, o tratamento do CA

de mama na obesidade se torna mais difícil, independente do tipo de tratamento: radioterapia, quimioterapia ou tratamento hormonal.

Pessoas que apresentam sobrepeso ou obesidade, em grande maioria, refletem um consumo alimentar acima das suas necessidades fisiológicas. Em seu estudo, Velentzis et cols. (2011) identificaram que há a uma mudança no padrão de comportamento alimentar após o diagnóstico da doença. Os autores encontraram que as mulheres modificam tanto a quantidade, quanto a qualidade alimentar habitual após o diagnóstico de CA de mama. Lisboa e cols. (2008) observaram a diminuição do consumo alimentar recente de pacientes portadoras de CA de colo de útero, antes mesmo do início do tratamento e antes da presença de distúrbios gastrointestinais que pudessem contribuir para essa redução na ingestão. Portanto, a avaliação do consumo alimentar também se faz fundamental para compor a avaliação do estado nutricional ao diagnóstico do CA de mama.

O câncer de mama é o tipo mais prevalente entre as mulheres no mundo, atingindo 23% de todos os cânceres femininos (WCRF, 2007). No Brasil, o INCA – Instituto Nacional do Câncer (2011) estima que a incidência de casos de câncer de mama seja de 22% ao ano. Diante do exposto, espera-se que a expansão no conhecimento da relação entre a FASN, o estado nutricional, a ingestão dietética, o metabolismo lipídico e o câncer de mama possa contribuir na intervenção nutricional especializada.

O presente trabalho é apresentado em seis capítulos, onde neste primeiro é apresentada uma abordagem introdutória. No segundo capítulo é feita uma revisão atualizada da literatura sobre a epidemiologia do câncer de mama no Brasil, o estado nutricional, o ganho de peso e o perfil de consumo alimentar em casos de CA de mama e, finalmente, sobre a FASN e sua atividade durante o processo da doença neoplásica. O terceiro capítulo apresenta os objetivos geral e específicos da dissertação e o quarto capítulo os materiais e métodos utilizados.

No quinto capítulo são apresentados e discutidos os resultados do estudo. Nesse caso, foi adotado o modelo de redação na forma de artigo científico conforme proposto pelo PPGNUT – Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana da UnB – Universidade de Brasília para o qual esta

dissertação é apresentada. Este capítulo em formato de artigo seguiu as normas de publicação da revista *Clinical Nutrition*, periódico ao qual este artigo será submetido para apreciação. Ressalta-se que as referências no texto não seguem as orientações da revista, visando facilitar a leitura.

No sexto capítulo são feitas as conclusões finais. Posteriormente, seguem-se as referências e os apêndices.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer é considerado uma causa importante na morbidade e na mortalidade mundial e a estimativa é de que a sua incidência aumente nas próximas décadas, principalmente nos países de média e baixa renda. A OMS - Organização Mundial de Saúde (2008) estimou para o ano de 2008, trinta e cinco milhões de mortes relacionadas às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e que, 80% delas ocorreriam nos países de baixa e média renda *per capita*, atingindo homens e mulheres jovens de forma proporcional. Para a OMS (2008) todos os países têm o potencial para realizar melhorias significativas no controle e na prevenção das doenças crônicas, independente da sua capacidade financeira.

Há trinta anos, trinta e oito por cento da população mundial vivia nas cidades. No ano de 2008 eram mais de 3,3 bilhões de pessoas representando mais de cinquenta por cento da população mundial. A expectativa é que as populações das cidades continuem aumentando a cada ano. Apesar dos indicadores de saúde das cidades serem melhores que os das áreas rurais, a estratificação social das áreas urbanas gera desigualdades no atendimento nos serviços de saúde. Em conjunto: a urbanização e o estilo de vida globalizado passam a contribuir para a morbidade e a mortalidade mundial. Nos países mais pobres, observa-se aumento na ambivalência das mortes tanto por falta de condições sanitárias básicas como por doenças de origem crônico-degenerativas (OMS, 2008). Soma-se o fato de que há uma tendência mundial de aumento na expectativa de vida cuja consequência é o aumento na prevalência do câncer (OMS, 2011).

Segundo a OMS (2011), o câncer foi responsável pela segunda maior causa das mortes por DCNT em pessoas com menos de 70 anos no ano de 2008, representando 27% dos casos de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares que atingiu 39% das mortes por DCNT (figura 1). Segundo o mesmo relatório, a expectativa é que o número de mortes por essas causas aumente 2 a 3 vezes nos próximos 20 anos, com maior expressão nos países de média e baixa renda.

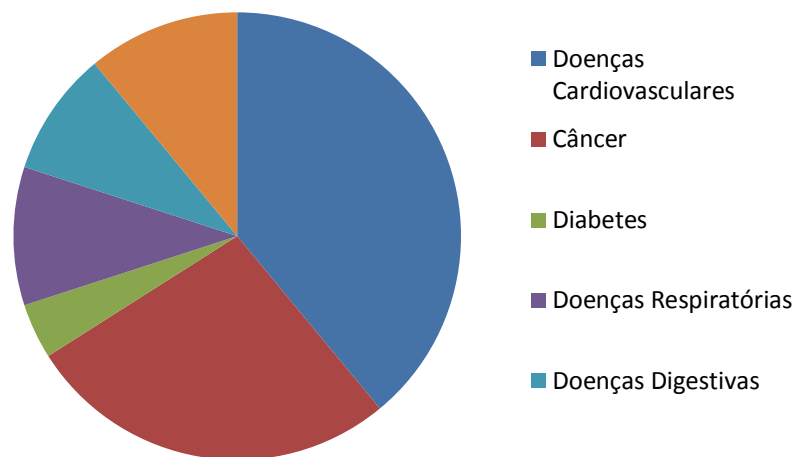


Figura 1: Proporção de mortes no mundo causadas pelas Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) em pessoas com menos de 70 anos no ano de 2008. Fonte: Relatório Mundial sobre as Doenças Crônicas Não Transmissíveis 2010, figura 2, página 11, Organização Mundial da Saúde. Suíça, 2011.

Os cânceres de pulmão, mama, cólon, reto, estômago e fígado são responsáveis por mais de dois terços das mortes causadas por câncer no mundo, essencialmente nos países de baixa renda. Nos países ricos os tipos mais responsáveis pelas mortes são os de pulmão entre os homens e os de mama entre as mulheres (OMS, 2011).

O INCA, Instituto Nacional do Câncer (2011), em sua estimativa da incidência de câncer no Brasil aponta 52.680 novos casos para o ano de 2012. A previsão para o Brasil é similar àquela dos países em desenvolvimento: com exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, os mais incidentes serão os cânceres de próstata e de pulmão no sexo masculino e os cânceres de mama e de colo do útero no sexo feminino.

O câncer é uma doença complexa, cujos sítios de ocorrência variam de acordo com os fatores de risco e com os agentes etiológicos a que a população esteja exposta. Portanto, nos países de menor renda, devido à alta ocorrência de doenças infecciosas crônicas, o câncer de colo de útero é o mais frequente entre as mulheres (figura 2) (OMS, 2011).

As taxas de câncer de mama nos países de alta renda são quase três vezes maiores que nos países de média e baixa renda (WCRF, 2007). Mesmo assim, o câncer de mama é o mais frequente na maioria dos países (figura 2) atingindo perto de 23% de todos os cânceres ocorridos entre as mulheres (OMS, 2011).

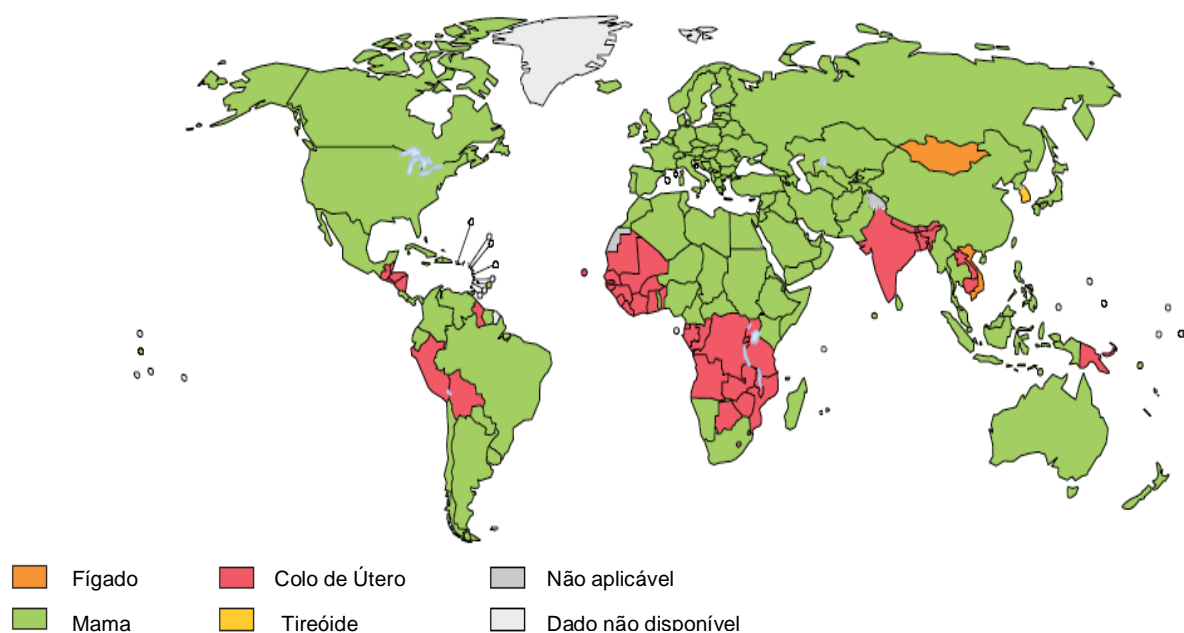


Figura 2: Tipos de câncer mais frequentemente diagnosticados em mulheres no mundo. Fonte: OMS (2011). Relatório Mundial sobre as Doenças Crônicas Não Transmissíveis, figura 3, página 12.

De acordo com o World Cancer Research Fund (2007), o principal fator de risco para as neoplasias mamárias é a predisposição genética. Destaca-se também a idade como fator de risco. Numericamente, as taxas de incidência do câncer de mama dobram a cada década de vida até a menopausa, quando para de aumentar, se mantendo estável. Também são considerados fatores de risco para as neoplasias mamárias aqueles relacionados à vida reprodutiva da mulher como a menarca precoce, a nuliparidade, a idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, o uso de anticoncepcionais orais, a menopausa tardia e a terapia de reposição hormonal. Outros fatores como a exposição à radiação ionizante e a menopausa induzida por medicamentos também conferem risco. Mulheres que se mudam de uma localidade de baixo risco para outra localidade de alto risco, passam a assumir o risco da localidade atual em

uma a duas gerações. Esta alteração pode indicar que os fatores ambientais têm importância enquanto fator de risco.

O câncer de mama é considerado de bom prognóstico se diagnosticado e tratado de forma precoce e em países em desenvolvimento como o Brasil, apresenta uma sobrevivência média de 57%. Ainda assim, no Brasil as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, pois a doença é comumente diagnosticada em estágios mais avançados (INCA, 2011).

Segundo o INCA (2011), no Distrito Federal, a estimativa para o ano de 2012 é de uma taxa bruta de incidência de 61,26 por 100 mil habitantes e de 880 novos casos de câncer de mama para as mulheres (figura 3).

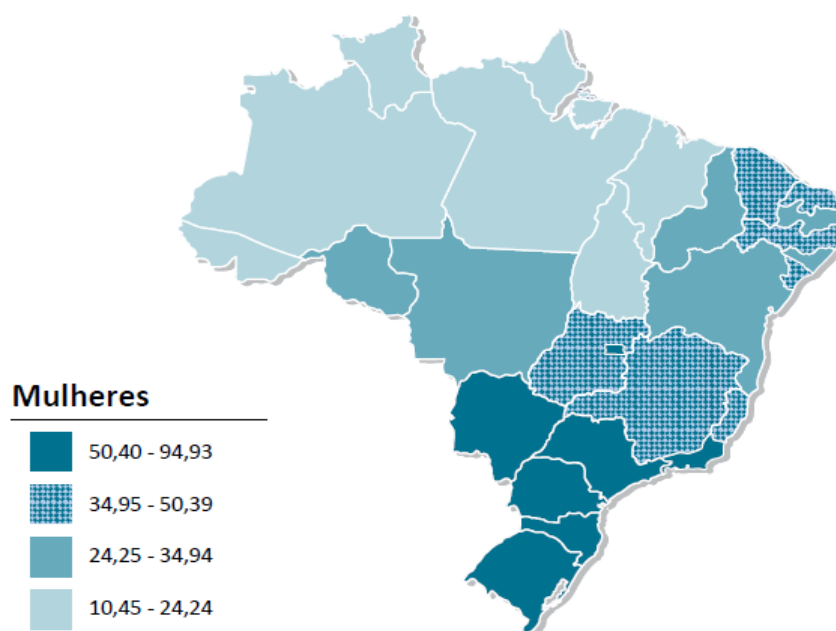


Figura 3: Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2012, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina). Fonte: INCA (2011). Estimativa 2012 – Incidência de câncer no Brasil, figura 39, página 94.

Segundo a OMS (2011) o risco de câncer de mama pode ser diminuído se a mulher com idade acima dos 18 anos for ativa fisicamente (150 minutos semanais de atividade física moderada), tiver bom controle do seu peso corporal e tiver um hábito alimentar que inclua uma boa oferta de frutas e vegetais. O ato de amamentar auxilia de forma positiva para a diminuição no risco. Outros fatores controláveis como o consumo moderado de álcool e o

hábito de não fumar também contribuem para uma menor incidência da doença.

2.2 O ESTADO NUTRICIONAL E O CÂNCER DE MAMA

O estado nutricional é a expressão do alcance das necessidades fisiológicas por nutrientes. A manutenção da composição corporal e das funções orgânicas é resultante do equilíbrio entre ingestão e necessidade de nutrientes. As alterações do estado nutricional contribuem para o aumento da morbimortalidade, tanto nos casos de desnutrição como nos casos de sobrepeso e obesidade (OMS, 1995).

As pacientes em estágios iniciais do CA de mama têm, em sua maioria, apresentado sobrepeso ou obesidade independente de estarem no período pré ou pós-menopausa (FREITAS Jr *et al.*, 2001; LIU *et al.*, 2010). Frequentemente, este peso aumentado é resultado de um consumo alimentar inadequado e está associado a outras morbidades como a síndrome metabólica, os distúrbios cardiovasculares, a diabetes e seus efeitos no aumento da liberação das adipocitocinas e dos mediadores inflamatórios (ALOKAIL *et al.*, 2009).

2.2.1 Métodos de avaliação do estado nutricional

2.2.1.1 Antropometria

O índice de massa corporal (IMC) foi descrito pela primeira vez no século dezenove por um matemático belga que percebeu que nos indivíduos que ele considerava como tendo uma 'moldura' normal, o peso era proporcional ao quadrado da altura (OKORODUDU *et al.*, 2010). O IMC é o índice recomendado pela OMS desde 1995 para classificar o sobrepeso, a obesidade e a magreza em adultos (Tabela 1). É um cálculo simples, rápido e definido como o peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros e apresentado

em kg/m². Os valores do IMC podem diferir de acordo com a população de alguns países (PELTZ *et al.*, 2010). Apesar do IMC ser comumente usado para classificar o estado nutricional, ele não é capaz por si só de distinguir a massa magra das massas muscular e óssea ou a quantidade de água corporal (PELTZ *et al.*, 2010). Portanto, o IMC pode superestimar ou subestimar os compartimentos corporais levando a erros na classificação (OMS, 1995). O estudo de Clark e Dillon (2011) confirma essa possibilidade. Os autores em seu estudo de caso controle confirmaram que o IMC pode, em alguns casos, classificar erroneamente mulheres como eutróficas, quando os seus percentuais de gordura corporal sugerem obesidade. Esse erro provavelmente ocorre quando há variação nos níveis de massa magra nessas mulheres.

Tabela 1: Classificação da desnutrição, do sobrepeso e da obesidade em adultos, segundo o IMC.

CLASSIFICAÇÃO	IMC (kg/m ²)
DESNUTRIÇÃO	<18.50
Severa	<16.00
Moderada	16.00 - 16.99
Leve	17.00 - 18.49
EUTROFIA	18.50 - 24.99
SOBREPESO	≥25.00
Pré-obesidade	25.00 - 29.99
OBESIDADE	≥30.00
Obesidade grau I	30.00 - 34.99
Obesidade grau II	35.00 - 39.99
Obesidade grau III	≥40.00

Fonte: OMS, 1995

A circunferência da cintura (CC) é um importante preditor de doenças cardiovasculares (DCV). É o método que identifica a presença ou não de excesso de gordura abdominal. É simples, rápido e reprodutível (PELTZ *et al.*, 2010). A OMS (2011) indica os valores de 88cm para mulheres e de 94cm para homens como pontos de corte para indicar o risco aumentado para as DCV. A circunferência da cintura é um melhor preditor de doenças que o IMC, além de ser um melhor marcador para todas as causas de morte (PELTZ *et al.*, 2010). Como o IMC, a CC pode levar a erros de classificação. Nem sempre as medidas da CC refletem exatamente a massa de gordura visceral, podendo

refletir medidas da gordura subcutânea, de flacidez muscular ou até mesmo de uma visceromegalia (OMS, 1995).

Com o intuito de estimar a gordura corporal, foram propostos métodos indiretos e de simples utilização. Os mais utilizados são a medida da prega cutânea tricipital (PCT), a circunferência do braço (CB), a circunferência muscular do braço (CMB), a média de várias pregas cutâneas corporais e a análise da impedância bioelétrica (BIA) (GALLAGHER, 2000; CARMICHAEL e BATES, 2004). A BIA utiliza a relação entre os valores de resistência e de reactância do corpo a uma corrente elétrica alternada (FREITAS JÚNIOR, 2008). É uma medida não-invasiva das propriedades bioelétricas dos tecidos. É um método simples que pode ser realizado sem esforço por parte do avaliado. Seu princípio baseia-se na passagem de uma corrente elétrica de baixa intensidade e de alta frequência por um condutor, no caso o corpo humano (LUKASKI *et al.*, 1985). A resistência à passagem da corrente elétrica pelos diferentes compartimentos corporais é medida (DEURENBERG, WESTSTRATE e HAUTVAST, 1989). O tecido ósseo e o tecido adiposo, por serem compartimentos com menores quantidades de água, constituem um meio de baixa condutividade, ou seja, de uma alta resistência à corrente elétrica. Outros tecidos ricos em água e eletrólitos como o tecido muscular são bons condutores, ou seja, apresentam baixa resistência, permitindo mais facilmente a passagem de corrente elétrica (DEURENBERG, WESTSTRATE e HAUTVAST, 1989). Na BIA os valores de massa gorda, massa magra e água corporal são estimados através de equações matemáticas preditivas (PELTZ *et al.*, 2010). Segundo Freitas Júnior e cols. (2008), apesar da aplicação da BIA demandar numerosos cuidados por parte do avaliado, é uma técnica que fornece estimativas de gordura corporal confiáveis, quando comparada a outras técnicas mais precisas.

Deurenberg, Yap e Van Staveren (1998) realizaram uma meta-análise sobre as relações entre a massa de gordura e o IMC em diferentes grupos étnicos para validar os cortes de IMC na identificação da obesidade. Os autores encontraram que entre as mulheres caucasianas, o IMC de $24,1\text{kg/m}^2$ era equivalente a um percentual de gordura corporal de 27,1%. Ao unificar essa proporção para todos os grupos étnicos, os autores encontraram que o

corte de IMC de $25\text{kg}/\text{m}^2$ poderia ser equivalente a um corte de 30% no percentual de gordura corporal para mulheres. Segundo os autores, as medidas de IMC e de percentual de gordura de mulheres abaixo desses valores de corte indicam eutrofia e os valores acima, obesidade.

Gallagher e cols. (2000) propuseram uma tabela para indivíduos americanos, afroamericanos e japoneses que correlaciona os percentuais de gordura corporal com os possíveis diagnósticos postulados pelo IMC: eutrofia, sobrepeso e obesidade. Em um estudo transversal os autores investigaram 1623 sujeitos americanos, afroamericanos e japoneses. Os autores consideraram as medidas de quatro compartimentos obtidas pelo aparelho DEXA para o percentual de gordura e o percentual de mineral ósseo e os espaços de trítio e deutério para medir o percentual de água corporal. Fizeram também a medida do peso corporal na água. Os limites de corte de normalidade para o percentual de gordura corporal definidos pelos autores estão em torno de 25% para as mulheres e de 14% para os homens. Segundo os autores, esta é uma abordagem inicial que pretende provocar o estímulo para a criação de padrões internacionais de massa adiposa.

Okorodudu e cols. (2010) em metanálise que incluiu 25 artigos, publicados entre 1990 e 2008, abrangendo informações sobre 31.968 adultos, concluíram que os cortes usados atualmente para o IMC podem estar subestimando um excesso de adiposidade em metade dos indivíduos avaliados. O excesso de gordura corporal tem associação direta com alterações metabólicas que precisam de identificação e intervenção precoce. Seus resultados levaram à conclusão de que a definição atual de obesidade ao nível individual baseada no IMC necessita ser reavaliada e que o IMC não deve ser a única medida utilizada para identificar a obesidade, principalmente em pessoas com valores abaixo de $30\text{kg}/\text{m}^2$. No entanto, os autores ressaltam que o uso do IMC ainda é de extremo valor, pois é um método simples, bastante conhecido, com alta especificidade nos casos de valores $>30\text{kg}/\text{m}^2$ e que, junto com a medida do peso, ainda é a melhor forma para se avaliar mudanças individuais na quantidade de gordura corporal ao longo do tempo. Segundo os autores, os pontos de corte para o percentual de gordura de 30% para as

mulheres e de 25% para os homens são apropriados, pois foram baseados em estudos que utilizaram padrões ouro para a definição.

2.2.1.2 Consumo Alimentar

As informações sobre as escolhas alimentares dos participantes de um estudo são fundamentais para conhecer detalhes da ingestão dos macronutrientes, dos micronutrientes e para completar a avaliação nutricional. Alguns métodos foram criados com o objetivo de captar essas informações, como o recordatório de 24h (R24h), o Questionário de Frequência Alimentar (QFA) e o Registro Diário. (FISBERG, MARTINI e SLATER, 2005).

O R24h consiste em descrever e quantificar todo o consumo de alimentos e bebidas nas 24 horas anteriores à entrevista ou durante o dia anterior (COSTA *et al.* 2006). É um método de rápida aplicação que fornece informações sobre a ingestão dietética atual. A entrevista pode ser feita pessoalmente, por telefone ou pode ser auto aplicada. (FISBERG, MARTINI e SLATER, 2005).

O R24h feito através da ligação telefônica impede que o entrevistado se sinta intimidado pelas respostas e diminui a probabilidade de desistência pela necessidade do deslocamento ao local da pesquisa. Por outro lado, a impossibilidade do uso de materiais auxiliares, como fotografias e utensílios pode prejudicar a quantificação dos alimentos ingeridos (FISBERG, MARTINI e SLATER, 2005).

Da mesma forma que o QFA, o R24h é um método que delega dos participantes uma boa memória (LIBERATO, BRESSAN e HILLS, 2009). Essa dependência da memória pode levar as pessoas a superestimarem pequenas porções ingeridas e subestimarem as porções maiores ao responderem o R24h (FISBERG, MARTINI e SLATER, 2005). Quando é o próprio entrevistador quem faz as anotações, a população estudada não precisa ser alfabetizada (COSTA *et al.* 2006). A idade, o sexo e o nível de escolaridade dos entrevistados têm influência sobre a habilidade em informar corretamente o consumo (COSTA *et al.* 2006). Crianças, idosos e pessoas com deficiência

podem necessitar de um interlocutor para o relato, sendo este mais um fator que pode interferir na fidedignidade da informação. Portanto, para se obter uma boa informação com base no R24h, é necessária uma equipe especializada, treinada, capaz de conduzir, registrar as informações alimentares e estabelecer um diálogo franco com o entrevistado. Nesse sentido, o R24h é considerado um método caro (COSTA *et al.* 2006, SCHATZKIN *et al.* 2003).

Por ser um relato de um dia, o R24h não representa a ingestão habitual de um indivíduo (FISBERG, MARTINI e SLATER, 2005). Para aumentar a probabilidade de refletir o hábito dietético dos indivíduos, é necessário que o R24h seja realizado em mais de um dia, pois um único recordatório não é capaz de refletir as variações intrapessoal e interpessoal existentes na alimentação (COSTA *et al.* 2006).

Em comparação ao QFA que utiliza uma lista pré-definida de alimentos, o R24h é mais útil para avaliar populações heterogêneas, com hábitos alimentares distintos, pois pode descrever uma ampla quantidade de alimentos e preparações (CRISPIM, 2011).

Conway e cols. (2003) através de um estudo transversal observacional com 49 mulheres de 21 a 65 anos e IMC de 20 a 45kg/m² validaram, sob condições controladas, a efetividade do método de cinco etapas e múltiplas passagens do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA- *United States Department of Agriculture*). Os autores ao testar a capacidade das mulheres eutróficas, com sobrepeso ou obesas em memorizar a sua ingestão alimentar, identificaram que de uma forma geral as mulheres superestimam de 8 a 10% a sua ingestão de energia e de carboidratos. No estudo as autoras encontraram que as mulheres eutróficas e com sobrepeso superestimaram significativamente o seu consumo de energia, carboidratos e proteínas, enquanto que as obesas recordaram de forma precisa, no entanto, consumiram menos alimentos que o seu habitual no dia do estudo. Conway, Ingwersen e Moshfegh (2004) repetiram o estudo transversal observacional de validação sob condições controladas descrito acima com 42 homens também de 21 a 65 anos e IMC de 21 a 39kg/m². As autoras identificaram que, entre os homens, não houve diferença entre o que foi consumido e o que foi recordado e que não houve diferença nem no consumo habitual e nem na capacidade de memória

entre os homens com diferentes estados nutricionais. O método foi validado para homens e mulheres.

O método de cinco passos e múltiplas passagens se constitui em uma adição de etapas ao R24h tradicional (Conway *et al.*, 2003). No método, além da listagem e quantificação dos alimentos, é feito um estímulo complementar para que o entrevistado recorde detalhadamente o seu consumo. Através da releitura repetida da primeira listagem, são feitas perguntas sobre os alimentos usualmente omitidos (balas, doces, chás, etc.), local e horário das refeições, modo de preparo, modo de consumo, adição de molhos, azeite, açúcar, especificação de alimentos industrializados como marca, diet, light, desnatado ou integral, entre outras. Em adição, são apresentadas figuras de utensílios domésticos para a estimativa das quantidades e sugeridas medidas pouco usuais como 'saco de pipoca' e 'fatia de bolo'. A última passagem deve ser em forma de revisão para verificar se foi omitida alguma informação, tanto por parte do entrevistado como por parte do entrevistador (Conway *et al.*, 2003).

As técnicas computadorizadas para a obtenção e a avaliação do consumo alimentar têm a finalidade de reduzir o tempo, o deslocamento, o custo efetivo e aumentar a validade dos dados (FISBERG, MARTINI e SLATER, 2005). Existem dois novos R24h computadorizados validados, que são utilizados em pesquisas sobre consumo alimentar nos EUA, no Canadá e na Europa (CRISPIM, 2011). Seu acesso aos participantes tem como base a internet. Um deles é o AMPM (*Automated Multiple Pass Method*) e o outro o *software* EPIC-soft. O AMPM é baseado no método de cinco passos e múltiplas passagens validado por Conway e cols. (2003) e descrito anteriormente. O método automatizado apresenta mudanças metodológicas como o uso adicional de um folheto com modelos para a estimativa das porções alimentares. O método automatizado também inclui perguntas teste sobre novos alimentos, além de um intenso treinamento tanto dos entrevistadores como dos codificadores do software (BLANTON *et al.*, 2006). Tanto o AMPM como o EPIC-soft coletam detalhes quantitativos e qualitativos dos alimentos da dieta como macro e micronutrientes, marcas de alimentos, métodos de preparo, aditivos e substâncias potencialmente perigosas (CRISPIM, 2011). No entanto, seu uso depende que o participante seja alfabetizado, bem como

tenha acesso e domínio na utilização do computador e da internet. Demandas difíceis de serem atendidas em países como o Brasil cuja população ainda sofre com essas deficiências.

Crispim (2011) em seu estudo transversal que avaliou os dados de dois R24h consecutivos utilizando o EPIC-soft em cinco países europeus, afirma que a variabilidade no viés do consumo obtido pelo R24h é pequena, mesmo entre as diferentes nacionalidades. Por esse motivo, a autora considera o R24h duplo um método válido para avaliar e comparar o consumo alimentar na Europa. O estudo avaliou também o impacto das formas de captação das informações do consumo através do R24h. As entrevistas telefônicas foram mais precisas que as entrevistas presenciais, o primeiro dos dois recordatórios por indivíduo foi mais fidedigno que o segundo e os dias da semana (segunda a sexta vs final de semana) devem estar igualmente representados ou devem ter seus dados ajustados no período da análise.

Todos os métodos de obtenção do consumo alimentar até hoje estudados apresentam problemas de precisão, de validação e de reprodutibilidade. Portanto, não existe um método ideal, mas sim aquele que melhor atende às necessidades e limitações impostas pela situação (FISBERG, MARTINI e SLATER, 2005).

2.2.2 Sobrepeso e obesidade e suas relações com o CA de mama

Segundo revisão de Carmichael e Bates (2004), entre as mulheres em pré-menopausa, o risco de CA de mama é maior entre as magras e com menos de 35 anos. No entanto, o quadro tende a ser limitado a tumores pequenos (até dois cm), bem diferenciados, não associados a metástases ou a linfonodos, portanto, menos agressivos. Nesses casos, o diagnóstico costuma ser precoce e o tratamento mais simples. No caso das mulheres em pós-menopausa, as mulheres com IMC acima de 28kg/m^2 apresentam maior risco de desenvolverem CA de mama. Os autores revelam que, na maioria dos estudos, há uma relação positiva entre o IMC da mulher e o estágio do CA ao

diagnóstico, ou seja, quanto maior o IMC, maiores as chances de tumores maiores e em estágios mais avançados.

O estudo coorte retrospectivo de Makari-Judson, Judson e Mertens (2007) coletou o peso de 185 mulheres ao diagnóstico e após o primeiro, o segundo e o terceiro anos de tratamento contra o câncer de mama invasivo. As autoras encontraram que no primeiro ano, o ganho de peso foi maior entre as mulheres mais jovens, que receberam quimioterapia adjuvante e que apresentavam um menor IMC. No segundo ano, o ganho de peso foi ainda maior que no primeiro ano, mantendo maior associação com a idade (mais jovens), com o menor IMC e com a quimioterapia (antraciclina). Ao terceiro ano não foi observada a persistência no aumento do peso. As autoras chamam atenção para a diferença entre estar obesa ao diagnóstico e ficar obesa durante o tratamento. Ambas as situações têm prognóstico ruim, no entanto, as estratégias terapêuticas precisam ser individualizadas ao caso, minimizando os efeitos adversos ao tratamento como o ganho de peso e impedindo esforços desnecessários na tentativa de perda de peso pelas pacientes.

Revisão feita por Vance e cols. (2010) reforça que o ganho de peso no câncer de mama costuma ocorrer em 50 a 96% das mulheres em tratamento e muitas, mesmo aquelas que conseguem manter o peso estável durante o tratamento, ganham peso posteriormente. O ganho de peso é mais comum entre as submetidas à quimioterapia e está diretamente relacionado ao tempo de tratamento. O ganho de peso tende a ser maior entre as mulheres em pré-menopausa. Independente da ocorrência ou não de ganho de peso, é relevante a ocorrência de perda de massa magra e aumento da massa adiposa. Essas alterações de peso e de composição corporal podem ser prejudiciais, pois promovem estresse adicional, conferem risco para comorbidades e podem causar impacto negativo no tempo de sobrevivência.

Protani, Coory e Martin (2010) realizaram uma metanálise que comparou 43 estudos recentes sobre os impactos da obesidade na sobrevivência de mulheres com diagnóstico de câncer de mama. O IMC e a CC foram os critérios selecionados para a avaliação nutricional. O estudo mostrou uma menor sobrevivência entre as obesas (RR: 1,33), sendo esse efeito maior entre as mulheres em pré-menopausa (RR: 1,47). O estudo não encontrou

evidências de que a perda de peso após o diagnóstico contribua com o desfecho. Portanto, não há motivo para sobrecarregar as mulheres com a responsabilidade de perda de peso após o diagnóstico.

2.2.3 Consumo e suas relações com o CA de mama

Lemon, Zapka e Clemow (2004) em estudo longitudinal entrevistaram seiscentas mulheres acima de 18 anos que possuíam uma mulher na família, que fosse parente de primeiro grau, recém diagnosticada de CA de mama. Quarenta e dois por cento das mulheres com alto risco familiar para o CA de mama relataram mudanças de atitudes com a saúde como: início da atividade física, aumento no consumo de frutas e hortaliças, diminuição no consumo de gordura e de álcool e cessação do hábito de fumar.

Estudo coorte prospectivo de McEligot e cols. (2006) com 516 portadoras de CA de mama acompanhadas desde o diagnóstico até 80 meses sugere que em mulheres em pós-menopausa e recém diagnosticadas com câncer de mama, uma dieta reduzida em gorduras e aumentada em fibras, vegetais, frutas e outros nutrientes como o folato, a vitamina C e os carotenoides pode contribuir melhorando a sua sobrevida global.

Kwan e cols. (2009) em seu estudo coorte prospectivo, buscando determinar a associação entre o padrão alimentar, a recorrência do CA e a mortalidade acompanharam 1.901 mulheres portadoras de CA de mama nos primeiros estágios da doença. Os autores encontraram que a adesão à dieta saudável (rica em frutas, vegetais e aves) reduzia o risco geral de morte, incluindo mortes por outras causas (risco relativo: 0,57 intervalo de confiança: 95%, $p < 0,02$) e que a dieta ocidental (rica em cereais refinados e carne vermelha processada) estava relacionada com um aumento no risco de morte em geral (risco relativo: 1,53 intervalo de confiança: 95%, $p < 0,05$). Essas observações ocorreram de forma independente à atividade física, ao sobrepeso e ao fumo.

O estudo multicêntrico de uma intervenção nutricional controlada feito por Gold e cols. (2009) comparou mulheres portadoras de CA de mama que

apresentavam ondas de calor com mulheres que não apresentavam as ondas de calor. Cada grupo foi subdividido em dois outros grupos relativos à intervenção dietética. Foi considerada intervenção dietética um intenso aconselhamento telefônico e o controle para a intervenção a entrega de materiais impressos contendo informações sobre alimentação saudável. Os autores ainda investigaram se houve proteção prognóstica pela dieta entre os grupos após quatro anos. O estudo confirmou que, independente do fato de as mulheres apresentarem ou não as ondas de calor, houve uma mudança significativa no consumo alimentar para uma alimentação mais saudável, contendo mais frutas, hortaliças e fibras e menos calorias totais e menos gorduras. A melhora na atitude alimentar das mulheres foi significativamente maior no grupo intervenção ($p < 0,001$) e protetora contra eventos cancerígenos adicionais nas portadoras de ondas de calor. Ao separar as mulheres sem ondas de calor em pré e pós-menopausadas, a intervenção alimentar não foi capaz de promover efeito protetor nas mulheres em pré-menopausa. Entre as mulheres em pós-menopausa o efeito protetor da dieta foi significativo na diminuição de eventos posteriores relacionados ao CA.

Estudo coorte de Velentzis e cols. (2011) acompanhou o consumo alimentar de 1.560 mulheres na Inglaterra antes e após um ano do diagnóstico de CA de mama. Como instrumento, foi utilizado um QFA semiquantitativo desenvolvido para a pesquisa. No estudo, as mulheres após o diagnóstico referiram uma melhora qualiquantitativa na ingestão alimentar. Para os autores, o desejo de cura, de prevenir a progressão da doença e de diminuir o risco de recorrência são os fatores que promovem as mudanças no comportamento alimentar. Em adição, essas mudanças acabam por contribuir com a diminuição da ocorrência de outras comorbidades como a diabetes e os problemas cardíacos.

Revisão de Bougnoux e cols. (2010) direcionada aos efeitos da interação entre os ácidos graxos dietéticos poli-insaturados (PUFA) com o CA de mama revela que: a) a redução quantitativa da ingestão de gorduras totais na dieta, por si só, é capaz de resultar em uma redução na recorrência do CA de mama; b) com base nos estudos nutricionais, ainda não está claro o envolvimento individual de cada PUFA no crescimento tumoral; c) mulheres com níveis de ALA

nos adipócitos abaixo da média encontrada na população tendem a desenvolver 4,3 vezes mais metástases; d) O DHA e o CLA (ácido linoléico conjugado) quando em concentrações no tecido adiposo significativamente maiores que as encontradas na população, podem ser capazes de promover maior sensibilização das células tumorais aos tratamentos quimioterápico e radioterápico com resultados significativos na diminuição do tamanho tumoral, tendo ainda o CLA a potencialidade de prevenir a recidiva do tumor; e) apesar das células não neoplásicas também incorporarem os PUFA, há uma tendência a uma sensibilização diferenciada aos tratamentos anticâncer nessas células, impedindo o aumento dos efeitos colaterais em função da quimioterapia e da radioterapia; e f) a adição de antioxidantes como a vitamina E ao PUFA abole os efeitos acima descritos.

2.3 ÁCIDO GRAXO SINTASE (FATTY ACID SYNTHASE – FASN)

Os ácidos graxos são componentes de todas as membranas biológicas e representam uma forma de armazenamento energético importante tanto para os animais como para os vegetais (SMITH, 1994). No final da década de 50, mais de dez proteínas com atividades individualizadas foram identificadas como tendo papel na biossíntese de ácidos graxos oriundos do acetil-CoA. Essa identificação foi feita usando a *Escherichia coli*, um organismo procariótico. Na década de 1970 foi esclarecido que nos organismos eucarióticos, essas enzimas responsáveis pela síntese de ácidos graxos estavam ligadas a polipeptídeos multifuncionais (LEHNINGER, 2004).

A ácido graxo sintase ou sintetase (FASN), encontrada em humanos, é um complexo enzimático multifuncional homodimérico com 265-kD capaz de sintetizar ácidos graxos de cadeia longa como o palmitato com 16 carbonos, usando acetil-CoA como iniciador, o malonil-CoA como doador de dupla de carbonos e NADPH como equivalente redutor (figura 4) (LUPU, COLOMER e MENENDEZ, 2008; WANG, 2001a).

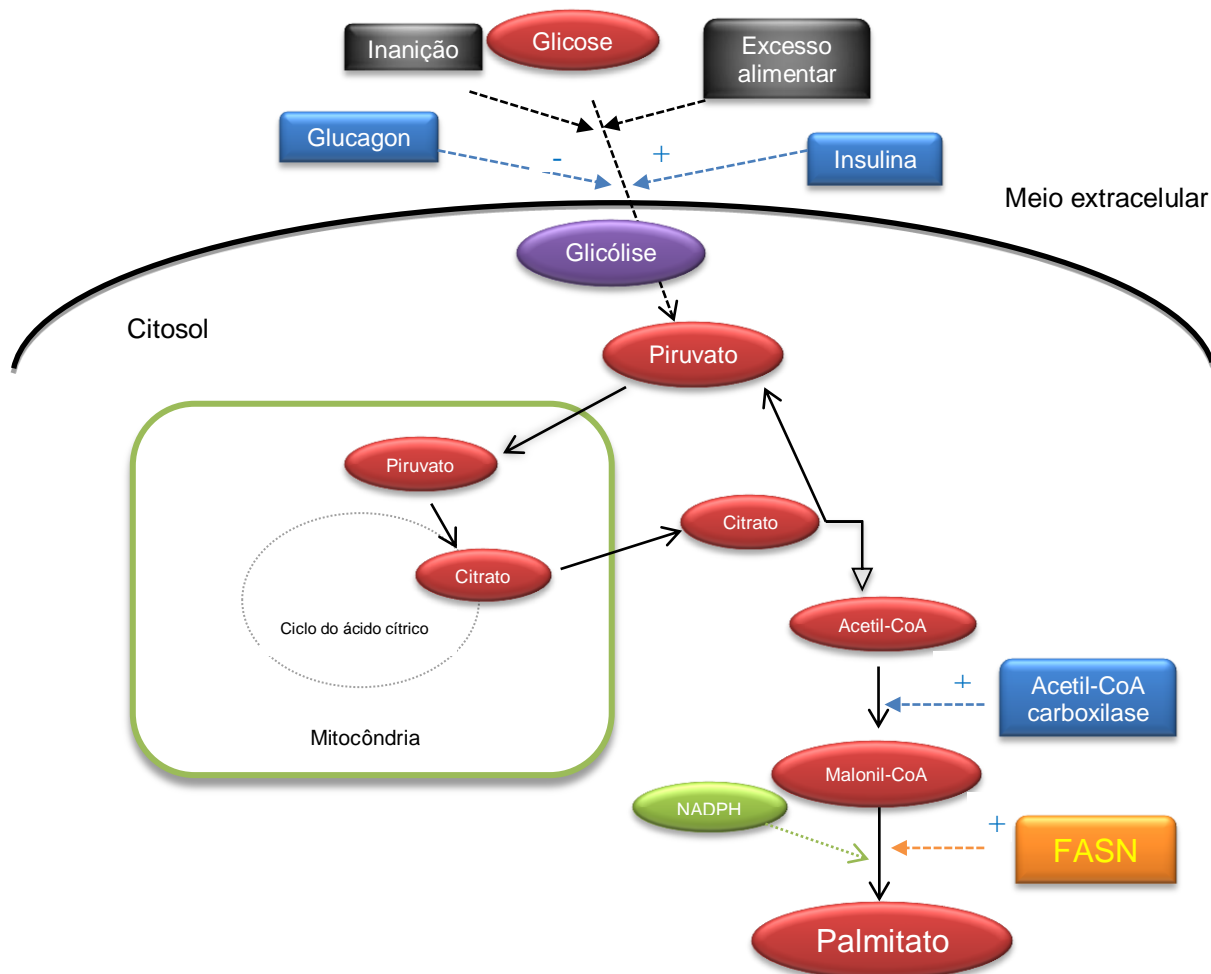
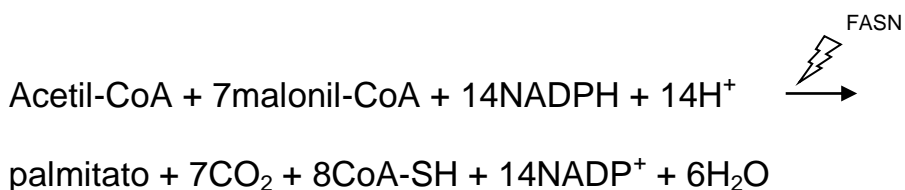


FIGURA 4 - Via metabólica da síntese de ácido graxo na célula eucariótica: síntese *de novo* pela ação da FASN. Estímulos hormonais e dietéticos favorecem a entrada da glicose na célula. A glicose é convertida a acetil-CoA pela glicólise e em citrato na mitocôndria. O citrato é transportado para o citoplasma onde é reconvertido a acetil-CoA pela citrato-liase. Uma parte do acetil-CoA é carboxilado pela acetil-CoA-carboxilase em malonil-CoA. A FASN atua condensando o acetil-CoA e o malonil-CoA em presença de NADPH para produzir o palmitato, um ácido graxo saturado de 16 carbonos. Fonte: adaptado de Rangan e Smith (2004), figura 6, página 162.

O complexo enzimático da FASN é um dímero codificado por um único gene (RANGAN e SMITH, 2004). A FASN de mamíferos consiste em uma única cadeia multifuncional, com sete domínios enzimáticos, onde o domínio da β -cetoacil sintase está localizado na terminação-N e é o único com atividade enzimática (KUHAJDA, 2000). O complexo multifuncional aumenta a eficiência da síntese de ácidos graxos e diminui a interferência de reações de competição no citosol (RANGAN e SMITH, 2004).

A equação estequiométrica que resume a reação catalisada pela FASN na síntese de uma molécula de ácido palmítico é:



A porção β -cetoacil sintase da FASN é responsável por condensar os três carbonos do malonil-CoA com dois carbonos do acetil-CoA, liberando CO_2 . Após, ocorrem as etapas de redução da carbonila, desidratação e redução da insaturação. O processo é repetido sete vezes para formar o palmitato. Essa FASN funcional atua sintetizando dois palmitatos simultaneamente. O palmitato não é o único ácido graxo possível a ser sintetizado. No entanto, é o precursor de vários outros de ácidos graxos de cadeia longa através da ação das alongases (RANGAN e SMITH, 2004).

A enzima acetil-CoA carboxilase (ACC) é também um polipeptídeo multifuncional que compõe junto com a FASN a via biosintética dos ácidos graxos nos mamíferos. A ACC é responsável pela conversão do acetil-CoA em malonil-CoA (figura 4) (GURR e HARWOOD, 1991).

Em adultos, os tecidos lipogênicos como o fígado, a mama em lactação e o tecido adiposo são os que apresentam maior atividade da FASN. Nesses tecidos são liberados ácidos graxos para tecidos metabolicamente ativos ou para armazenamento (LUPU e MENENDEZ, 2006). A atividade fisiológica mais especializada relacionada à FASN é a produção de ácidos graxos de cadeia média no tecido mamário para compor o leite humano, sendo essa função regulada por hormônios (KUHAJDA, 2000). Nesse caso, ao invés do malonil-CoA é utilizado o butiril-CoA (GURR e HARWOOD, 1991). Em adultos saudáveis, em função de uma oferta dietética equilibrada, os lipídeos exógenos são utilizados para a formação de novos lipídeos estruturais. Este fato suprime a síntese *de novo* de ácidos graxos e mantém a expressão da FASN em níveis mínimos (LUPU e MENENDEZ, 2006; MASHIMA, SEIMIYA e TSURUO, 2009; OLIVERAS-FERRAROS *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2008). A atividade da FASN pode variar por influência dietética como a superalimentação ou a inanição.

Pode ser aumentada por hormônios anabólicos como a insulina, o estradiol, a cortisona e o hormônio de crescimento e pode ter sua atividade enzimática diminuída por ação dos hormônios como o glucagon e os glicocorticoides (GURR e HARWOOD, 1991). Cada tecido responde ao estímulo para a ativação da FASN de formas diferentes. Enquanto o fígado é sensível a todos os estímulos acima descritos, o tecido cerebral não é afetado por nenhum deles (RANGAN e SMITH, 2004).

A FASN pode ser dividida em dois tipos: sintase do tipo I e a sintase do tipo II. As sintases do tipo I são as proteínas multifuncionais de eucariontes descritas acima. As sintases do tipo II contêm enzimas que podem ser separadas, purificadas e estudadas individualmente. São encontradas em bactérias menos especializadas e em plantas. É considerada ainda a existência de uma sintase do tipo III. Esta está presente em diferentes organismos e atua catalizando a adição de carbonos ao palmitato, ou seja, como uma elongase (GURR e HARWOOD, 1991).

Recentemente, dois tipos de FASN foram reconhecidos em células eucarióticas de mamíferos. A FASN I já extensamente descrita, que está presente no citoplasma e é a responsável direta pela biossíntese *de novo* de ácidos graxos. A outra é a FASN II presente na mitocôndria e é responsável por fornecer o precursor necessário para a via da lipogênese (OLIVERAS-FERRAROS *et al.*, 2009). Estudo experimental *in vitro* de Witkowiski, Joshi e Smith (2007) identificou que a mitocôndria contém um sistema malonil-CoA dependente para a via *de novo* de síntese de ácidos graxos e que essas enzimas, em grande parte a β -cetoacil sintase, estão presentes na matriz mitocondrial. De acordo com o experimento, houve uma maior produção de butiril-ACP (*acyl carrier protein* - proteína carreadora de acil) e octanoil-ACP sendo este último o precursor na síntese de substâncias lipídicas na mitocôndria. Essas substâncias lipídicas agiram como cofatores essenciais a vários complexos multienzimáticos da mitocôndria e teriam papel importante no metabolismo energético. Segundo revisão de Hiltunen e cols. (2008) a via da FASN II mitocondrial foi mantida através da evolução das espécies para garantir que a mitocôndria permanecesse com o controle do estado nutricional da célula. Até o presente momento, não foi determinado o tipo e o tamanho dos

ácidos graxos produzidos pela mitocôndria nem o papel que irão cumprir na célula. Os autores especulam que haja uma relação entre os lipídeos e o metabolismo do RNA mitocondrial e que esta síntese tenha papel importante no desenvolvimento embrionário.

2.4 FASN E CÂNCER

As células cancerígenas apresentam uma demanda energética alta, pois são células de rápida proliferação. Essa demanda metabólica das células tumorais é maior que a das células de tecidos normais (WANG *et al.*, 2008). No ano de 1928 foi identificado o 'Fenômeno Warburg' nas células cancerígenas (LEHNINGER, 2004). O 'Fenômeno Warburg' foi a primeira alteração metabólica descoberta específica dos tumores e consiste na glicólise anaeróbica para a utilização do carboidrato como fonte de energia e de piruvato (KROEMER e POUYSSEGUR, 2008). A glicólise anaeróbica permanece em atividade mesmo sob condições de alta tensão de oxigênio no organismo e tem como substrato final o piruvato, o substrato utilizado na síntese *de novo* de ácidos graxos nas células cancerígenas (MASHIMA, SEIMIYA e TSURUO, 2009). A alta taxa de glicólise pode ser explicada em parte pela diminuição no número de mitocôndrias nas células tumorais (LEHNINGER, 2004). Outra explicação é que há um aumento na produção de enzimas nas células tumorais, que grosso modo, provocam uma diminuição na fosforilação oxidativa (LEHNINGER, 2004). Outras explicações foram revisadas por Kroemer e Pouyssegur (2008). Os produtos finais da glicólise, o ácido láctico e o ácido bicarbônico, modificam o ambiente tumoral facilitando a invasão e suprimindo os efeitos imunes anticâncer. A possibilidade de gerar NADPH através da metabolização da glicose permite às células cancerígenas uma defesa antioxidativa. Além disso, o NADPH participa na síntese de ácidos graxos. Por último, o lactato produzido pela glicólise é imediatamente reconstituído a piruvato. Este último pode tanto entrar na via anabólica como na via energética da célula tumoral. Para Kroemer e Pouyssegur (2008), essa rearrumação permite que as vias metabólicas aeróbica e anaeróbica se complementem nas células tumorais, permitindo que elas produzam não só

energia, mas aminoácidos, ácidos nucleicos, lipídeos, colesterol e isoprenóides para a sua sobrevivência e o seu crescimento.

Segundo revisão de Kuhajda (2000), na década de 1950 alguns estudos identificaram a presença de uma síntese aumentada de ácidos graxos no tecido tumoral. Na década de 1980, Baker e cols. (1984) encontraram que quase todos os ácidos graxos esterificados, mais de 93% dos existentes nos tumores hepáticos de Ehrlich, eram oriundos da síntese *de novo* na célula tumoral. Esse achado levou os autores a concluir que os ácidos graxos são importantes para o crescimento tumoral. Kuhajda e cols (1994) identificaram uma molécula nas células de neoplasias mamárias de pacientes com mau prognóstico. Os autores primeiramente nomearam a molécula de “fator prognóstico”, pois sua presença era elevada naqueles tumores com maior risco de recorrência e de metástase. Depois a molécula foi identificada pelos seus epítomos como OA (*oncogenic antigen*) -519, a ácido graxo sintase funcional (FASN). Os autores relacionaram pela primeira vez que, nos tumores onde a FASN era presente, a inibição da enzima levava a uma interrupção proporcional no crescimento celular. Isso os levou a concluir que a enzima seria uma base de estudo interessante para a quimioterapia anticâncer.

A biossíntese endógena aumentada de ácidos graxos promovida pela FASN no tecido tumoral ocorre de forma independente da existência dos sinais fisiológicos regulatórios para a diminuição dessa síntese que ocorrem normalmente nas outras células (LUPU, COLOMER e MENENDEZ, 2008). O aumento na atividade da FASN é um evento inicial no desenvolvimento do câncer (LUPU e MENENDEZ, 2006). A expressão aumentada da FASN é uma das mudanças moleculares mais comumente encontradas nas células cancerígenas (MENENDEZ *et al.* 2004). Na maioria dos casos, a atividade é mais pronunciada em tumores em estágios mais avançados e está relacionada a um pior prognóstico, provavelmente por ter um papel colaborador na manutenção do fenótipo maligno. (LUPU, COLOMER e MENENDEZ, 2008; FURUTA *et al.*, 2008).

Um vasto número de carcinomas agressivos apresenta expressão elevada da FASN em suas células, incluindo cânceres de próstata, cólon, reto,

ovário, bexiga, esôfago, estômago, pulmão, endométrio e mama (WANG *et al.*, 2008; FURUTA *et al.*, 2008).

Tem sido identificado que quando há produção excessiva de FASN pelos tecidos cancerígenos, a enzima se torna presente no sangue (KUHAJDA, 2000; WANG *et al.*, 2008; WANG *et al.* 2001b). É especulado que o aumento progressivo na produção da FASN intracelular leve a um extravasamento para o meio extracelular, com presença da enzima na corrente sanguínea (OLIVERAS-FERRAROS *et al.*, 2009). No entanto, esse mecanismo ainda não foi confirmado. Similar ao meio intracelular, o aumento da FASN na corrente sanguínea está associada com estágios mais avançados do câncer e com sua agressividade (OLIVERAS-FERRAROS *et al.*, 2009). Portanto, o aumento da presença do antígeno da FASN circulante, além de tornar a sua identificação mais acessível, pode indicar o grau de virulência do câncer e ser usado como diagnóstico ou até mesmo como prognóstico do câncer (KUHAJDA, 2000; OLIVERAS-FERRAROS *et al.*, 2009).

As razões da perda na regulação da ação da FASN em pacientes portadores de neoplasias ainda não foram completamente elucidadas. Segundo os estudos experimentais de Furuta e cols. (2008), o gene da FASN tem sua regulação aumentada por fatores ambientais ao tumor como a hipóxia, que funciona como uma estratégia de sobrevivência da célula. Os autores observaram que a via da serina-treonina quinase (Akt) pode ser ativada pela hipóxia que ativa a proteína de ligação ao elemento de resposta ao esteroide (SREBP-1), fator transcripcional chave para o gene da FASN.

Em tumores sensíveis a hormônios (mama, cólon, endométrio e próstata), os autores Lupu e Menendez (2006) em sua revisão, sugerem que a FASN pode ter uma ação regulada por hormônios na medida em que é afetada pela via do SREBP-1c. É através da ligação dos hormônios a seus receptores que há a ativação de uma cascata de sinalização que ativa o SREBP-1c e este aumenta o promotor do gene da FASN, ou seja, regula a sua expressão. O aumento na regulação da FASN tem sido correlacionado também com fatores de crescimento e seus receptores como o fator de crescimento epidérmico, Her2 (ErbB2/neu) e o fator de crescimento do queratinócito. Todos transmitem

sinais celulares que, grosso modo, estimulam a síntese do SREBP-1c que ativa o gene da FASN (FURUTA *et al.*, 2008; SABBISSETTI *et al.*, 2008).

Menendez e cols. (2004) em estudo *in vitro* compararam os efeitos de níveis elevados de ácidos graxos n-6 e n-3 em culturas de células normais e em cultura de células cancerígenas. Os autores encontraram que em culturas celulares de adipócitos e hepatócitos sem alterações cancerígenas, a atividade da FASN foi suprimida em presença de níveis elevados de ácidos graxos alfa-linolêico (ALA) (18:2-n-6) e araquidônico (AA) (20:4 n-6). No entanto, em cultura de células de CA de mama (SK – Br3), os autores não encontraram efeito inibitório significativo da FASN em presença destes mesmos ácidos graxos. Quando os autores utilizaram os ácidos graxos gama-linolênico (GLA) (18: 3n-6) e linolênico (LA) (18: 3n-3), um forte efeito inibitório da FASN foi observado nas células SK – Br3. Os autores especulam que os ácidos graxos GLA e ALA atuem modulando a expressão do SREBP-1c e indiretamente, suprimindo a atividade da FASN nas células neoplásicas. No entanto, os mecanismos específicos para essa modulação ainda não foram elucidados.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a concentração da enzima ácido graxo sintase (FASN) plasmática e a sua associação com parâmetros nutricionais de pacientes portadoras de câncer de mama atendidas no Hospital Universitário de Brasília (HUB) comparando aos mesmos parâmetros de mulheres sem neoplasias.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✚ 1. Quantificar a enzima 'ácido graxo sintetase' (FASN) plasmática das pacientes;
- ✚ 2. Analisar o consumo alimentar das pacientes em sua dieta recente;
- ✚ 3. Identificar o estado nutricional das pacientes através de dados antropométricos e bioquímicos;
- ✚ 4. Analisar a associação existente entre os parâmetros acima avaliados em relação aos mesmos parâmetros de um grupo de mulheres controles livres de neoplasias.

4. METODOLOGIA

4.1 DESCRIÇÃO

Trata-se de um estudo transversal, caso controle, analítico e com amostra de conveniência.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Ciências da Saúde (FS) da Universidade de Brasília (UnB) (Anexo 1).

O preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Anexo 2) foi obtido de todas as voluntárias que concordaram em participar da presente pesquisa. Toda a captação das voluntárias foi realizada no Hospital Universitário de Brasília (HUB) com aprovação e consentimento das chefias do Serviço de Mastologia, de Nutrição e do Centro de Atendimento em Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

4.3 CAPTAÇÃO DAS PARTICIPANTES

Para o grupo de portadoras de câncer de mama (GM) foram convidadas a participar do estudo mulheres que estavam sendo atendidas no ambulatório da mastologia do HUB, local onde é feita a triagem das pacientes com CA de mama para o tratamento. Foram convidadas também mulheres participantes do “acolhimento” do CACON. O “acolhimento” é uma atividade semanal de recepção dos novos pacientes que serão submetidos à quimioterapia. Em alguns casos, a captação foi realizada a partir de convite telefônico, usando a agenda de tratamento do Serviço de Mastologia bem como a lista de espera para o “acolhimento” no CACON.

Para o grupo controle (GC) foram convidadas mulheres que estavam sendo atendidas no ambulatório da mastologia e que tinham resultado da mamografia ou da biópsia negativos para o CA de mama. Foram também

convidadas funcionárias de diversos setores do HUB que realizam vários tipos de atividades laborais como limpeza, atendimento ao público, copeiras, técnicas e profissionais de nível superior, de idades variadas e que tivessem tido acompanhamento ginecológico recente (menos de 1 ano) e sem suspeita clínica ou laboratorial para o CA de mama.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para compor o GM as mulheres deveriam ser portadoras de CA de mama recém-diagnosticado e “virgens” de tratamento tanto cirúrgico como clínico, além de ter entre 18 e 65 anos. Também não poderiam apresentar recidivas ou metástases da doença.

Para o GC as mulheres não poderiam ser portadoras de CA de mama ou outras neoplasias e ter entre 18 e 65 anos.

Não foram convidadas a participar do estudo: as portadoras de marca-passo; as portadoras de doenças hematológicas ou alterações sanguíneas que comprometessem as análises laboratoriais; mulheres impossibilitadas de comunicação verbal e, em função do estudo de composição corporal, aquelas impossibilitadas de serem pesadas adequadamente ou que apresentavam edema de extremidades.

4.5 PROCEDIMENTOS PARA OBTENÇÃO DOS DADOS

Ao aceitarem o convite, as participantes assinavam o TCLE e imediatamente era feito um agendamento no laboratório de análises clínicas do HUB para a coleta sanguínea. Cada participante era orientada a retornar ao HUB em jejum de 12h no dia agendado para se submeter à coleta de aproximadamente 24mL de sangue feita pelos técnicos do laboratório. Neste mesmo dia eram coletados os seus dados antropométricos, oferecido um lanche pelas pesquisadoras e preenchido o questionário (Ficha 1 = Anexo 3) contendo perguntas sobre idade, renda familiar, educação e estado de saúde.

No caso do GM, o questionário continha ainda perguntas sobre a doença como o tempo de diagnóstico, estadiamento e classificação do CA. Essas últimas não eram feitas diretamente às pacientes, mas preenchidas pela pesquisadora após o atendimento a partir das informações do prontuário.

Após sete dias, o resultado das análises bioquímicas era disponibilizado pelo laboratório do HUB. A partir desta data era feito contato telefônico para serem realizados os inquéritos alimentares através de dois Recordatórios de 24 horas (Ficha 2 = Anexo 4). A aplicação do primeiro Recordatório de 24h (R24h) não foi realizada no dia da coleta de sangue devido às restrições alimentares impostas pelo jejum de 12h. A obtenção dos dados dos dois R24h foi feita com algumas mulheres do GC de forma presencial, devido à facilidade, por serem funcionárias do HUB, e com o restante das voluntárias (GC e GM) pelo telefone. Todas as mulheres do GM e aquelas do GC que tivessem os resultados bioquímicos alterados, que relatassem um consumo alimentar inadequado ou que demonstrassem interesse eram agendadas para acompanhamento continuado no ambulatório de Nutrição do CACON ou no ambulatório de atendimento multiprofissional da Mastologia.

4.6 DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Foram coletados os seguintes dados antropométricos:

- Peso e Bioimpedância elétrica: aferidos em balança portátil Tanita® digital BF 559, com capacidade de 200kg e precisão de 100g, com aferição do peso e do percentual de gordura corporal. Para a aferição, a participante posicionava-se em pé e descalça com roupas leves no centro da base da balança;
- Altura: aferida com a participante em pé, descalça, calcanhares paralelos, com os braços ao longo do corpo e olhar para o horizonte, utilizando estadiômetro de metal fixo na parede, marca Sanny, com 200 cm e precisão de 1 mm;

- Índice de Massa Corpórea (IMC): estimado a partir do cálculo matemático do peso atual em quilos dividido pela altura em metros ao quadrado. $IMC=kg/m^2$;
- Circunferência da Cintura (CC): medida com fita métrica inelástica de material plástico com 2m e precisão em milímetros. Medida realizada na altura da cicatriz umbilical.

4.7 DADOS SANGUÍNEOS

4.7.1 Bioquímica

O sangue foi coletado por flebotomia em *vacutainers*[®] contendo anticoagulante do tipo EDTA. Todos os tubos foram identificados com informações sobre a participante como nome, número e data da coleta. Dos 24mL de sangue coletados, 8mL foram utilizados pelo laboratório de análises clínicas do HUB para as seguintes análises:

- Glicose sérica: método da Hexoquinase.
- Hemograma completo: sistema automatizado CELL-DYN 3500 com conferência em lâmina.
- Colesterol Total: Pelo método enzimático, conforme kit Colesterol COD-ANA da Labtest[®], segundo TRINDER (1969).
- Colesterol HDL: kit COLESTEROL HDL da Labtest[®], segundo JUNG, BIGGS E MOOREHEAD (1975).
- Triglicerídeos: kit TRIGLICÉRIDES GPO-ANA da Labtest[®], segundo JUNG, BIGGS E MOOREHEAD (1975).
- Albumina sérica: dosada pelo kit Albumina DOLES[®], segundo metodologia de verde bromocresol.

Foi calculada contagem total de linfócitos do sangue (CTL) onde: $CTL = (\%linfócitos \times leucócitos \text{ totais}) / 100$.

4.7.2 Separação do Plasma

O restante do sangue coletado (16mL) foi centrifugado a 4°C por 10 minutos a 750G para separação do plasma. Do plasma foram feitas alíquotas de 1mL em microtubos esterilizados e armazenados em freezer a -20°C para a análise posterior da FASN. Esse procedimento foi realizado em um período máximo de duas horas após a colheita. Essa etapa foi realizada no Laboratório de Malária da Faculdade de Medicina da UnB.

4.7.3 Análise da FASN – Fatty acid synthase pelo método ELISA

A identificação e quantificação da enzima FASN no plasma das participantes foi feita utilizando o kit FASN-detect™ ELISA (FASNgen, Baltimore, USA). O kit foi desenvolvido por Wang e cols. (2001a). Todo o protocolo utilizado seguiu as normas do fabricante do kit conforme descrição seguinte.

As amostras do plasma das participantes (100µL) e os cinco padrões foram transferidos para a bandeja de diluição em duplicatas e adicionados ao diluente contendo anticorpo de detecção marcado com biotina (100µL). Parte desta solução (150µL) foi acondicionada em duplicata nas placas de captura de 96 poços e incubada em agitador por 90min. As placas foram lavadas cinco vezes com tampão de lavagem. Cem microlitos do conjugado da enzima FASN (estreptavidina marcada com peroxidase) foram adicionados a cada poço e incubados durante 1h em um agitador. As placas foram novamente lavadas com o tampão por cinco vezes. Foram adicionados 100µL do substrato tetrametilbenzidina (TMB) a cada poço e o material foi incubado em agitador durante 15 minutos. A reação foi interrompida com a adição de 100µL de solução de parada. As placas foram lidas a 450nm de absorbância no leitor SPECTRAMax plus 384 (Dispositivos Moleculares, San Jose, CA). Todo o procedimento foi realizado à temperatura ambiente.

O ensaio acima descrito foi realizado no Laboratório de Imunologia Celular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

4.8 DADOS DA INGESTÃO ALIMENTAR

A aplicação do R24h baseou-se no método de múltiplas passagens proposto pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América (USDA) (CONWAY *et al.*, 2003) e os cálculos dos alimentos e preparações consumidos foram realizados no programa NUTWIN[®] versão 1.5.2.51. Aqueles alimentos ou preparações que não faziam parte do programa foram incluídos e calculados consultando-se a tabela TACO versão 4 (NEPA/UNICAMP, 2011) e a Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2004). Foram considerados para fins deste estudo os valores de consumo de energia total, carboidratos, proteínas, lipídeos totais, colesterol, ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados. Foram também estimados os consumos individuais de alguns ácidos graxos poli-insaturados como o alfa-linoléico C18:2 (n-6), o linolênico C18:3 (n-3), o araquidônico C20:4 (n-6) e o docosaenoico 22:6 (n-3).

4.9 ESTADIAMENTO DO CÂNCER

O estadiamento clínico das pacientes baseou-se na classificação SEER - *Summary Staging System do Programa Surveillance, Epidemiology, and End Results* do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (EUA) (YOUNG *et al.* 2001). O sistema SEER considera os estadios 0, I e II do sistema TNM como o estadio baixo ou inicial, enquanto que os estadios III e IV do sistema TNM são considerados como estadio alto ou tardio.

O sistema TNM é o método utilizado internacionalmente para a classificação tumoral e adotado pelo INCA (2004) no Brasil. O método utiliza a extensão anatômica da doença determinada antes do tratamento. São utilizadas as informações clínicas, de imagem, biópsia, exploração cirúrgica e outros exames relevantes. Todos os casos necessitam de confirmação histológica posterior. Seu propósito principal é ser um método que permita comparações entre experiências clínicas, sem ambiguidade. O método tem por base a avaliação de três componentes: T – a extensão do tumor primário; N – a ausência ou a presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais; e

M – a ausência ou presença de metástase à distância. A adição de números aos três componentes permite o esclarecimento da extensão da doença. No caso dos tumores mamários esta classificação é válida apenas para os carcinomas, tanto femininos como masculinos (INCA, 2004).

4.10 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A digitação do banco de dados e as análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico “SPSS 19.0 para Windows®”. Foi realizado o teste de Levene para avaliar a homogeneidade da amostra. As variáveis contínuas foram resumidas utilizando as médias e os desvios padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas por sua frequência e seu percentual na amostra. As comparações entre os grupos GM e GC foram feitas com o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney para amostras independentes, de acordo com o tipo de variável. No caso das associações entre as variáveis, foi usado o teste χ^2 . A correlação de Spearman (ρ) foi usada para avaliar o grau de correlação entre a FASN e as variáveis contínuas. A ANOVA por Kruskal-Wallis foi utilizada para avaliar a variação entre as medianas de mais de dois grupos de dados não paramétricos com comparação *post hoc* de Dunn.

Foi utilizado como nível de significância $p < 0,05$.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Níveis séricos da enzima ácido graxo sintase (FASN) em pacientes com câncer de mama: uma associação com o estado nutricional e com o consumo alimentar

Artigo elaborado segundo normas da revista *Clinical Nutrition*.

RESUMO

INTRODUÇÃO A enzima ácido graxo sintase (FASN) é a principal enzima na biossíntese de ácidos graxos. Sua atividade baseia-se na oferta de fosfolipídeos estruturais para as membranas celulares, favorecendo a sua multiplicação. As pacientes de câncer de mama costumam cursar a doença em sobrepeso ou obesidade, além de apresentarem uma ingestão alimentar inadequada, situações que, acredita-se, podem interferir na atividade da enzima em estudo.

OBJETIVO Quantificar a concentração da enzima ácido graxo sintase (FASN) circulante no plasma de pacientes portadoras de câncer de mama e identificar a sua associação com o estado nutricional e o consumo alimentar em comparação a um grupo de mulheres controle livres de neoplasias.

MÉTODOS Estudo transversal, caso controle, com 18 pacientes de câncer de mama (GM) recém diagnosticadas e 'virgens' de tratamento e 29 controles (GC) livres de neoplasias. Para a avaliação do estado nutricional foram utilizados dados do IMC, da circunferência da cintura, do percentual de gordura corporal e bioquímica sanguínea. O consumo alimentar foi avaliado pela média de dois recordatórios de 24 horas de dias não consecutivos usando o método de 5 passos e várias passagens (USDA). Foi medida a concentração plasmática do antígeno da FASN nas participantes através do kit FASN-detect™ ELISA (FASNgen, Baltimore, USA).

RESULTADOS A média do IMC foi de $28,2 \pm 4,9$ kg/m² (GM) e $29,4 \pm 6,9$ kg/m² (GC). Houve diferença significativa na escolaridade e renda entre os grupos (GC > GM, $p < 0,005$). Observou-se uma concentração aumentada da FASN no GM ($132,51 \pm 95,05$ ng/dL) em comparação às controles ($36,88 \pm 20,87$ ng/dL) ($p < 0,0001$). A concentração da FASN entre as pacientes não se associou ao estadiamento clínico e nem ao IMC. As portadoras em período pré-menopausa apresentaram maior concentração plasmática da FASN que as em pós-menopausa. As portadoras apresentaram maior consumo de carboidratos e menor consumo de lipídeos do que as controles. Não foi observada diferença qualitativa no consumo dos ácidos graxos entre os grupos. Foi observada uma correlação negativa entre a FASN e o DHA consumido pelo GC ($\rho = -0,503$; $p = 0,03$).

CONCLUSÃO A FASN teve sua concentração plasmática aumentada nas mulheres com câncer de mama e não apresentou associação com o estado nutricional e nem com o estadiamento da doença. Houve uma tendência das portadoras em pré-menopausa a apresentarem maiores concentrações sanguíneas da FASN. Entre as mulheres sem alterações cancerígenas, o DHA dietético pareceu conferir uma diminuição na concentração da FASN circulante.

Palavras Chave: Câncer de mama; Ácido graxo Sintase; FASN; IMC; Consumo alimentar; DHA.

ABSTRACT

BACKGROUND Fatty acid synthase (FASN) is a key-enzyme to fatty acid biosynthesis. It provides structural phospholipids to the new cell membranes favoring neoplastic cells multiplication. Breast cancer patients usually present overweight or obesity and inadequate food intake which may alter FASN tumor-cell synthesis.

PURPOSE Evaluate breast cancer patients' fatty acid synthase (FASN) serum concentration and establish its relationship with nutritional status and food consumption compared to a tumor free control group.

METHODS Case-control, cross-sectional study with 18 newly diagnosed breast cancer patients and 29 cancer free controls. Nutritional status was assessed with BMI, waist circumference, body fat percentage and blood tests. Mean food intake was obtained with two non-consecutive 24-hour recalls using 5-step multiple pass method (USDA). Plasma FASN antigen was measured with FASN-detect™ ELISA, FASNgen, Baltimore, USA.

RESULTS Patient's mean age were 46.8 ± 9.7 years (BG) and 44.4 ± 8.6 years (CG), the mean BMI were 28.2 ± 4.9 kg/m² (BG) and 29.4 ± 6.9 kg/m² (CG). Educational level and income were significantly different between groups (CG > BG, $p < 0.005$). There was an increased FASN concentration in BG (132.51 ± 95.05 ng/dL) compared to controls (36.88 ± 20.87 ng/dL) ($p < 0.0001$). This increased FASN activity wasn't associated with clinical staging or BMI in the groups. Surprisingly, BG premenopausal women had higher plasma FASN concentration than BG postmenopausal women. BG showed a higher carbohydrate consumption and lower of fat. There was no qualitative improvement in fatty acids intake. A negative correlation between FASN and DHA intake by CG ($\rho = -0.503$, $p = 0.03$) was observed.

CONCLUSION FASN serum concentration showed increased activity in breast cancer cases, but no correlation with nutritional status and disease stage. There was a trend of higher FASN blood concentrations between BG premenopause women. Among healthy women, dietary DHA seemed to decrease FASN serum concentration.

Keywords: Breast cancer, fatty acid synthase; FASN, BMI, food consumption, DHA

INTRODUÇÃO

Kuhajda e cols. (1994) em 1989 identificaram nas células tumorais a molécula denominada de 'fator prognóstico' ou enzima ácido graxo sintase (FASN). Sua presença estava relacionada a tumores mamários mais avançados com risco de recidiva e metástases. A FASN é a principal enzima da via biossintética dos ácidos graxos. No indivíduo adulto em boas condições de saúde, é uma enzima pouco ativa, mas, em presença de alterações cancerígenas, é ativada já nos primeiros estágios da doença (LUPO e MENENDEZ, 2006). A FASN parece ter um papel significativo na sobrevivência, na progressão e na malignidade do câncer (OLIVERAS *et al.*, 2010). A FASN nos indivíduos com câncer propicia uma oferta aumentada de ácidos graxos em condições de baixa oxigenação. Esse aumento nos ácidos graxos contribui com a biossíntese de fosfolípidios estruturais para as novas membranas celulares (KUHAJDA, 2000) e propiciam a multiplicação das células neoplásicas (LUPU, COLOMER e MENENDEZ, 2008). Estudos recentes vêm demonstrando a presença da FASN, tanto nas células cancerígenas, como no soro sanguíneo de mulheres portadoras de câncer (CA) de mama (WANG *et al.*, 2008). Por isso, pode ser considerada como um marcador tumoral tanto da presença, como da virulência da neoplasia (OLIVERAS-FERRAROS *et al.*, 2009).

O câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres na maioria dos países do mundo, incluindo o Brasil, atingindo perto de 23% de todos os cânceres (OMS, 2011). Mulheres com sobrepeso ou obesidade (IMC acima de 28 kg/m²) têm risco aumentado de apresentarem câncer de mama. Estudos epidemiológicos já destacaram a obesidade e a dieta rica em gorduras saturadas e gorduras trans como fatores de risco importantes para o desenvolvimento do câncer (ZENG *et al.*, 2008).

Os ácidos graxos poli-insaturados (n-3) contidos na dieta parecem contribuir com um efeito protetor, até mesmo redutor, em alguns casos de câncer. (ZENG *et al.*, 2008). Lisboa e cols. (2008) identificaram um perfil alterado de ácidos graxos no fosfolípidio plasmático em pacientes portadoras de câncer de colo uterino. A alteração foi um aumento da razão dos ácidos graxos 18:0/18:1 em comparação a um grupo de mulheres sadias. As autoras

sugeriram que esta diferença poderia ser um reflexo da maior síntese de 18:0 pela FASN. Este aspecto ainda não foi examinado experimentalmente.

O presente estudo pretendeu confirmar a existência de alterações nas concentrações plasmáticas da FASN em mulheres com CA de mama em comparação a um grupo controle sem neoplasias. Pretendeu ainda, investigar se essas alterações têm relação com o estado nutricional e com o consumo alimentar, dando ênfase ao consumo de lipídeos e aos ácidos graxos poli-insaturados ingeridos.

MÉTODOS

Estudo transversal, caso controle, com amostra de conveniência conduzido no Hospital Universitário de Brasília (HUB) da Universidade de Brasília (UnB), entre o período de agosto de 2010 a agosto de 2011. O estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Ciências da Saúde (FS) da UnB. Todas as voluntárias participantes preencheram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram convidadas um total de 58 mulheres entre 18 e 65 anos, tendo-se obtido o consentimento e a participação de 47, sendo 18 no grupo de portadoras de câncer de mama (GM) e 29 no grupo controle (GC). No GM as mulheres deveriam ser recém diagnosticadas com CA de mama e “virgens” de tratamento. No GC as mulheres deveriam ter resultado recente da mamografia ou da biópsia negativos para o CA de mama ou ausência de suspeita clínica para a doença. Os critérios de exclusão foram: mulheres com recidiva de CA; com metástases; as portadoras de marca-passo; as portadoras de doenças hematológicas ou alterações sanguíneas que comprometessem as análises laboratoriais; mulheres impossibilitadas de comunicação verbal; as impossibilitadas de serem pesadas adequadamente ou que apresentassem edema importante de extremidades.

Após o aceite, as mulheres foram orientadas a comparecerem ao HUB em jejum de doze horas. No dia agendado foi feita a coleta sanguínea, a medição antropométrica e respondido o questionário (ficha 1). No caso do GM,

as respostas sobre a doença foram obtidas diretamente do prontuário. Das 18 pacientes do estudo, 15 tinham seus tumores estadiados segundo a classificação SEER - *Summary Staging System do Programa Surveillance, Epidemiology, and End Results* (YOUNG, 2001) do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (EUA).

Foram coletados os seguintes dados antropométricos: peso e percentual de gordura corporal por impedância bioelétrica aferidos em balança portátil Tanita[®] digital BF 559, com capacidade de 200kg e precisão de 100g; altura, utilizando estadiômetro de metal fixo na parede, marca Sanny, com 200cm e precisão de 1mm; índice de massa corpórea (IMC) que foi estimado a partir do cálculo peso/(altura x altura), apresentado em kg/m²; e circunferência da cintura (CC) medida com fita métrica inelástica de material plástico com 2m e precisão em milímetros.

As informações sobre o consumo alimentar foram obtidas pelo método do Recordatório de 24 horas (R24h) aplicado em dois dias não consecutivos por telefone (ficha 2). A aplicação do R24h baseou-se no método de múltiplas passagens (CONWAY *et al.*, 2003) e os cálculos dos alimentos e preparações consumidos foram realizados no programa NUTWIN[®] versão 1.5.2.51. Os alimentos ou preparações que não estavam presentes no programa foram inseridos consultando-se a tabela TACO 4 (NECA/UNICAMP, 2011) e a Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (PINHEIRO *et al.*, 2004). Foram considerados para fins deste estudo os valores de consumo de energia total, carboidratos, proteínas, lipídeos totais, colesterol, total de ácidos graxos saturados, monoinsaturados e poli-insaturados. Foram também estimados os consumos individuais do óleo de cocção, de alguns ácidos graxos poli-insaturados como o linoleico C18: 2 (n-6) (ALA), o linolênico C18: 3 (n-3) (LA), o araquidônico C20: 4 (n-6) (AA) e o docosaexaenoico 22:6 (n-3) (DHA).

O sangue foi coletado por flebotomia em *vacutainers*[®] contendo anticoagulante do tipo EDTA. Do total de 24mL de sangue coletado, uma parte foi utilizada para as análises bioquímicas da glicose sérica; hemograma completo; colesterol total e frações e albumina sérica. Todos esses procedimentos foram realizados com kit específico conforme recomendação do fabricante. O restante do sangue foi centrifugado a 4°C por 10 minutos a 750G

para separação do plasma. Do plasma foram feitas alíquotas de 1mL em microtubos esterilizados e armazenados em freezer a -20°C para a análise posterior da FASN. Esse procedimento foi realizado em um período máximo de duas horas após a colheita. Os resultados bioquímicos foram devolvidos às participantes acompanhadas de orientações nutricionais, quando necessário.

A identificação e quantificação da enzima FASN no plasma das participantes foi feita utilizando o kit FASN-detect™ ELISA (FASNGen, Baltimore, USA) desenvolvido por Wang e cols. (2001b). Todo o protocolo utilizado seguiu as normas do fabricante conforme descrição seguinte. As amostras do plasma das participantes (100µL) e os 5 padrões foram transferidos para a bandeja de diluição em duplicatas e adicionadas ao diluente contendo anticorpo de detecção marcado com biotina (100µL). Parte desta solução (150µL) foi acondicionada em duplicata nas placas de captura de 96 poços e incubada em agitador por 90min. As placas foram lavadas cinco vezes com tampão de lavagem. Cem microlitos do conjugado da enzima FASN (estreptavidina marcada com peroxidase) foram adicionados a cada poço e incubados durante 1h em um agitador. As placas foram novamente lavadas com o tampão por cinco vezes. Foram adicionados 100µL do substrato tetrametilbenzidina a cada poço e o material foi incubado em agitador durante 15 minutos. A reação foi interrompida com a adição de 100µL de solução de parada. As placas foram lidas a 450nm de absorbância no leitor SPECTRAMax plus 384 (Dispositivos Moleculares, San Jose, CA). Todo o procedimento foi realizado à temperatura ambiente.

A digitação do banco de dados e as análises estatísticas foram realizadas com o pacote estatístico “SPSS 19.0 para Windows®”. Foi realizado o teste de Levene para avaliar a homogeneidade da amostra. As variáveis contínuas foram resumidas utilizando as médias e os desvios padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas por sua frequência e seu percentual na amostra. As comparações entre os grupos GM e GC foram feitas com o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney para amostras independentes, de acordo com o tipo de variável. No caso das associações entre as variáveis, foi usado o teste χ^2 . A correlação de Spearman (ρ) foi usada para avaliar o grau de correlação entre a FASN e as variáveis contínuas. A ANOVA por Kruskal-

Wallis foi utilizada para avaliar a variação entre as medianas de mais de dois grupos de dados não paramétricos com comparação *post hoc* de Dunn. Foi utilizado como nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

Com exceção da FASN, todas as variáveis apresentaram homogeneidade de variância entre os grupos. Os grupos GM e GC mostraram-se semelhantes quanto a maioria das características como idade, estado civil, peso, IMC, doenças associadas e início da menopausa. No entanto, a proporção de mulheres do GC com maior renda e nível de escolaridade foi significativamente superior ao GM ($p < 0,001$ e $p < 0,002$ respectivamente) (tabela 1). A maioria das mulheres era de não menopausadas, 55,6% no GM e 72,4% no GC, dado coerente com a idade média dos grupos, de 46,8 no GM e 44,4 no GC (tabela 2). Algumas participantes relataram a presença de outras doenças sistêmicas associadas. As mais frequentes foram a HAS (16,7%) e o hipotireoidismo (26,7%) entre o GC e diabetes + HAS (11,1%) entre o GM.

Os resultados antropométricos não diferiram entre os grupos GM e GC e em ambos houve uma tendência ao sobrepeso, segundo as médias de peso, IMC, CC e percentual de gordura (tabela 2).

Os resultados da bioquímica sanguínea também mostraram semelhança entre os dois grupos (GM e GC) (tabela 2). Os valores médios de glicose (94,76mg/dL - GM e 101,72mg/dL - GC), colesterol total (203,72mg/dL - GM e 199,62mg/dL - GC) e triglicerídeos (138,17mg/dL - GM e 111,79mg/dL - GC) sanguíneos apresentaram-se dentro dos valores máximos de normalidade, sugerindo que uma parte das mulheres em ambos os grupos estavam com quadro de síndrome metabólica (tabela 2).

Tabela 1: Características socioeconômicas do grupo das pacientes portadoras de câncer de mama (GM) e do grupo controle (GC).

	GM	GC	<i>p</i> ¹
	n (%)	n (%)	
	n = 18	n = 29	
Estado civil			
Casada	7 (38,9)	17 (58,6)	0,06
Solteira	4 (22,2)	9 (31,0)	
Outros ²	7 (38,9)	3 (10,3)	
Faixa de Renda			
Abaixo de 4 salários	14 (77,8)	8 (27,6)	0,001*
Acima de 4 salários	3 (16,7)	17 (58,6)	
Anos de estudo			
Até 8 anos de estudo	11 (61,1)	5 (17,2)	0,002*
Acima de 8 anos de estudo	7 (38,9)	24 (82,8)	
Menopausadas			
Sim	8 (44,4)	8 (27,6)	0,46
Não	10 (55,6)	21 (72,4)	

¹ teste χ^2 ; ² Outros: separadas, divorciadas e viúvas;

* significante para $p < 0,05$.

Tabela 2: Características antropométricas e bioquímicas do grupo das pacientes portadoras de câncer de mama (GM) e do grupo controle (GC).

	GM	GC	<i>p</i> ¹
	x ± dp	x ± dp	
	n = 18	n = 29	
Idade (anos)	46,8 ± 9,7	44,4 ± 8,6	0,38
Peso (kg)	70,3 ± 12,6	73,7 ± 16,0	0,41
IMC (kg/m ²)	28,2 ± 4,9	29,4 ± 6,9	0,45
Circunferência da cintura (cm)	93,44 ± 11,21	96,19 ± 18,02	0,52
Gordura corporal (%)	36,79 ± 10,27	36,42 ± 8,78	0,89
Hemácias (milhões/mm ³)	4793,9 ± 430,35	4573,7 ± 334,45	0,07
Hemoglobina (g/dL)	13,81 ± 1,09	13,15 ± 1,41	0,07
CTL ² (n/mm ³)	2149 ± 684	2457 ± 719	0,15
Albumina (mg/dL)	4,3 ± 0,21	4,4 ± 0,34	0,32
Glicose (mg/dL)	94,67 ± 11,14	101,72 ± 36,86	0,34
Colesterol sanguíneo total (mg/dL)	203,72 ± 35,53	199,62 ± 35,14	0,70
Triglicerídeos sanguíneos (mg/dL)	138,17 ± 56,74	111,79 ± 64,02	0,14
HDL (mg/dL)	44,56 ± 8,98	45,55 ± 12,09	0,74
LDL (mg/dL)	131,46 ± 30,46	130,39 ± 27,66	0,90
VLDL (mg/dL)	27,61 ± 11,35	23,59 ± 14,67	0,29

¹ teste t Student; ² Contagem Total de Linfócitos.

As médias de consumo de nutrientes dos grupos GM e GC não apresentaram em sua maioria, diferenças significativas. As diferenças encontradas foram de maior percentual de carboidratos, e menor percentual de lipídeos totais, gramas de ácidos graxos poli-insaturados e gramas de ácido graxo linoleico C18: 2 (n-6) consumidos pelo GM em relação ao GC (tabela 3).

O óleo de soja foi o mais referido como utilizado para a cocção em ambos os grupos. Também nos dois grupos, 60% das participantes relataram hábito de adicionar óleo ao prato de comida, principalmente à salada, sendo em 100% desses casos, óleo de oliva. O GC referiu ainda a utilização do óleo de girassol (21,5%) e do óleo de milho (13,5%).

Tabela 3: Consumo alimentar entre o grupo de pacientes portadoras de câncer de mama (GM) e o grupo controle (GC).

Dados do Consumo	GM \bar{x} (dp)	GC \bar{x} (dp)	p^1
Energia (kcal)	1312 ± 507	1567 ± 435	0,08
Kcal/kgP	19,6 ± 9,6	21,9 ± 7,0	0,38
Carboidratos (%)	56,0 ± 8,5	51,2 ± 7,4	0,05*
Proteínas (%)	15,8 ± 3,3	16,0 ± 3,9	0,86
Lipídeos totais (%)	28,4 ± 7,7	33,1 ± 8,1	0,05*
Saturados (mg)	4,2 ± 4,6	7,0 ± 5,5	0,07
Monoinsaturados (mg)	4,5 ± 5,2	6,2 ± 3,6	0,25
Poli-insaturados (mg)	2,4 ± 2,0	3,9 ± 2,3	0,03*
Razão (poli+mono)/sat	1,9 ± 0,6	1,8 ± 0,7	0,60
n-6			
Linoléico C18:2 (n-6)	6,8 ± 3,2	9,2 ± 4,1	0,03*
Araquidônico C20:4 (n-6)	0,09 ± 0,09	0,24 ± 0,74	0,29
n-3			
Linolênico C18:3 (n-3)	0,86 ± 0,44	1,12 ± 0,46	0,07
Docosahexaenóico 22:6 (n-3)	0,04 ± 0,08	0,43 ± 0,06	0,85
Razão n-6/ n-3	8,15 ± 2,18	8,26 ± 2,08	0,86
Colesterol (mg)	147,8 ± 122,7	190,0 ± 105,1	0,23
<i>Per capita</i> de óleo de cocção / dia (mL)	12,5 ± 8,9	12,8 ± 11,1	0,91

¹ teste t Student; * significante para $p < 0,05$

FASN

As médias de concentração plasmática da FASN foram de $132,51 \pm 95,05$ ng/dL para o GM e de $36,88 \pm 20,87$ ng/dL para o GC, com diferença significativa ($p < 0,0001$) pelo teste U de Mann-Whitney.

Analisou-se a variância da FASN em função do estadiamento SEER (figura 1). As medianas da concentração plasmática de FASN entre as participantes foi de 33,78 ng/dL para o GC, de 98,04 ng/dL para o GM em estadio inicial e de 92,97ng/dL para o GM em estadio tardio. A análise das medianas pelo teste de Kruskal-Wallis indicou uma variação significativa ($p < 0,0001$) entre os grupos. Na comparação múltipla *post hoc* de Dunn, observou-se que não houve diferença significativa da FASN entre os dois estadios. Observou-se também uma ampla variação no quartil superior do GM em estadio inicial de 98,04ng/dL a 348ng/dL, quando comparada à variação do quartil inferior do GC (18,08ng/dL a 33,78ng/dL).

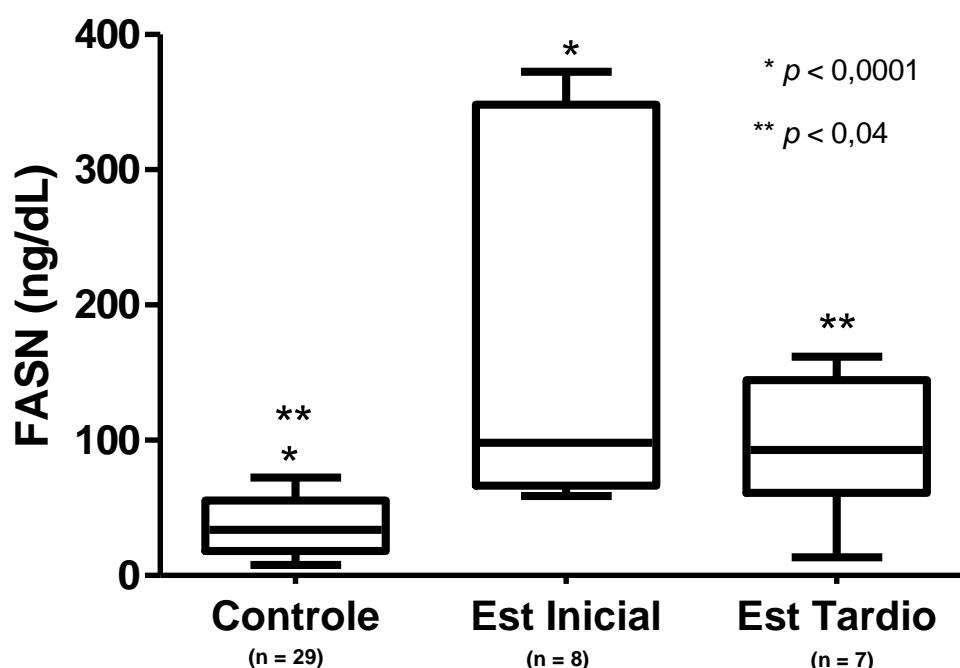


Figura 1: Variação das concentrações plasmáticas da FASN (ng/dL) do grupo de pacientes portadoras de câncer de mama (GM) nos estadios inicial e tardio e do grupo controle (GC). Medianas GC: 33,78 ng/dL, GM em estadio inicial: 98,04 ng/dL e GM em estadio tardio: 92,97ng/dL ($p < 0,0001$ Kruskal-Wallis). Diferenças significativas entre: GC e GM em estadio inicial ($p < 0,0001$) e GC e GM em estadio tardio ($p < 0,04$). Não houve diferença significativa entre os estadios (comparações múltiplas *post hoc* de Dunn).

Como passo seguinte, analisou-se a correlação entre a FASN e as variáveis do estado nutricional e do consumo nos respectivos grupos (tabela 4). De todas as variáveis analisadas, o consumo do ácido graxo DHA pelas mulheres do GC foi negativamente associado à concentração plasmática de FASN ($\rho = -0,503$; $p = 0,03$). Ainda na tabela 4, observa-se correlação negativa não significativa entre a FASN e o IMC do grupo GM e positiva não significativa entre a FASN e o IMC das participantes do GC. Este padrão se repetiu para as variáveis circunferência da cintura e consumo de poli-insaturados.

Tabela 4: Correlação entre as concentrações plasmáticas da FASN (ng/mL), o estado nutricional e os dados do consumo de mulheres portadoras de câncer de mama (GM) e controle (GC).

	FASN			
	GM		GC	
	ρ	p	ρ	p
IMC (kg/m ²)	-0,298	0,23	0,307	0,10
Circ. da cintura - CC (cm)	-0,180	0,47	0,312	0,09
Gordura corporal (%)	0,100	0,69	0,189	0,32
Kcal/kgP	0,102	0,68	-0,086	0,58
% CHO	0,255	0,30	-0,047	0,80
% LIP	-0,040	0,87	-0,128	0,51
Saturados (mg)	-0,079	0,75	-0,157	0,41
Monoinsaturados (mg)	-0,117	0,64	-0,109	0,57
Poliinsaturados (mg)	-0,139	0,58	0,052	0,78
Razão (poli+mono)/sat	0,040	0,87	0,189	0,32
n-6				
Linoléico C18:2 (mg)	0,189	0,32	-0,304	0,21
Araquidônico C20:4 (mg)	-0,057	0,77	-0,089	0,72
n-3				
Linolênico C18:3 (mg)	0,308	0,10	-0,133	0,59
Docosahexaenoico 22:6 (mg)	0,081	0,67	-0,503	0,03*
Razão n-6/ n-3	-0,252	0,18	-0,267	0,28
Colesterol (mg)	0,051	0,79	-0,290	0,24

ρ : correlação de Spearman;

Para avaliar a possível relação entre a FASN e o excesso de peso, analisou-se as concentrações plasmáticas da FASN em relação ao estado nutricional dividido em duas categorias: eutrofia (IMC < 25kg/m²) e sobrepeso + obesidade (IMC \geq 25kg/m²) nos grupos GM e GC. As medianas encontradas foram de 124,30ng/dL para o GM eutrofia (GM eut); 98,04ng/dL para o GM 2

(sobrepeso + obesidade); 26,68ng/dL para GC eut e 33,78ng/dL para GC 2. A variância entre os grupos para o teste de Kruskal-Wallis foi significativa ($p < 0,0001$). Na comparação múltipla *post hoc* de Dunn, as concentrações plasmáticas da FASN não apresentaram diferença intragrupo, tanto no GM como GC. No entanto, em comparação aos níveis de FASN no grupo GC eut, as mulheres do GM apresentaram diferença significativa, tanto para o GM eut ($p < 0,01$) como para o GM 2 ($p < 0,01$). Houve também significância entre o GC 2 com o GM eut e o GM 2 ($p < 0,01$).

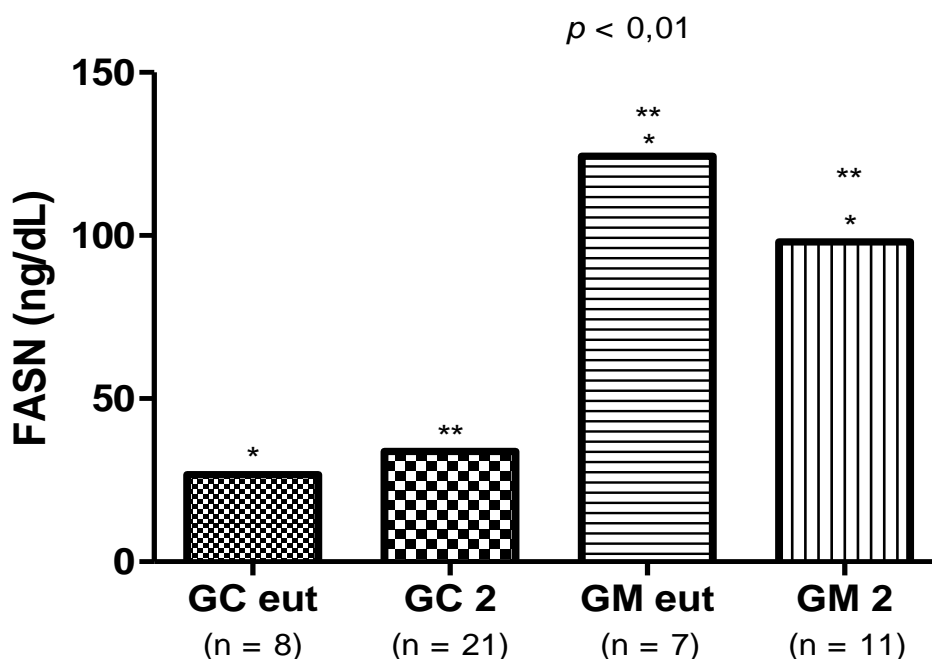


Figura 2: Medianas das concentrações plasmáticas da FASN (ng/dL) dos grupos de pacientes portadoras de câncer de mama (GM) e controle (GC) segundo estado nutricional. GC eut: 26,68ng/dL; GC 2 (sobrepeso + obesidade): 33,78ng/dL; GM eut: 124,30ng/dL e GM 2 (sobrepeso + obesidade): 98,04ng/dL. ($p < 0,01$ Kruskal-Wallis). Sem diferença intra-grupo (GC e GM) segundo *post hoc* de Dunn.

Objetivando verificar as possíveis interações entre as variáveis estadiamento, estado nutricional (IMC) e os níveis de FASN, estudou-se os efeitos das variâncias intra e entre grupos destas variáveis, utilizando o teste de análise de variância fatorial (ANOVA fatorial). A análise indicou que não houve interação entre as variáveis IMC e estadiamento da doença ($p = 0,06$).

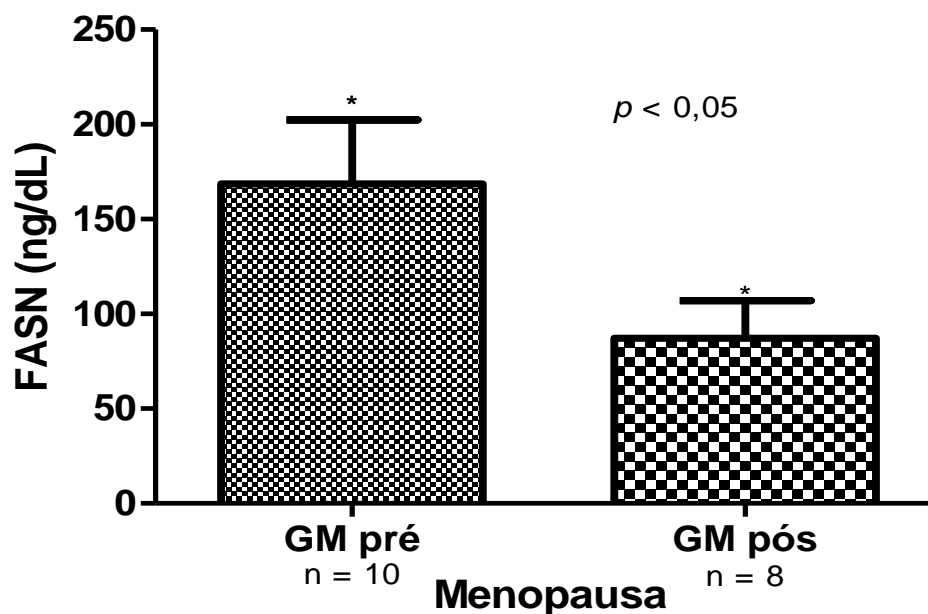


Figura 3: Médias das concentrações plasmáticas da FASN (ng/dL) do grupo de pacientes portadoras de câncer de mama (GM) segundo período pré e pós-menopausa. GM pré-menopausa: $168,7 \pm 106,7$ ng/dL e GM pós-menopausa $87,27 \pm 55,58$ ng/dL ($p = 0,02$ teste U de Mann Whitney).

A análise da FASN nos grupos relativa ao período pré e pós-menopausa mostrou que no GC a FASN não apresenta diferença entre as pré-menopausadas e as pós-menopausadas ($p=0,393$; teste U de Mann Whitney). No GM, houve diferença nas concentrações da FASN entre pré-menopausadas e pós-menopausadas ($p<0,05$; teste U de Mann Whitney) (figura 3).

DISCUSSÃO

A FASN já foi detectada na corrente sanguínea de pacientes em diferentes tipos e em diferentes estágios clínicos do câncer, o que pode significar que essa forma extracelular pode ser considerada um bom marcador tumoral (KUHAJDA, 2000). Os resultados encontrados confirmam os estudos que referem que há o aumento significativo na atividade da FASN no plasma de indivíduos portadores de malignidades (WANG *et al.*, 2008) e ainda, que esse aumento acontece desde o início do desenvolvimento do câncer (LUPU e MENENDEZ, 2006). Wang e cols. (2001a) estimaram as concentrações da FASN pelo método ELISA no soro de 25 participantes controle ($0,27 \pm 0,02$ U/L) e de 22 portadoras de CA de mama. As concentrações da FASN nas

portadoras em diferentes estágios do câncer aumentaram gradativamente de $0,59 \pm 0,09$ U/L (Estadio II), $0,79 \pm 0,13$ U/L (Estadio III) para $1,39 \pm 0,35$ U/L (Estadio IV). Apesar da diferença nas unidades de análise, observa-se que a magnitude do aumento encontrado no presente estudo foi similar ao relatado acima por Wang e cols. (2001a), cujos valores no estadio III foram aproximadamente três vezes maiores que os valores das mulheres saudáveis. Na mesma proporção, no atual estudo, o valor médio da concentração de FASN no estadio tardio (92,97ng/dL) foi aproximadamente três vezes maior que o valor das controles (33,78ng/dL). Os valores encontrados em outros estudos que mediram os níveis da FASN no plasma com o kit FASN-detect™ ELISA obtiveram resultados na mesma proporcionalidade para o câncer de pâncreas (WALTER *et al.*, 2009) e de cólon e reto (NOTARNICOLA *et al.*, 2011).

Diferentemente ao relatado em outros estudos (LUPU, COLOMER e MENENDEZ, 2008; FURUTA *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2001a), não se verificou diferença nos níveis de FASN em função da gravidade e estadiamento do tumor. Apesar de não-significativo, as concentrações da FASN no estadio inicial do câncer de mama apresentaram grande variação em comparação ao estadio tardio da doença.

As médias de peso, IMC, CC e do % de gordura de ambos os grupos estavam acima da normalidade, indicando que a maioria das participantes estava com sobrepeso ou obesidade. As médias dos valores bioquímicos de glicose, colesterol total e triglicerídeos estavam de dentro dos valores limítrofes superiores, indicando que uma parte das participantes nos dois grupos apresentavam-se em síndrome metabólica. A média da idade nos grupos refletiu que a maioria das participantes estavam no período de idade próximo à menopausa, período mais comum da incidência do câncer de mama (INCA, 2011). Estes resultados confirmaram a realidade atual da população mundial, em que se observam prevalências crescentes das doenças crônicas não-transmissíveis como a obesidade, a diabetes, as doenças cardiovasculares, a síndrome metabólica, bem dos como do CA de mama, tornando importantes os estudos que avaliam a associação entre esses fatores (DEGLISE *et al.*, 2010). O ganho de peso é um problema frequente que acomete de 50 a 96% das

mulheres portadoras de câncer de mama e está associado a efeitos adversos na saúde (VANCE *et al.*, 2010). Apesar da obesidade ser considerada como um fator de risco (OMS, 2011), ainda não está esclarecido o mecanismo que interliga a obesidade como causalidade do CA de mama (CAMICHAEL e BATES, 2004).

A obesidade é considerada como um marcador para um estilo de vida sedentário, com consumo alimentar inadequado, que prioriza a ingestão de gorduras, principalmente as saturadas (ALOKAIL *et al.*, 2009). Neste estudo, apesar de não significativo, houve um menor consumo energético total pelas portadoras. O GM apresentou menor consumo percentual de gorduras totais em comparação ao GC. Segundo Bougnoux e cols. (2010) a redução quantitativa da ingestão de gorduras totais, por si só, é capaz de resultar em uma redução na recorrência do CA de mama. Apesar do GM ter apresentado um menor consumo de gorduras totais, as razões do consumo dos ácidos graxos (poli+mono)/saturados e de n-6/n-3 foi similar entre os grupos. Essa manutenção da proporcionalidade pode significar que as mulheres com CA de mama, apesar de apresentarem ingestão total de gorduras menor, mantiveram a qualidade da gordura ingerida similar a do grupo controle. Protani, Coory e Martin (2010) revisaram os impactos da obesidade na sobrevida de mulheres com diagnóstico de câncer de mama e identificaram que o risco relativo de morte é de 1,33 entre as obesas em pós-menopausa.

A correlação negativa observada entre a concentração plasmática da FASN e o ácido graxo DHA (22:6; n-3) consumido pelas participantes do GC, guarda coerência com a ação protetora do n-3. A proporção maior dos ácidos graxos n-3 na dieta parece estar relacionada à prevenção do desenvolvimento do tumor mamário (WEI *et al.*, 2008). Foi sugerido que os ácidos graxos n-3 atuam suprimindo indiretamente a atividade da FASN nas células de CA de mama (MENENDEZ *et al.*, 2004). No entanto, com base nos estudos nutricionais, ainda não está claro o envolvimento individual de cada PUFA no crescimento tumoral (BOUGNOUX *et al.*, 2010). Neste estudo, não foi encontrada correlação significativa entre a FASN e o DHA no GM. Há a possibilidade dessa falta de correlação ter sido associada à desregulação metabólica e à perda da regulação da FASN pela neoplasia (KUHAJDA, 2000).

Alternativamente, deve-se considerar as limitações do tamanho amostral deste grupo.

As concentrações plasmáticas da FASN no GM e no GC apresentaram uma discreta variação de acordo com o estado nutricional. No GM as mulheres com sobrepeso e obesas apresentaram menores concentrações sanguíneas da FASN, sem significância estatística, em comparação com as eutróficas. Estudo de Ogino e cols. (2008) encontrou que, em pacientes de câncer de cólon, o aumento da atividade da FASN entre os eutróficos representou um preditor independente de uma melhora na sobrevivência pela doença. Em contrapartida, entre os pacientes com sobrepeso e obesos o aumento da FASN estava relacionada a um mau prognóstico. Esta relação merece ser investigada.

Estudos recentes vêm demonstrando que o aumento na FASN pode estar associado a outros fatores e comorbidades, não sendo um evento exclusivo aos casos de câncer. Marsillach e cols. (2009) analisaram a concentração sorológica da FASN em pacientes com doença hepática crônica. Os autores encontraram que os portadores de doenças hepáticas apresentavam a concentração da FASN plasmática significativamente mais elevada que a dos controles. Menendez e cols. (2009) propuseram que as condições de resistência à insulina na obesidade, no diabetes tipo 2 e no câncer advêm de um estado comum de lipogênese derivado da atividade aumentada da FASN. Fernandez-Real e cols. (2010) demonstraram em seu estudo coorte que o aumento da FASN circulante pode estar aumentado em situações de distúrbios metabólicos como a resistência à insulina induzida pela obesidade e pelo excesso alimentar. No presente estudo, apesar da falta de significância, o grupo controle com sobrepeso e obesidade apresentou concentrações sanguíneas da FASN maiores que as mulheres controles eutróficas. Esse resultado pode estar relacionado ao aumento da biossíntese de ácidos graxos promovida pela FASN associado à presença de um quadro de resistência à insulina. No entanto, esta proposição não foi investigada.

A comparação das concentrações plasmáticas da FASN entre os períodos pré e pós-menopausa do GM indica que houve uma tendência das mulheres em pré-menopausa em apresentarem maiores concentrações

sanguíneas da enzima. Este resultado foi inesperado e necessita melhor investigação.

Concluindo, os resultados deste estudo mostraram que houve um aumento da FASN circulante entre as portadoras de câncer de mama. O aumento da atividade da FASN não se associou ao estadiamento clínico do câncer de mama. As razões entre os ácidos graxos (poli + monoinsaturados) /saturados e entre os ácidos graxos n-6/n-3 consumidos foram semelhantes entre os grupos. A correlação negativa entre a FASN e o DHA consumido pelas participantes controles pode significar que o DHA atue de forma protetora na bioquímica celular, diminuindo a atividade da FASN na ausência da neoplasia. As mulheres portadoras de CA de mama em pré-menopausa apresentaram maiores concentrações sanguíneas da FASN que as portadoras em pós-menopausa. Estudos são necessários para confirmar a possível relação entre estado nutricional e atividade da FASN. Em particular, há a necessidade de avaliar o aumento da FASN em outras doenças crônicas não transmissíveis e não neoplásicas.

REFERÊNCIAS

ALOKAIL M. S., AL-DAGHRI N. M., AL-ATTAS O. S., HUSSAIN T. Combined effects of obesity and type 2 diabetes contribute to increased breast cancer risk in premenopausal women. **Cardiovascular Diabetology**. [Original Investigation], 8:33, June. 2009

BOUGNOUX P., HAJJAJI N., MAHEO K., COUET C., CHEVALIER S. Fatty acids and breast cancer: Sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth. **Progress in Lipid Research** [review], 49: p.76–86. 2010

CAMICHAEL A. R., BATES T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. **The Breast**. 13: p85-92. 2004

CONWAY J. M., INGWERSEN L. A., VINYARD B. T., MOSHFEGH A. J., Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. **Am J Clin Nutr**. 77: p.1171-8. 2003

DEGLISE, C., BOUCHARDY C., BURRI M., USEL M., NEYROUD-CASPAR I., VLASTOS G., CHAPPUIS P. O., CESCHI M., ESS S., CASTIGLIONE M., RAPITI E., VERKOOIJEN H. M. Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** [epidemiology], 120: p185–193. 2010

FERNANDEZ-REAL J. M., MENENDEZ J. A., MORENO-NAVARRETE J. M., BLÜHER M., VAZQUEZ-MARTIN A., VÁZQUEZ M. J., ORTEGA F., DIÉGUEZ C., FRÜHBECHE G., RICART W., VIDAL-PUIG A. Extracellular Fatty Acid Synthase: A Possible Surrogate Biomarker of Insulin Resistance. *Diabetes*. [brief report], v.59, p.1506-1511, June. 2010

FURUTA E., PAI S. K., ZHAN R., BANDYOPADHAYAY S., WATABE M., MO Y.-Y., HIROTA S., HOSOBÉ S., TSUKADA T., MIURA K., KAMADA S., SAITO K., IIZUMI M., LIU W., ERICSSON J., WATABE K. Fatty Acid Synthase Gene is Up-regulated by hypoxia via activation of AKT and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1. **Cancer Research**. [Research Article] 68(4): p1003-1011, February. 2008

INCA – Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. **Estimativas 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Brasil, 2011. 118p.

KUHAJDA F. P. Fatty-Acid Synthase and Human Cancer: New Perspectives on Its Role in Tumor Biology. **Nutrition** [review article], 16: p202–208. 2000

LISBOA A. Q., REZENDE M., MUNIZ-JUNQUEIRA M. I., ITO M. K. Altered plasma phospholipid fatty acids and nutritional status in patients with uterine cervical cancer. **Clinical Nutrition**. 27: 371 - 377, march. 2008

LUPU R., COLOMER R., MENENDEZ J. A. An easy, rapid and objective mathematical method to identify fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) modulators with potential anticancer value. **Clin Transl Oncology**. 10: p219-226, January. 2008

LUPU R., MENENDEZ J. A. Targeting fatty acid synthase in breast and endometrial cancer: an alternative to selective estrogen receptor modulators? **Endocrinology**. [Minireview], 147(9): p4056-4066, set. 2006

MARSILLACH J., OLIVERAS-FERRAROS C., BELTRÁN R., RULL A., ARAGONE G., ALONSO-VILLAVERDE A., VAZQUEZ-MARTÍN A., JOVEN J., MENENDEZ J. A., CAMPS J. Serum concentrations of extracellular fatty acid synthase in patients with steatohepatitis. **Clin Chem Lab Med**. Short Communication. 47(9): p1097–1099, New York. 2009

MENENDEZ J. A., ROPERO S., MEHMI I., ATLAS E., COLOMER R., LUPU R. Overexpression and hyperactivity of breast cancer-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) is insensitive to normal arachidonic fatty acid-induced suppression in lipogenic tissues but is selective inhibited by tumoricidal α -linolenic and γ -linolenic fatty acids: A novel mechanism by which dietary fat can alter mammary tumorigenesis. **International Journal of Oncology**. 24: p. 1369–1383, January. 2004

MENENDEZ J. A., VAZQUEZ-MARTIN A., ORTEGA F. J., FERNANDEZ-REAL J. M. Fatty acid synthase: association with Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Cancer. *Clinical Chemistry*. [review], 55 (3): p.425-37. 2009

NEPA/UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos** 4ª ed. rev. e ampl. Campinas: NEPA- UNICAMP, 161p. 2011

NOTARNICOLA M., TUTINO V., CALVANI M., LORUSSO D., GUERRA V., CARUSO M. G. Serum Levels of Fatty Acid Synthase in Colorectal Cancer Patients are Associated with Tumor Stage. **J Gastrointest Canc.** [brief communication], july. 2011

OGINO S., NOSHO K., MEYERHARDT J. A., KIRKNER G. J., CHAN A. T., KAWASAKI T., GIOVANNUCCI E. L., LODA M., FUCHS C. S. Cohort Study of Fatty Acid Synthase Expression and Patient Survival in Colon Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. [original report], v.26 (35): p.5713-5720. 2008

OLIVERAS G., BLANCAFORT A., URRUTICOECHEA A., CAMPUZANO O., GÓMEZ-CABELLO D., BRUGADA R., LÓPEZ-RODRÍGUEZ M. L., COLOMER R., PUIG T. Novel anti-fatty acid synthase compounds with anti-cancer activity in HER2⁺ breast cancer. *Annals of the New York academy of sciences*. p.86-93. 2010

OLIVERAS-FERRAROS C., VAZQUEZ-MARTIN A., FERNÁNDEZ-REAL J. M., MENENDEZ J. A. AMPK-sensed cellular energy state regulates the release of extracellular Fatty Acid Synthase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 378: p488–493. 2009

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Relatório Mundial sobre as doenças crônicas não-transmissíveis 2010**. Genebra: Suíça. 2011. 176p.

PINHEIRO A. B. V., LACERDA E. M. A., BENZECRY E. H., GOMES M. C. S., COSTA V. M. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5ªed. São Paulo: Atheneu, 131p. 2004

VANCE V., MOURTZAKIS M., McCARGAR L., HANNING R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. **Obesity**. [reviews], p.1-13. 2010

VELENTZIS L. S., KESHTGAR M. R., WOODSIDE J. V., LEATHEM A. J., TITCOMB A., PERKINS K. A., MAZUROWSKA M., ANDERSON V., WARDELL K., CANTWELL M. M. Significant changes in dietary intake and supplement use after breast cancer diagnosis in a UK multicenter study. **Breast Cancer Res Treat**. Jan. 2011

WALTER K., HONG S.-M., NYHAN S., CANTO M., FEDARKO N., KLEIN A., GRIFFITH M., OMURA N., MEDGHALCHI S., KUHAJDA F. Serum Fatty Acid Synthase as a Marker of Pancreatic Neoplasia. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 18 (9): p.2380-85. 2009

WANG W., ZHAO X., WANG H., LIANG Y. Increased fatty acid synthase as a potential therapeutic target in multiple myeloma. **J Zhejiang University Science B**. 9(6): p441-447, March. 2008

WANG Y., KUHAJDA F. P., LI J. N., PIZER E. S., HAN W. F., SOKOLL L. J., CHAN D. W. Fatty acid synthase (FAS) expression in human breast cancer cell culture supernatants and in breast cancer patients. **Cancer Letters**. 167: p99-104, February. 2001a

WANG Y., KUHAJDA F. P., SOKOLL L. J., CHAN D. W. Two-site ELISA for the quantitative determination of fatty acid Synthase. **Clinica Chimica Acta**. 304: p107–115. 2001b

WEI N., WANG B., ZHANG Q.-Y., MI M.-T., ZHU J.-D., YU X.-P., YUAN J.-L., CHEN K., WANG J., CHANG H. Effects of Different Dietary Fatty Acids on the Fatty Acid Compositions and the Expression of Lipid Metabolic-Related Genes in Mammary Tumor Tissues of Rats. **Nutrition and Cancer**. 60(6), p.810–825. 2008

YOUNG J. L. Jr., ROFFERS S. D., RIES L. A. G., FRITZ A. G., HURLBUT A. A. SEER. Summary Staging Manual – 2000. Codes and Coding Instructions, National Cancer Institute, NHI Pub. n°4969, Bethesda, MD. 2001

ZENG L., WU G-Z., GOH K. L., LEE Y. M., NG C. C., YOU A. B., WANG J., JIA D., HAO A., YU Q., LI B. Saturated Fatty Acids Modulate Cell Reponse to DNA Damage: Implication for their role in Tumorigenesis. V.3 (6), p.1-9, June. 2008

6. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que:

1. A concentração plasmática da enzima ácido graxo sintase (FASN) das mulheres portadoras de câncer de mama do presente estudo está aumentada quando comparada à de mulheres não portadoras de malignidades. Esta concentração aumentada da enzima ocorreu independentemente do estadiamento clínico da doença.

2. As portadoras de câncer de mama apresentaram um menor consumo de lipídeos totais em comparação às controles. No entanto, essa diminuição não foi acompanhada de uma melhora na qualidade desses lipídeos consumidos, permanecendo alto o consumo de ácidos graxos saturados em proporção aos poli e monoinsaturados. Da mesma forma permaneceu alta a razão da ingestão de n-6 em relação ao n-3. Destaca-se a presença de correlação negativa entre as concentrações de FASN e o consumo do ácido graxo DHA 22:6 (n-3) entre as controles, o que pode indicar um efeito protetor do ácido graxo n-3.

3. Surpreendentemente, as portadoras de câncer de mama em pré-menopausa apresentaram níveis plasmáticos de FASN superiores aos das portadoras em pós-menopausa. Esses achados necessitam investigações posteriores.

4. Não foi identificada associação entre os níveis plasmáticos da FASN com o estadiamento da doença, bem como com o estado nutricional. Esses resultados podem ter ocorrido em função do tamanho amostral.

5. Tanto a presença da doença maligna como o estado nutricional parecem ter influência nos níveis sanguíneos da FASN. Há a necessidade de estudos mais robustos para avaliar se a FASN têm relação com o estado nutricional das portadoras de câncer de mama. Faz-se necessário também, mais estudos que investiguem as relações entre o DHA e a atividade da enzima e estudos para avaliar se a atividade da FASN está aumentada em doenças não-neoplásicas.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALOKAIL M. S., AL-DAGHRI N. M., AL-ATTAS O. S., HUSSAIN T. Combined effects of obesity and type 2 diabetes contribute to increased breast cancer risk in premenopausal women. **Cardiovascular Diabetology**. [Original Investigation], 8:33, June. 2009

BAKER N., OOKHTENS M., KANNAN R., LYON I. Liver and adipose tissue contributions to newly formed fatty acids in an ascites tumor. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**. Vol 16 (1): p.R146-R153. 1984

BLANTON C., MOSHFEGH A. J., BAER D., KRETSCH M. J. The USDA Automated Multiple-Pass Method Accurately Estimates Group Total Energy and Nutrient Intake. *The Journal of Nutrition [Nutritional Epidemiology]* 136: p.2594–2599. 2006

BOUGNOUX P., HAJJAJI N., MAHEO K., COUET C., CHEVALIER S. Fatty acids and breast cancer: Sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth. **Progress in Lipid Research** [review], 49: p.76–86. 2010

CAMICHAEL A. R., BATES T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. **The Breast**. 13: p85-92. 2004

CLARK M. K., DILLON J. S. BMI misclassification, leptin, C-reactive protein, and interleukin-6 in young women with differing levels of lean and fat mass. **Obesity Research & Clinical Practice** [Original article], 5, p.e85—e92. 2011

CONWAY J. M., INGWERSEN L. A., MOSHFEGH A. J. Accuracy of Dietary Recall Using the USDA Five-step Multiple-pass Method in men: An Observational Validation Study. *Journal of the American Dietetic Association*. [current research]. p.595-603. 2004

CONWAY J. M., INGWERSEN L. A., VINYARD B. T., MOSHFEGH A. J., Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and nonobese women. **Am J Clin Nutr**. 77: p.1171-8. 2003

COSTA A. G. V., PRIORE S. E., SABARENSE C. M., FRANCESCHINI S. C. C. Food frequency questionnaire and 24-hour recall: methodological aspects in the assessment of lipid intake. **Rev. Nutr.** [Comunicação], 19(5): p631-641, Campinas: set/out. 2006

CRISPIM S. P. **Evaluation of the two non-consecutive 24-h recall instrument for pan-European food consumption surveys**. 1st edition: Wageningen, Netherlands. 2011. 176p.

DEGLISE, C., BOUCHARDY C., BURRI M., USEL M., NEYROUD-CASPAR I., VLASTOS G., CHAPPUIS P. O., CESCHI M., ESS S., CASTIGLIONE M.,

RAPITI E., VERKOOIJEN H. M. Impact of obesity on diagnosis and treatment of breast cancer. **Breast Cancer Res Treat** [epidemiology], 120: p185–193. 2010

DEURENBERG P., WESTSTRATE J. A., HAUTVAST J. G. A. J. Changes in fat-free mass during weight loss measurement by bioelectrical impedance and by densitometry. **Am J Clin Nutr.** 49:33-36. 1989

DEURENBERG P., YAP M., VAN STAVEREN W. A. Body mass index and percent body fat: a meta-analysis among different ethnic groups. **International Journal of Obesity.** V. 22, p.1164-1171, July. 1998

FERNANDEZ-REAL J. M., MENENDEZ J. A., MORENO-NAVARRETE J. M., BLÜHER M., VAZQUEZ-MARTIN A., VÁZQUEZ M. J., ORTEGA F., DIÉGUEZ C., FRÜHBECHE G., RICART W., VIDAL-PUIG A. Extracellular Fatty Acid Synthase: A Possible Surrogate Biomarker of Insulin Resistance. *Diabetes*. [brief report], v.59, p.1506-1511, June. 2010

FISBERG R. M., MARTINI L. A., SLATER B. Métodos de inquéritos alimentares. In:____. **Inquéritos Alimentares: métodos e bases científicas.** 1ªed, Barueri, São Paulo: Manole. 2005. Capítulo 1, p.1-31

FREITAS JÚNIOR R., RIBEIRO L. F. J., TAIA L., KAJITA D., FERNANDES M. V., QUEIROZ G. S. Linfedema em Pacientes Submetidas à Mastectomia Radical Modificada. [Trabalho Original] **RBGO.** Goiânia, v. 23, nº 4. 2001

FREITAS JÚNIOR, I. F., FERNANDES R. A., BUONANI C., ROSA C. S. C., BUENO D. R., SEGATTO A. F. M., OLIVEIRA A. R., Impedância bioelétrica e indicadores de gordura corporal e risco cardiovascular em adolescentes. **Rev. Bras.Cineantropom. Desempenho Hum.** [artigo original],10(1): p.19-24. 2008

FURUTA E., PAI S. K., ZHAN R., BANDYOPADHAYAY S., WATABE M., MO Y.-Y., HIROTA S., HOSOBÉ S., TSUKADA T., MIURA K., KAMADA S., SAITO K., IIZUMI M., LIU W., ERICSSON J., WATABE K. Fatty Acid Synthase Gene is Up-regulated by hypoxia via activation of AKT and Sterol Regulatory Element Binding Protein-1. **Cancer Research.** [Research Article] 68(4): p1003-1011, February. 2008

GALLAGHER D., HEYMSFIELD S. B., HEO M., JEBB S. A., MURGATROYD P. R., SAKAMOTO Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. **Am J Clin Nutr.** USA, 72: p.694–701. January. 2000

GOLD E. B., PIERCE J. P., NATARAJAN L., STEFANICK M. L., LAUGHLIN G. A., CAAN B. J., FLATT S. W., EMOND J. A., SAQUIB N., MADLENSKY L., KEALEY S., WASSERMAN L., THOMSON C. A., ROCK C. L., PARKER B. A., KARANJA N., JONES V., HAJEK R. A., PU M., MORTIMER J. E. Dietary Pattern Influences Breast Cancer Prognosis in Women without Hot Flashes: The Women's Healthy Eating and Living Trial. **Journal of Clinical Oncology** [original report], v. 27(3): p.352-359, January. 2009

GURR M. I., HARWOOD J. L. **Lipid biochemistry: An introduction**. Chapman and Hall: 4^aed. Cap. 3, 4 e 5. 1991. 406p.

HILTUNEN J. K., SCHONAUER M. S., AUTIO K. J., MITTELMEIER T. M., KASTANIOTIS A. J., DIECKMANN C. L. Mitochondrial Fatty Acid Synthesis Type II: More than Just Fatty Acids. **The Journal of Biological Chemistry**. vol. 284: 14, pp. 9011–9015, April 3. 2009

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. **TNM: Classificação de tumores malignos**. 6^aed. Rio de Janeiro: Brasil, p137-48. 2004

INCA – Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. **Estimativas 2012: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Brasil, 2004. 254p.

JUNG D. H., BIGGS H. G., MOOREHEAD W. R. Colorimetry of serum cholesterol with use of ferric acetate/uranyl acetate and ferrous sulfate/sulfuric acid reagents. **Clin Chem**. 21: p1526–1530. 1975

KANAZAWA M., YOSHIIKE N., OSAKA T., NUMBA Y., ZIMMET P., INOUE S. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. **Asia Pacific J Clin Nutr**. [Original Article], 11, (suppl): p. S732–S737. 2002

KROEMER G., POUYSSEGUR J. Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles Heel. **Cancer Cell** [review], 13, p. 472-482, June. 2008

KUHAJDA F. P., JENNER K., WOOD F. D., HENNIGAR R. A., JACOBS L. B., DICK J. D., PASTERNAK G. R. Fatty acid synthesis: A potential selective target for antineoplastic therapy. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, vol 91, p. 6379-6383, July. 1994

KUHAJDA F. P. Fatty-Acid Synthase and Human Cancer: New Perspectives on Its Role in Tumor Biology. **Nutrition** [review article], 16: p202–208. 2000

KWAN M., WELTZIEN E., KUSHI L. H., CASTILLO A., SLATTERY M., CAAN B. J. Dietary Patterns and Breast Cancer Recurrence and Survival Among Women With Early-Stage Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. [original report], vol 27: n6, February. 2009

LEHNINGER - NELSON D., COX M. M. **Lehninger, Principles of Biochemistry**. p533-34. 4thed. April. 2004.

LEMON S. C., ZAPKA J. G., CLEMOW L. Health behavior change among women with recent familial diagnosis of breast cancer. **Preventive Medicine**. 39: p. 253–262. 2004

LIBERATO S. C., BRESSAN J., HILLS A. P. Assessment of energy and macronutrient intake in young men: a comparison of 4-day food record and 24-hour dietary recall. **Rev. Nutr.** 22(5): p621-630, Campinas: set/out. 2009

LISBOA A. Q., REZENDE M., MUNIZ-JUNQUEIRA M. I., ITO M. K. Altered plasma phospholipid fatty acids and nutritional status in patients with uterine cervical cancer. **Clinical Nutrition**. 27: 371 - 377, march. 2008

LIU L.-N., MIASKOWSKI C., WANG J.-S., CHEN S.-C., CHEN M.-L. Accuracy of body mass index to determine obesity in women with breast cancer: An observational study of Taiwanese sample. **International Journal of Nursing Studies**. 47(8): p.994-1000, August. 2010

LUKASKI H.C., JOHNSON P. E., BOLONCHUK W. W., LYKKEN G. I. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. **Am J Clin Nutr**. 41:810-817. 1985

LUPU R., COLOMER R., MENENDEZ J. A. An easy, rapid and objective mathematical method to identify fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) modulators with potential anticancer value. **Clin Transl Oncology**. 10: p219-226, January. 2008

LUPU R., MENENDEZ J. A. Targeting fatty acid synthase in breast and endometrial cancer: an alternative to selective estrogen receptor modulators? **Endocrinology**. [Minireview], 147(9): p4056-4066, set. 2006

MAKARI-JUDSON G., JUDSON C. H., MERTENS W. C. Longitudinal Patterns of Weight Gain after Breast Cancer Diagnosis: Observations beyond the First Year. **The Breast Journal**. Volume 13, number 3: p258–265. 2007

MARSILLACH J., OLIVERAS-FERRAROS C., BELTRÁN R., RULL A., ARAGONE G., ALONSO-VILLAVARDE A., VAZQUEZ-MARTÍN A., JOVEN J., MENENDEZ J. A., CAMPS J. Serum concentrations of extracellular fatty acid synthase in patients with steatohepatitis. **Clin Chem Lab Med**. Short Communication. 47(9): p1097–1099, New York. 2009

MASHIMA T., SEIMIYA H., TSURUO T. De novo fatty-acid synthesis and related pathways as molecular targets for cancer therapy. **British Journal of Cancer**. 100: p.1369 – 1372, April. 2009

McELIGOT A. J., LARGENT J., ZIOGAS A., PEEL D., ANTON-CULVER H. Dietary Fat, Fiber, Vegetable, and Micronutrients Are Associated With Overall Survival in Postmenopausal Women Diagnosed With Breast Cancer. **Nutrition and Cancer**. 55(2), p.132–140. 2006

MENENDEZ J. A., ROPERO S., MEHMI I., ATLAS E., COLOMER R., LUPU R. Overexpression and hyperactivity of breast cancer-associated fatty acid synthase (oncogenic antigen-519) is insensitive to normal arachidonic fatty acid-induced suppression in lipogenic tissues but is selective inhibited by tumoricidal α -linolenic and γ -linolenic fatty acids: A novel mechanism by which dietary fat can alter mammary tumorigenesis. **International Journal of Oncology**. 24: p. 1369–1383, January. 2004

MENENDEZ J. A., VAZQUEZ-MARTIN A., ORTEGA F. J., FERNANDEZ-REAL J. M. Fatty acid synthase: association with Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Cancer. *Clinical Chemistry*. [review], 55 (3): p.425-37. 2009

NEPA/UNICAMP. **Tabela brasileira de composição de alimentos** 4ª ed. rev. e ampl. Campinas: NEPA- UNICAMP, 161p. 2011

NOTARNICOLA M., TUTINO V., CALVANI M., LORUSSO D., GUERRA V., CARUSO M. G. Serum Levels of Fatty Acid Synthase in Colorectal Cancer Patients are Associated with Tumor Stage. **J Gastrointest Canc**. [brief communication], july. 2011

OGINO S., NOSHO K., MEYERHARDT J. A., KIRKNER G. J., CHAN A. T., KAWASAKI T., GIOVANNUCCI E. L., LODA M., FUCHS C. S. Cohort Study of Fatty Acid Synthase Expression and Patient Survival in Colon Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. [original report], v.26 (35): p.5713-5720. 2008

OKORODUDU D. O., JUMEAN M. F., MONTORI V. M., ROMERO-CORROAL A., SOMERS V. K., ERWIN P. J., LOPEZ-JIMENEZ F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity* [review], 34, p.791–799. 2010

OLIVERAS G., BLANCAFORT A., URRUTICOECHEA A., CAMPUZANO O., GÓMEZ-CABELLO D., BRUGADA R., LÓPEZ-RODRÍGUEZ M. L., COLOMER R., PUIG T. Novel anti-fatty acid synthase compounds with anti-cancer activity in HER2⁺ breast cancer. **Annals of the New York academy of sciences**. p.86-93. 2010

OLIVERAS-FERRAROS C., VAZQUEZ-MARTIN A., FERNÁNDEZ-REAL J. M., MENENDEZ J. A. AMPK-sensed cellular energy state regulates the release of extracellular Fatty Acid Synthase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. 378: p488–493. 2009

OMS – Organização Mundial da Saúde. **Physical Status: the use and interpretation of Anthropometry**: report of a WHO expert committee. Geneva, Switzerland. 1995. 452p

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Relatório Mundial sobre as doenças crônicas não-transmissíveis 2010**. Genebra: Suíça. 2011. 176p.

OMS – Organização Mundial de Saúde. **Relatório Mundial da Saúde 2008: atenção primária à saúde agora mais do que nunca**. Genebra: Suíça, 2008. 148p.

PELTZ G., AGUIRRE M. T., SANDERSON M., FADDEN M. K. The Role of Fat Mass Index in Determining Obesity. **American Journal of Human Biology**. [Original Research Article], 22: p639–647, May. 2010

PINHEIRO A. B. V., LACERDA E. M. A., BENZECRY E. H., GOMES M. C. S., COSTA V. M. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 5ªed. São Paulo: Atheneu, 131p. 2004

PROTANI M., COORY M., MARTIN J. H. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat** [review], June. 2010

RANGAN V. S., SMITH S. Fatty acid synthesis in eukaryotes. In:____. **Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes, 4th edition**. Elsevier. Amsterdam, Netherlands. 2004. Chapter 6, p. 151-180

SABBISSETT V., NAPOLI A., SEELEY A., AMATO A. M., O'REGAN E., GHEBREMICHAEL M., LODA M., SIGNORETTI S. p63 promotes cell survival through fatty acid synthase. **Plos One**. vol.4(6):1-13, junho. 2008

SCHATZKIN A., KIPNIZ V., CARROLL R. J., MIDTHUNE D., SUBAR A. F., BINGHAM S., SCHOELLER D. A., TROIANO R. P., FREEDMAN L. S. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. **International Journal of Epidemiology**. Great Britain; 32(6): p.1054–1062. 2003

SMITH S. The animal fatty acid synthase: one gene, one polypeptide, seven enzymes. **The FASEB Journal**. Vol.8, December. 1994

TRINDER R. Determination of glucose in the blood using glucose oxidase with alternative oxygen acceptor. **Annals of Clinical Biochemistry**. 6: p24-27. 1969

VANCE V., MOURTZAKIS M., McCARGAR L., HANNING R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. **Obesity**. [reviews], p.1-13. 2010

VELENTZIS L. S., KESHTGAR M. R., WOODSIDE J. V., LEATHEM A. J., TITCOMB A., PERKINS K. A., MAZUROWSKA M., ANDERSON V., WARDELL K., CANTWELL M. M. Significant changes in dietary intake and supplement use after breast cancer diagnosis in a UK multicenter study. **Breast Cancer Res Treat**. Jan. 2011

WALTER K., HONG S.-M., NYHAN S., CANTO M., FEDARKO N., KLEIN A., GRIFFITH M., OMURA N., MEDGHALCHI S., KUHAJDA F. Serum Fatty Acid

Synthase as a Marker of Pancreatic Neoplasia. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.** 18 (9): p.2380-85. 2009

WANG W., ZHAO X., WANG H., LIANG Y. Increased fatty acid synthase as a potential therapeutic target in multiple myeloma. **J Zhejiang University Science B.** 9(6): p441-447, March. 2008

WANG Y., KUHAJDA F. P., LI J. N., PIZER E. S., HAN W. F., SOKOLL L. J., CHAN D. W. Fatty acid synthase (FAS) expression in human breast cancer cell culture supernatants and in breast cancer patients. **Cancer Letters.** 167: p99-104, February. 2001a

WANG Y., KUHAJDA F. P., SOKOLL L. J., CHAN D. W. Two-site ELISA for the quantitative determination of fatty acid Synthase. **Clinica Chimica Acta.** 304: p107–115. 2001b

WCRF – World Cancer Research Fund. **Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective.** American Institute of Cancer Research. Washington, DC. 2007. 517p.

WEI N., WANG B., ZHANG Q.-Y., MI M.-T., ZHU J.-D., YU X.-P., YUAN J.-L., CHEN K., WANG J., CHANG H. Effects of Different Dietary Fatty Acids on the Fatty Acid Compositions and the Expression of Lipid Metabolic-Related Genes in Mammary Tumor Tissues of Rats. **Nutrition and Cancer.** 60(6), p.810–825. 2008

XAVIER R. M., ALBUQUERQUE G. de C., BARROS E. **Laboratório na prática clínica: consulta rápida.** Porto Alegre: Artmed, 2005.

WITKOWSKI A., JOSHI A. K., SMITH S. Coupling of the *de Novo* Fatty Acid Biosynthesis and Lipoylation Pathways in Mammalian Mitochondria. *The Journal of Biological Chemistry.* Vol. 282 (19), p.14178–14185, May. 2007

YOUNG J. L. Jr., ROFFERS S. D., RIES L. A. G., FRITZ A. G., HURLBUT A. A. SEER. Summary Staging Manual – 2000. Codes and Coding Instructions, National Cancer Institute, NHI Pub. n°4969, Bethesda, MD. 2001

ZENG L., WU G.-Z., GOH K. L., LEE Y. M., NG C. C., YOU A. B., WANG J., JIA D., HAO A., YU Q., LI B. Saturated Fatty Acids Modulate Cell Reponse to DNA Damage: Implication for their role in Tumorigenesis. V.3 (6), p.1-9, June. 2008

8. ANEXOS

ANEXO 1



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **72/09**

Título do Projeto: Efeito da Suplementação com ácido graxo n-3 no estrado nutricional, qualidade de vida, resposta imunitária e atividade da enzima ácido graxo sintase de pacientes portadores de tumores de mama em tratamento quimioterápico.

Pesquisadora Responsável: Meg Schwarcz Hoffmann

Data de Entrada: 04/08/2009

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **72/09** com o título: “Efeito da Suplementação com ácido graxo n-3 no estrado nutricional, qualidade de vida, resposta imunitária e atividade da enzima ácido graxo sintase de pacientes portadores de tumores de mama em tratamento quimioterápico”, analisado na 8ª Reunião Ordinária, realizada no dia 8 de Setembro de 2009.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 10 de Setembro de 2009.

Prof. Volnei Garrafa
Coordenador do CEP-FS/UnB

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Cara paciente:

Gostaríamos de convidá-la a participar de uma pesquisa intitulada: “**Efeito da suplementação com ácido graxo n-3 no estado nutricional, qualidade de vida, resposta imunitária e atividade da enzima ‘ácido graxo sintase’ de pacientes portadoras de tumores de mama em tratamento quimioterápico**”.

A sua participação é voluntária, estando igualmente livre para desistir a qualquer momento, sem que por isso seja alterado o seu plano de tratamento. Agradeceríamos se preenchesse os questionários em anexo, após leitura atenta desta informação e quando não tiver dúvidas quanto aos seus direitos enquanto participante.

Esta avaliação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e tem por objetivo avaliar o estado nutricional e a resposta imune de mulheres portadoras de câncer de mama utilizando uma suplementação por dois meses com ácido graxo n-3 ou placebo. O ácido graxo n-3 é um componente de alguns alimentos e vem sendo indicado como um estimulador da atividade das células de defesa do corpo. Os resultados obtidos serão divulgados para a comunidade científica (médicos, nutricionistas, enfermeiros) com o objetivo de beneficiar o acompanhamento e a orientação nutricional do paciente com câncer podendo, eventualmente, tornar a terapia nutricional prestada aos seus pacientes, mais direcionada e eficiente.

A coleta de dados será realizada em três momentos diferentes, em intervalos de aproximadamente um mês e a cada encontro serão colhidas as seguintes informações:

- ✓ Informações sobre sua alimentação;
- ✓ Informações sobre a sua qualidade de vida, através do preenchimento de questionários;
- ✓ Medidas de peso e altura e dados da bioimpedância elétrica, um exame não invasivo e indolor, para determinação da composição corpórea;
- ✓ Coleta de cerca de 25 ml de sangue venoso para avaliação exames bioquímicos (feito com kit esterilizado e individual);
- ✓ Nos encontros subseqüentes, serão realizados acompanhamentos.

Todos os dados e amostras serão feitos e colhidos pela própria pesquisadora ou pela equipe treinada e participante da pesquisa.

Toda a informação será coletada sem nenhum dado que possa levar à sua identificação, tal como o seu nome ou data do seu nascimento. Todas as informações fornecidas pela senhora ficarão sob a guarda da equipe e sob a

responsabilidade da coordenadora da pesquisa. O seu nome não aparecerá na publicação que se planeja realizar.

As pessoas abaixo indicadas terão todo o prazer em responder as questões adicionais que possa ter a respeito deste projeto.

Contatos:

Meg Schwarcz, Marina Kiyomi Ito, Clarissa Irala, Janini Ginani, Elemácia Paixão e Ana Carolina de Moraes.

Tels. (61)3307-2510, (61) 8131-6140, (61) 3307-2548, (61)3448-5457, (61)9165-5451, (61)8111-8118, (61) 9642-1888 (61)9116-1292 e (61)9115-7110.

Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília – tel. 3307-3799

Se não quiser participar nesta pesquisa, por favor, trace um risco sobre o questionário, assine-o e devolva-o a um dos funcionários do serviço onde se encontra internado. Gostaríamos de destacar que o fato de não participar não terá nenhuma influencia no seu plano de tratamento.

Li esta informação e quero () participar deste projeto.

Não quero () participar deste projeto.

Nome do paciente (ou do representante legal):

Assinatura:

Pesquisador responsável

Assinatura:

Observação: esse termo de consentimento deverá assinado em duas vias, ficando uma via com o paciente e a outra com o pesquisador responsável.

Brasília, ____/____/____

ANEXO 3



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição
Pesquisa sobre doenças crônicas não-transmissíveis

Código identificador						
-------------------------	--	--	--	--	--	--

PROJETO ONCONUT (FICHA 1)

AVALIAÇÃO SOCIOECONÔMICA E CULTURAL

Endereço completo: _____

CEP: _____ - _____ Bairro: _____

Cidade: _____

Data da entrevista: ____ / ____ / ____

Entrevistadores: a) _____

b) _____

ENTREVISTADOR: LEIA para o entrevistado o formulário de esclarecimento sobre a pesquisa e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Caso ele realmente concorde em participar voluntariamente do projeto e assine o TCLE, prossiga com o questionário. Caso contrário, atenda aos procedimentos previstos para "Recusa".

1. Nome completo: _____

Registro HUB: _____

Telefone residencial: _____

Telefone comercial (ou de recados): _____

Celular: _____

Endereço eletrônico: _____

2. Quantas pessoas residem, de forma permanente, no seu domicílio?

ENTREVISTADOR: Inclui parentes da família principal, agregados (pessoas que moram junto e de modo permanente) e empregada doméstica que durma no emprego e não tenha residência no DF.

3. Qual a sua data de nascimento?

____ / ____ / ____	
4. Qual o seu estado civil? <i>ENTREVISTADOR: Leia as opções 1 a 4.</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Casada (inclui união consensual) 2. <input type="checkbox"/> Desquitada, divorciada ou separada 3. <input type="checkbox"/> Viúva 4. <input type="checkbox"/> Solteira 5. <input type="checkbox"/> não sabe/não respondeu 	
5. Até que ano a senhora estudou? <ol style="list-style-type: none"> 0. <input type="checkbox"/> menos de um ano 1. _____ anos e _____ meses 	
6. Atualmente a Sra tem um trabalho ou atividade remunerada? <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não. 	
7. Para nossa pesquisa, é importante classificar os entrevistados segundo níveis de renda da família. Como já dissemos anteriormente, as informações colhidas são de uso exclusivo da pesquisa e são confidenciais. Por favor, responda-me: Contando com salário, pensão, aposentadoria, aluguel, “bicos”, qual a renda familiar mensal? <ol style="list-style-type: none"> 1. R\$ _____ 2. <input type="checkbox"/> A família não tem renda 3. <input type="checkbox"/> Não sabe/ Não respondeu 	
DOENÇAS E TRATAMENTOS REFERIDOS	
Sra tem ou algum profissional de saúde disse que a Sra tem:	
8. Pressão alta? <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> não lembra/não sabe 	
9. Colesterol alto? <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> não lembra/não sabe 	
10. Alto nível de açúcar no sangue? <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> não lembra/não sabe 	
11. A Sra tem alguma doença que precise de medicação constante? <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> não 2. <input type="checkbox"/> Sim 3. Se sim, qual(is): _____ <i>ENTREVISTADOR: Em caso de dúvida da paciente lembre as doenças crônicas como: diabetes, pressão alta, insuficiência cardíaca, etc.</i>	
12. A Sra faz ou já fez dieta para ganho de peso? <i>ENTREVISTADOR: Leia as opções para o entrevistado.</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Nunca fiz 2. <input type="checkbox"/> Fiz, mas parei há _____ (meses /anos) 3. <input type="checkbox"/> Sim, faço até hoje. 	
13. A Sra faz ou já fez dieta para perda de peso?	

<p>ENTREVISTADOR: Leia as opções para o entrevistado.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Nunca fiz <i>Se não pular para 15</i> 2. <input type="checkbox"/> Fiz, mas parei há _____ (meses /anos) 3. <input type="checkbox"/> Sim, faço até hoje. 4. Se sim, qual tipo: _____ 	
<p>14. A Sra faz ou já fez dieta com acompanhamento médico ou nutricional?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 	
<p>15. A Sra faz ou já fez uso de produtos ou suplementos (chás, pós, sucos) para melhorar a saúde? <i>Se não pular para 17</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> não lembra/não sabe <p>16. Em caso de resposta afirmativa, qual e por quanto tempo?</p> <p>_____</p>	
<p>17. A Sra já parou de menstruar, já entrou na menopausa?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 	
BEBIDA ALCOÓLICA	
<p>18. Com que frequência a Sra toma bebidas que contém álcool?</p> <p>ENTREVISTADOR: Leia as opções.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Nunca 2. <input type="checkbox"/> Uma vez por mês ou menos 3. <input type="checkbox"/> Duas a quatro vezes por mês, isto é, até uma vez por semana 4. <input type="checkbox"/> Duas a três vezes por semana 5. <input type="checkbox"/> Quatro ou mais vezes por semana Não leia 6. <input type="checkbox"/> Não sabe/Não respondeu 	
ATIVIDADE FÍSICA	
<p>19. A senhora realiza alguma atividade física?</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. <input type="checkbox"/> não 1. <input type="checkbox"/> sim. Qual? _____ <p>ENTREVISTADOR: Procure obter detalhamento na resposta com o tipo, frequência semanal, duração e intensidade da atividade física.</p>	
USO DE TABACO	
<p>ENTREVISTADOR: Lembre-se que, por definição, fumante é aquele que fuma, ou fumou, até 100 cigarros por ano ou 2 cigarros por semana. Leia as opções 1 a 3.</p> <p>20. A Sra é:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Não fumante, nunca fumou <i>Se não pular para 22</i> 2. <input type="checkbox"/> Ex – fumante (parou de fumar há mais de seis meses) 3. <input type="checkbox"/> Fumante (atualmente ou parou há menos de seis meses) 	
<p>21. Quantos cigarros a Sra fuma(va) por dia?</p> <p>ENTREVISTADOR: No caso de menos de um cigarro por dia, assinale 0(zero).</p>	

1. _____ cigarros por dia	
DADOS DA DOENÇA E TRATAMENTO	
<i>ENTREVISTADOR: Colher informação em prontuário, não perguntar.</i>	
22. Foi diagnosticada há quanto tempo? 1. _____ (meses/anos)	
23. Subtipo? 1. <input type="checkbox"/> Lodular 2. <input type="checkbox"/> Ductal	
24. Hormonal? 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não	
25. Qual o estadiamento clínico da doença? 1. _____	
26. Programação terapêutica? 1. <input type="checkbox"/> quimioterapia 2. <input type="checkbox"/> RxT 3. <input type="checkbox"/> cirurgia	
27. Usa outros medicamentos associados? 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não	
28. Quais? 1. <input type="checkbox"/> Antiemético 2. <input type="checkbox"/> Protetor gástrico 3. <input type="checkbox"/> Corticóide 4. <input type="checkbox"/> Anticoncepcional oral 5. <input type="checkbox"/> Reposição hormonal 6. <input type="checkbox"/> Antifúngico	
29. Há quanto tempo? 1. _____ (meses/anos)	
ANTROPOMETRIA	
Agora vou verificar suas medidas. Para isso é necessário que o(a) Sr(a) retire seus sapatos (chinelos, sandálias, etc) e suba na balança.	
PESO	
30. _____, _____ kilogramas	
<i>ENTREVISTADOR: Se houver alguma intercorrência que tenha impossibilitado a aferição do peso, descreva-a aqui:</i> _____	
ALTURA	
31. _____, _____ metros	
<i>ENTREVISTADOR: Se houver alguma intercorrência que tenha impossibilitado a medida da altura, descreva-a aqui:</i> _____	
PESO USUAL	
32. O seu peso se manteve constante no último ano? 1. <input type="checkbox"/> sim 2. <input type="checkbox"/> não 3. <input type="checkbox"/> não lembro/não sei	

<p>33. Se constante, qual foi o peso? _____, _____ kilogramas</p> <p>34. Se modificou, qual foi a mudança?</p> <p>1. <input type="checkbox"/> acréscimo</p> <p>2. <input type="checkbox"/> perda</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Oscilação</p> <p>4. _____, _____ kilogramas</p> <p><i>ENTREVISTADOR: A medida refere-se à quantidade de peso modificada e não ao peso final.</i></p>	
<p>35. PREGA TRICIPTAL: _____ milímetros</p> <p>36. CB: _____ centímetros</p> <p>37. CMB: _____ centímetros</p>	
<p>CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL</p> <p>38. _____ centímetros</p> <p><i>ENTREVISTADOR: Se houver alguma intercorrência que tenha impossibilitado a medida da circunferência da cintura, descreva-a aqui:</i></p> <p>_____</p>	
<p>TANITA</p> <p>39. Percentual de gordura _____</p>	
<p align="center">FINALIZAR A ENTREVISTA – fazer o <i>check-list</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Antes de iniciar, assegurar-se de que a voluntária procedeu à coleta sanguínea, recebeu lanche e está confortável. <input type="checkbox"/> Preencher completamente a ficha 1 e o questionário de qualidade de vida, com conferência posterior se ficou alguma resposta em branco. <input type="checkbox"/> Em casos de dúvidas, resolver imediatamente não deixando para depois. <input type="checkbox"/> Informe que a voluntária será procurada em dois momentos posteriores para as coletas dos RECs 24h. <input type="checkbox"/> Organizar o próprio material e acondicionar adequadamente : <input type="checkbox"/> formulários <input type="checkbox"/> balança <input type="checkbox"/> antropometro <input type="checkbox"/> fita <input type="checkbox"/> lanche. <input type="checkbox"/> Agradeça pela entrevista, colabore na reorganização do ambiente e certifique-se que não está deixando nada espalhado ou esquecido e despeça-se educadamente. 	

46. Qual o óleo utilizado para cocção: _____			
47. Quantidade de óleo consumido por mês: _____ latas/frascos			
48. Quantas pessoas almoçam diariamente: _____ adultos _____ crianças			
Quantas pessoas jantam diariamente: _____ adultos _____ crianças			
49. Tem hábito de adicionar algum tipo de óleo ao prato de comida? a) 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não b) Quantidade: _____			
<i>ENTREVISTADOR: Pergunte por óleo de soja, azeite, óleo de gergelim, maionese, molho pronto, etc.</i>			
50. Faz reutilização do óleo usado para outras refeições: 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não			
51. Quantos copos americanos de água bebe por dia: 1. _____ 2. <input type="checkbox"/> Não sabe informar			
<i>ENTREVISTADOR: NÃO Leia a segunda opção.</i>			
52. Tem hábito de consumir peixe: 1. <input type="checkbox"/> Sim 2. <input type="checkbox"/> Não			
<i>ENTREVISTADOR: Incluir peixes enlatados como bonito, atum, sardinha, anchova, aliche, etc.</i>			
53. Quantas vezes por mês: _____			
54. Qual o tipo de peixe mais consumido: _____			

ANEXO 5

Resultado do Edital N° 04/2009 - Confira o resultado

FUNDAÇÃO DE APOIO À PESQUISA
RESULTADO DO EDITAL N.º 04/2009 – PROGRAMA PESQUISA
PARA O SUS: GESTÃO COMPARTILHADA EM SAÚDE
DE 25 DE MAIO DE 2009

A DIRETORA PRESIDENTE DA FUNDAÇÃO DE APOIO À PESQUISA DO DISTRITO FEDERAL DA SECRETARIA DE ESTADO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO DISTRITO FEDERAL, no uso de suas atribuições legais, consubstanciadas no Art. 14, de seu Estatuto, aprovado pelo Decreto n.º 27.958, de 06/05/07, Resolve: TORNAR PÚBLICO a relação dos projetos aprovados referentes ao Edital n.º 04/2009 – Programa Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde, os quais são listados, conforme resultado de avaliação, na seguinte ordem: código do projeto - coordenador - título - instituição - valor aprovado. FAIXA A: EFP_00002099, Ricardo Moreno Lima, Envelhecimento, Osteoporose e Sarcopenia: Mapeamento de Genótipos e Haplótipos Associados com Fenótipos Musculoesqueléticos em Idosas Brasileiras, Uniao Brasiliense de Educação e Cultura, R\$41.000,00; EFP_00002118, Suélia de Siqueira Rodrigues, Desenvolvimento de um sistema físico de controle de fluxo esofágico para o tratamento da diabetes mellitus, UnB, R\$27.780,00. FAIXA B: EFP_00001610, Iris Ferrari, UnB, Implantação de novas metodologias moleculares para o diagnóstico e pesquisa de dismorfologias de origem genética, R\$249.600,00; EFP_2111, Andrea Barretto Motoyama, UnB, Implementação do Diagnóstico Molecular e Identificação de Células-Tronco Leucêmicas em Pacientes com Leucemia Mielóide Crônica da Rede Pública do Distrito Federal, R\$66.763,72; EFP_00002090, Beatriz Dolabela de Lima, UnB, Desenvolvimento de Metodologias para o Diagnóstico Molecular de Doenças Parasitárias (Leishmanioses e Doenças de Chagas), R\$87.360,00; **EFP_00001706, Marina Kiyomi Ito, UnB, Efeito da suplementação com ácido graxo n-3 no estado nutricional, qualidade de vida, resposta imunitária e atividade da enzima ácido graxo sintase de pacientes portadoras de tumores de mama em tratamento quimioterápico, R\$123.311,00;** EFP_00002097, Cezar Martins de Sá, UnB, Diagnóstico molecular de rearranjos cromossômicos recorrentes em leucemias de pacientes adultos - Instalação de uma Unidade de Diagnóstico no Hospital de Base de Brasília –DF, R\$243.120,00; EFP_00002113, Rosangela Vieira de Andrade, União Brasiliense de Educação e Cultura, Avaliação da Expressão Gênica de Pacientes com Câncer de Pele Submetidos ao Tratamento com Terapia Fotodinâmica no Distrito Federal, R\$264.900,56.

Brasília 02 de dezembro de 2009
MARIA AMÉLIA TELES
Diretora Presidente