

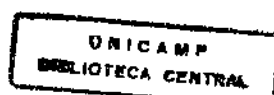
LUIZ ALBERTO BARCELLOS MARINHO

**ANÁLISE DO PESO CORPORAL, AVERSÃO
ALIMENTAR E ANEMIA COMO SINALIZADORES
PRECOSES DE RECIDIVA DE CÂNCER DE MAMA
(LIMITES DE SEGURANÇA E UTILIDADE PRÁTICA)**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas
para obtenção do Título de Mestre em
Medicina, Área de Tocoginecologia

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. ANA NEUZA VIEIRA MATOS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. OVÍDIO RETTORI

UNICAMP
1997



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	Ex
TOMBO BC/	32.138
PROC.	39373
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	21/10/98
N.º CPD	

CM-00105117-0

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M339a

Marinho, Luiz Alberto Barcellos

Análise do peso corporal de aversão alimentar e anemia como sinalizadores precoces de recidiva de câncer de mama (limites de segurança e utilidade prática) / Luiz Alberto Barcellos Marinho. Campinas, S.P.: [s.n.], 1997.

Orientadores: Ana Neuza Vieira Matos, Ovídio Rettori
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mamas - Doenças - Diagnóstico. 2. Mamas - câncer.
3. Metastase. 4. Peso corporal. I Ana Neuza Vieira Matos.
II. Ovídio Rettori. III. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ALUNO: LUIZ ALBERTO BARCELLOS MARINHO

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ANA NEUZA VIEIRA MATOS

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. OVÍDIO RETTORI

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós - Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

DATA: 15/12/1997

Dedico ...

*... à minha esposa, Tânia,
mulher, mãe e médica e que sempre esteve a meu lado
durante toda minha vida profissional.
Pelo seu apoio nas diferentes fases deste trabalho,
meu eterno agradecimento e meu amor.*

*... aos meus filhos Aurora, Álvaro e Arthur,
muito obrigado pelo privilégio de tê-los como o maior estímulo
para ultrapassar barreiras.*

MEU PREITO DE GRATIDÃO

Ao DEUS ALTÍSSIMO,

***que tem domínio sobre o reino dos homens,
que escolheu as coisas fracas do mundo para confundir as fortes
e que me deu as condições necessárias para a concretização deste trabalho.***

À Prof.^ª Dra. Ana Neuza Vieira Matos e Prof. Dr. Ovídio Rettori, meus orientadores e mestres, pelas lições durante a realização desta pesquisa, que ultrapassam as informações contidas neste trabalho. Por todos os ensinamentos, minha eterna gratidão.

À Dr.^ª Monica Almeida Falconi, bióloga responsável pelo Laboratório de Hematologia e Marcadores Celulares da UNICAMP, pela colaboração na dosagem de hemoglobina e hematócrito das pacientes que fizeram parte da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira e Prof.^ª Dr.^ª Maria Salete Costa Gurgel, pela análise deste trabalho e o incentivo a esta linha de pesquisa.

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, pelas palavras de ânimo quando a montagem desta dissertação parecia uma barreira intransponível.

À Dr.^ª Tereza Cristina S. Cavalcanti, pelas observações feitas ao estudo em sua fase final.

Ao Dr. Fernando Guimarães, biólogo do Laboratório de Pesquisas Bioquímicas do CAISM/UNICAMP, pela inestimável ajuda na confecção dos gráficos presentes nesta dissertação.

Ao Dr. José Emilio Duran Bueno, amigo e colega, pela cooperação na parte de informática desde as primeiras etapas deste estudo.

À Prof.^a Dr.^a. Áurea Akemi Abe Cairo, à Dr.^a. Julia Yoriko Shinzato, ao Dr. Fernando Luiz Brandão e ao Dr. César Cabello dos Santos, pelo apoio e cooperação durante o desenrolar da pesquisa.

Aos colegas do curso de pós-graduação da UNICAMP pelas sugestões apresentadas durante o curso, as quais foram muito úteis na montagem desta dissertação.

Às enfermeiras e auxiliares de enfermagem do Ambulatório de Oncologia do CAISM pela ajuda na coleta de sangue de algumas pacientes que fizeram parte do trabalho.

À Sr.^a. Nilvana G. Felipe Carmo e Srt.^a. Rita Fatoretto, pela ajuda na parte de digitação.

À Sr.^a. Margarete Amado Souza Donadon, por sua dedicação para com todos os alunos do curso de pós-graduação.

Ao funcionários do Ambulatório de Mama, do setor de Quimioterapia e do Laboratório de Bioquímica do CAISM/UNICAMP, pela cooperação na coleta, armazenamento e transporte das amostras.

Aos funcionários do SAME, por sua cooperação durante a fase de seguimento das pacientes.

Às pacientes deste estudo, que contribuíram de forma anônima para o progresso na área de Oncologia.

*"Quão formosos são os teus pés nas sandálias,
ó filha de príncipe!
Os contornos das tuas coxas são como jóias,
obra das mãos de artista.
O teu umbigo como uma taça redonda,
a que não falta bebida;
o teu ventre como um montão de trigo;
cercado de lírios.
Os teus seios são como filhos gêmeos da gazela.
O teu pescoço como a torre de marfim;
os teus olhos como as piscinas de hesbom;
junto à porta de bate-rabim;
o teu nariz é como torre do líbano,
que olha para damasco.
A tua cabeça sobre ti é como o monte carmelo
e os cabelos da tua cabeça como a púrpura;
o rei está preso pelas tuas tranças.
Quão formosa, e quão aprazível és, ó amor em delícias!
Essa tua estatura é semelhante à palmeira,
e os teus seios aos cachos de uvas."*

*Bíblia Sagrada
Cânticos dos Cânticos - Rei Salomão*

SUMÁRIO

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	11
2.1. Objetivo Geral	11
2.2. Objetivos Específicos	11
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	12
3.1. Tipo de Estudo.....	12
3.2. Tamanho Amostral	12
3.3. Seleção dos Sujeitos.....	13
3.4. Variáveis e Conceitos	15
3.5. Aspectos Éticos	16
3.6. Métodos.....	17
3.7. Processamento de Dados	19
4. RESULTADOS.....	21
4.1. Frequência de Recidiva e Características Gerais dos Subgrupos.....	21
4.2. Estudo das Variações do Peso Corporal	22
4.3. Estudo sobre Aversão Alimentar	34
4.4. Estudo da Anemia.....	39
5. DISCUSSÃO.....	42
5.1. Variações do Peso Corporal.....	43
5.2. Intervalo Livre de Alterações Homeostáticas	48
5.3. Aversão Alimentar	50
5.4. Anemia	54
5.5. Implicações Práticas	55
5.6. Perspectivas Futuras	59
6. CONCLUSÕES.....	60
7. SUMMARY.....	62
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....	75
10. ANEXOS.....	76

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

a.C.	antes de Cristo
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
cm	centímetro
DP	Desvio Padrão
E	Especificidade
EP	Erro Padrão
et al.	e outros, e outras
Hb	Hemoglobina
HC	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
Ht	Hematócrito
ILAH	Intervalo livre de alterações homeostáticas
n	número
S	Sensibilidade
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
χ^2	Teste Qui-Quadrado
&	e comercial
%	porcentagem

RESUMO

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi avaliar se manifestações clínicas do desequilíbrio homeostático associadas ao crescimento tumoral poderiam ser utilizadas como sinais precoces de recidiva de câncer de mama. A amostra foi de 118 mulheres assintomáticas, após tratamento de câncer de mama, estágio II-B axila positiva, estágio III A e estágio III B. Peso corporal, aversão alimentar e a presença de anemia foram avaliados a intervalos de aproximadamente 60 dias, por um período de $9,7 \pm 0,9$ meses. Nesse período, 19 pacientes recidivaram. O peso no subgrupo sem recidiva não variou significativamente, enquanto que, entre as pacientes que recidivaram, uma teve ganho anômalo de peso e as demais perderam peso significativamente ($p < 0,005$). As alterações do peso corporal precederam em $6,6 \pm 2,6$ meses o diagnóstico de recorrência. Com base nessas variações percentuais do peso das pacientes que não recidivaram, estabeleceram-se os seguintes limites de segurança para a suspeita de recidiva incipiente, com 95% de confiança (uma cauda): a) $\pm 2,9\%$ em relação ao peso médio, b) $\pm 3,2\%$ em relação a uma aferição realizada com 2 meses de antecedência e c) $\pm 4,9\%$ em relação a uma medida de peso

realizada com 6 meses de antecedência, desde que as aferições de peso fossem confiáveis. Limites de segurança muito mais sensíveis e confiáveis resultariam, entretanto, da análise da curva de peso da própria paciente. A aversão alimentar teve um valor moderado enquanto que a anemia teve pouco valor como indicador de possível recorrência para a população estudada. Conclui-se que a perda de peso além dos limites propostos e a aversão alimentar podem ser utilizadas na seleção de pacientes que devem ser submetidas a exames mais sofisticados.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer tem seu registro na história da humanidade desde o tempo em que o homem passou a documentar suas atividades. Hoje muito se sabe sobre o câncer, porém permanecem sem respostas vários aspectos dessa doença que evolui muitas vezes, inexoravelmente, apesar do tratamento.

Atualmente, a medicina dispõe de técnica cirúrgica adequada para o tratamento do câncer de mama, além da quimioterapia e radioterapia, contudo existe grande desafio que é a recidiva nas pacientes tratadas adequadamente. Toda mulher que teve alguma vez câncer de mama enfrenta o fantasma permanente de uma possível recorrência. Por outro lado, apesar do progresso da Oncologia a incidência desta neoplasia é cada vez maior (MENDONÇA, 1992; GIORDANO, FARIA Jr., COSTA, 1994; LUDWIG, 1994; FERREIRA, 1995; SOUEN, 1995). No Brasil, a estimativa para o ano de 1996 era de 28.310 casos novos, ocupando o primeiro lugar como causa de morte por tumores malignos entre as mulheres (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996). Apesar do diagnóstico e do tratamento precoce, 20 a 30% dessas

mulheres apresentarão recidiva do processo primário, no local e/ou sistêmico (RUIZ *et al.*, 1996).

A recidiva tem permanecido como um dos problemas mais importantes para os estudiosos do câncer de mama. Pacientes com tratamento loco-regional adequado, porém com linfonodos axilares positivos para células neoplásicas, apresentam alta taxa de recidiva, indicando que por ocasião do tratamento primário existiria doença microscópica disseminada (FISHER & FISHER 1967; FISHER, SAFFER, FISHER, 1972; ATTIYEH *et al.*, 1977; FISHER, 1977). A busca de métodos clínicos e/ou laboratoriais para detecção da recidiva nos casos de câncer de mama têm sido objeto de inúmeros estudos (FENOGLIO-PREISER 1990; PAVELIC *et al.*, 1992). Durante o seguimento dessas pacientes, a utilização de métodos que apontem para uma provável recidiva tem um valor capital.

Poder-se-ia dividir o seguimento de pacientes que tiveram câncer de mama em dois tipos. O primeiro é o chamado seguimento intensivo, onde a paciente é avaliada por meio de exame clínico a cada três meses nos primeiros dois anos e semestralmente nos três anos seguintes. Neste período a paciente é submetida a exames de raio X de tórax, cintilografia bi-semestral e mamografia anual, até se completarem cinco anos de seguimento. Outros serviços de oncologia seguem o roteiro acima e fazem ainda hemograma completo, perfil bioquímico e CA-15.3. A outra forma de seguimento utiliza o exame clínico da mesma maneira que o esquema intensivo com mamografia

anual, contudo os exames laboratoriais são pedidos apenas quando há suspeita clínica de recidiva (SCANLON *et al.*, 1980).

Algumas pesquisas têm indicado que o uso de cintilografia óssea, para detectar metástase em pacientes assintomáticas, não tem conseguido, na maioria das vezes, atingir seu objetivo. Em um estudo, o percentual de falso positivo para a cintilografia óssea, no momento do diagnóstico do tumor primário chegou a 22% (O' CONNELL *et al.*, 1978). Outro estudo mostrou que o valor preditivo positivo para pacientes em estágio I e II foi de 11,9%. Esses autores KHANDEKAR, BURKETT, SCANLON (1978)¹ concluíram que apenas uma em cada nove pacientes com cintilografia óssea alterada tem realmente metástase óssea. PANDYA *et al.*, em 1985 no Eastern Cooperative Oncology Group, obtiveram 8% de diagnóstico de recidivas assintomáticas utilizando a cintilografia óssea (PANDYA *et al.*, 1985).

O raio X de tórax também não tem sido útil na detecção de recidivas assintomáticas de câncer de mama. Em trabalho publicado por WINCHESTER *et al.* (1979) em 87 pacientes que tiveram recidiva de câncer de mama, 17 eram assintomáticas e apenas uma destas tinha imagem radiológica típica de metástase (WINCHESTER *et al.*, 1979).

¹ KHANDEKAR, BURKETT, SCANLON Apud SCHAPIRA, V.D. & URBAN, N. - A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA*, 265:380-2, 1991.

A análise bioquímica e os marcadores tumorais também têm falhado na tentativa de indicar com exatidão a recorrência de câncer de mama. O marcador mais usado atualmente é o CA 15.3 e, infelizmente, não preenche todos os requisitos para ser considerado um marcador ideal para câncer de mama (BARROS et al., 1995). BARROS *et al.* (1994), utilizando um "cut off" de 36U/ml para o CA 15.3, obteve uma acurácia de 83,6%, sensibilidade de 69,2% e especificidade de 87,2% para o diagnóstico de metástases. Apesar destes valores, os autores desse trabalho consideraram que o marcador tumoral evidenciava limitações no tocante ao diagnóstico diferencial dos tumores localizados na mama. Segundo esses autores, as dosagens em casos de carcinoma primário não diferem das encontradas em pacientes com fibroadenoma, ambos apresentando níveis considerados normais. Também não consideraram o CA 15.3 como útil no diagnóstico de recidivas locais, tanto para pacientes submetidas a quadrantectomia como para pacientes mastectomizadas (BARROS *et al.*, 1994). Outros autores também consideram o CA 15.3 como tendo pouca utilidade no diagnóstico de metástases assintomáticas de câncer de mama (RUTGERS, VAN SLOOTEN, KLUCK, 1989). No estudo de BARAK e colaboradores, o CA 15.3 teve um índice de falso-positivo de 16% (BARAK *et al.*, 1990).

A fosfatase alcalina não tem ajudado na detecção de metástases ósseas desse tipo de paciente. Um estudo encontrou que só metade das mulheres com metástases ósseas tinham a fosfatase alcalina elevada e que 30% das mulheres sem metástases ósseas apresentavam fosfatase alcalina

também elevada (PEDRAZZINI *et al.*, 1986). Em trabalho apresentado recentemente na II Convenção Latinoamericana da ESO (European School of Oncology), realizada em junho de 1997, pesquisadores brasileiros apresentaram um trabalho mostrando que a realização de vários exames laboratoriais no seguimento de mulheres tratadas por câncer de mama resultava em um número pequeno de diagnósticos de recidivas em pacientes assintomáticas, embora esses autores tenham apresentado uma casuística modesta (TORRES *et al.*, 1997).

De outro lado, os exames instrumentais e laboratoriais propostos para o modelo intensivo de seguimento são muito caros. Nos Estados Unidos o custo dessa forma de seguimento, no primeiro ano, para pacientes no estágio I e II é de 1.417 dólares (SCHAPIRA & URBAN, 1991). O seguimento utilizando exame clínico com mamografia anual e exames laboratoriais, quando necessários, além de menos dispendioso, teve, em estudos atuais, o mesmo impacto na qualidade de vida, no tempo livre de doença e na sobrevida das pacientes que o seguimento intensivo descrito anteriormente (THE GIVIO INVESTIGATORS, 1994; TURCO *et al.*, 1994).

Em publicação recente, a ASCO (American Society of Clinical Oncology) considerou que não há evidências suficientes para recomendar a realização rotineira desses exames no seguimento de pacientes tratadas de câncer de mama. De acordo com o painel de especialistas da ASCO, o acompanhamento dessas pacientes deveria basear-se no auto-exame mensal, na

mamografia anual e na história e exame clínico cuidadosos a cada três a seis meses por três anos, a cada seis a 12 meses nos dois anos seguintes e anualmente à partir de então (ASCO, 1997). Conclui-se da revisão da literatura que é cada vez maior o interesse pela utilização de métodos clínicos para pesquisa de recidiva de vários tipos de tumores. A avaliação clínica, além de ter um custo operacional menor, está acessível a um grupo maior de pessoas.

Um dos parâmetros clínicos que merece maior atenção no acompanhamento do paciente oncológico é o peso corporal. Na publicação recente da ASCO, já citada anteriormente, a perda de peso está incluída entre os sintomas que podem sugerir a presença de doença metastática durante o seguimento de pacientes tratadas por câncer de mama (ASCO 1997). A avaliação do peso corporal, embora seja um dado clínico extremamente fácil de ser avaliado com precisão, não tem merecido suficiente interesse da classe médica como possível sinalizador de um processo neoplásico em andamento. Por outro lado, ficou demonstrado por vários grupos de pesquisadores que a perda de peso corporal tem valor prognóstico na evolução dessa doença (TUBIANA, *et al.*, 1971; LANZOTTI *et al.*, 1977; DeWYS *et al.*, 1980; PEDERSEN *et al.*, 1982; FEIN *et al.*, 1985). O trabalho desenvolvido pelo Eastern Cooperative Oncology Group mostrou que pacientes com vários tipos de câncer, inclusive de mama, tidas como de bom prognóstico, apresentavam maior taxa de recidiva quando referiam perda de peso corporal, mesmo quando essa perda era de menos de 5% (DeWYS *et al.*, 1980). A resposta à quimioterapia também foi inferior nas paciente com câncer de mama e perda

de peso. Publicação posterior do mesmo grupo, particularizando pacientes com câncer de mama, mostrou que qualquer grau de perda de peso nessas pacientes reduzia a sobrevivência em 2/3 em relação ao grupo que não tinha perda de peso. Na realidade, ficou evidente nesse último trabalho que perdas menores que 5% tiveram um impacto negativo tão importante na sobrevivência dessas pacientes quanto perdas maiores ou severas (entre 5%-10% e superiores a 10%). A frequência de perda de peso foi maior com o aumento de órgãos comprometidos com metástases (DeWYS *et al.*, 1981).

A perda de peso foi considerada como severa, em pesquisa realizada por BLACKBURN *et al.*, quando atingiu os seguintes valores: 2% em uma semana, 5% em um mês, 7,5% em três meses e 10% em seis meses (BLACKBURN *et al.*, 1977).

Em pesquisa realizada na Dinamarca, com 2.445 pacientes portadoras de câncer de mama, evidenciou-se que a sobrevivência era determinada primariamente por características clínicas e patológicas e que o baixo peso corporal ou a perda de peso prévia ao diagnóstico indicavam um prognóstico pior, independente da característica clínica do tumor (EWERTZ *et al.*, 1991).

A questão da aversão alimentar e câncer também tem sido objeto de várias pesquisas, principalmente em animais de laboratório. Trabalhos utilizando o sarcoma PW-739 ou tumor de Leydig LTW(m) mostraram a associação entre o crescimento tumoral e o aparecimento de aversão

alimentar (BERNSTEIN & SIGMUNDI, 1980; BERNSTEIN, 1982; BERNSTEIN & FENNER, 1983; BERNSTEIN, 1986; BERNSTEIN & BORSON, 1986).

Pacientes com câncer desenvolvem freqüentemente alterações na percepção dos sabores, levando à diminuição de ingestão de nutrientes (STROHL, 1983). Se tal alteração ocorre também em pacientes que apresentam recidiva para câncer de mama é uma questão que ainda está por ser respondida. Em pacientes com câncer de maneira geral, ocorre aumento do limiar para o sabor salgado e doce e uma diminuição ou aumento para o sabor azedo ou amargo (THEOLOGIDES, 1986). A aversão alimentar, ainda que subjetiva demonstrou ter correlação com o aumento da massa tumoral (DeWYS & WALTERS, 1975). A associação crescimento tumoral e presença de aversão alimentar contribui para a diminuição do apetite e conseqüentemente do peso corporal em animais de laboratório. A associação desses fatores, em humanos, poderia ser um dado útil no seguimento dos pacientes com câncer (BERNSTEIN, 1989).

Alguns estudiosos têm publicado que pacientes com câncer que apresentam anemia têm um alto índice de recidiva e alto grau de mortalidade, comparadas com pacientes no mesmo estágio ou grau da doença, mas que não apresentam anemia (YEU-TSU, 1985; REED, HUSSEY, DeGOWIN, 1994; MOLITERNO & SPIVAK, 1996). Em seu trabalho de 1985, YEU-TSU estudou 500 pacientes com câncer de mama e concluiu que as pacientes em fase mais avançada da doença tinham concentrações mais baixas de hemoglobina e que,

dentro do mesmo estágio clínico, as pacientes com valores de hemoglobina mais baixos tiveram sobrevida significativamente menor (YEU-TSU, 1985).

Em modelos animais, VIEIRA-MATOS *et al.* também demonstraram que uma pequena queda da hemoglobina já é indicador do início das alterações homeostáticas que coincidem com a disseminação metatástica do câncer (VIEIRA-MATOS *et al.*, 1995). Na realidade, experiências com animais realizadas no Laboratório de Pesquisas Bioquímicas do CAISM sugerem que efeitos sistêmicos tipo perda de peso, alterações no comportamento alimentar e anemia poderiam ser o primeiro sinal de doença em animais com câncer, precedendo o aparecimento de massas tumorais detectáveis clinicamente (RETTORI, VIEIRA-MATOS, TAHIN, 1995). Observações clínicas publicadas por outros pesquisadores conduzem à mesma conclusão (COSTA, 1977; SCHEIN *et al.*, 1979; THEOLOGIDES, 1986).

Em síntese, os trabalhos citados apontam para o valor prognóstico e manifestação precoce da perda de peso, aversão alimentar e anemia em pacientes e animais com câncer. Restaria saber se esses parâmetros poderiam ser úteis como sinalizadores de um processo metastático incipiente durante o seguimento de pacientes assintomáticas tratadas de câncer de mama. Seriam estes os primeiros sinais emitidos pelo organismo de que nova agressão oncológica estaria ocorrendo?

Se efeitos sistêmicos do câncer antecedem o aparecimento dos sinais clínicos mais óbvios de recidiva, como a dor óssea ou derrame pleural, poder-se-

ia dizer, então, que as alterações dos parâmetros peso corporal, aversão alimentar diminuição de Hb e Ht funcionariam como um sinal de alerta para as pacientes assintomáticas. A partir da identificação dos sinais de alerta para recidiva lançar-se-ia mão de exames de maior complexidade e custo, diferentemente do que ocorre hoje na maioria dos serviços de oncologia, onde, periodicamente, são executados inúmeros exames laboratoriais para pacientes assintomáticas numa tentativa de detectar precocemente a recorrência tumoral.

Para responder se os parâmetros acima citados são úteis no acompanhamento de pacientes tratadas de câncer de mama, 118 pacientes assintomáticas, do Ambulatório de Mama do CAISM, foram acompanhadas no período de um de abril de 1996 a trinta de junho de 1997. Foram selecionadas pacientes que tiveram na época do tratamento cirúrgico o estadiamento II B axila positiva, III A e III B. Os parâmetros peso corporal, aversão alimentar, Hb e Ht foram avaliados pelo pesquisador a cada retorno e os dados das pacientes que recidivaram foram comparados com os obtidos das pacientes que não recidivaram durante o período de observação.

A confirmação de que esses parâmetros têm valor na suspeição de possível recorrência, permitiria sua utilização no acompanhamento em unidades básicas de saúde, evitando problemas de ordem socioeconômica, tais como: o deslocamento freqüente da paciente até o hospital, a realização de exames complexos de maneira rotineira e a utilização excessiva do nível terciário de saúde, possibilitando a admissão de novos casos.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Verificar se as ocorrências de perda de peso, aversão alimentar e anemia em paciente tratadas de carcinoma mamário e assintomáticas poderiam sugerir a presença de recidiva.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Verificar a ocorrência de diminuição do peso corporal e avaliar sua associação com a recidiva de câncer de mama em pacientes assintomáticas.

2.2.2. Avaliar a presença de aversão alimentar em pacientes assintomáticas para câncer de mama e verificar sua associação com recidiva nessas pacientes.

2.2.3. Verificar a ocorrência de anemia em pacientes assintomáticas tratadas de câncer de mama e avaliar sua associação com recidiva.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo descritivo e prospectivo, e validação de teste diagnóstico.

3.2. TAMANHO AMOSTRAL

A amostra foi calculada tomando-se como referência 9,4 pontos percentuais de diferença entre a população e a amostra, e um alfa de 5% (KISH, 1972). O cálculo do tamanho amostral foi realizado com base no percentual de recidiva após 24 meses do tratamento cirúrgico para as pacientes em estágio II e III, de acordo com os dados da literatura que apontam um índice de recidiva para os respectivos estádios de 45% e 54% (McNEIL et al., 1978). No presente estudo, adotou-se o índice de 47% como valor intermediário para o índice de recidiva abrangente para os dois estádios. O número mínimo calculado foi de 108 participantes (KISH, 1972), sendo que selecionamos 139 mulheres que aceitaram participar voluntariamente do estudo.

Durante o desenvolvimento do estudo, foram excluídas 14 pacientes por desistência ou irregularidade nos retornos, uma paciente que resolveu fazer dieta, duas pacientes que utilizaram drogas anorexígenas e quatro pacientes que desenvolveram Diabetes mellitus, resultando a amostra de 118 pacientes cujos dados foram incluídos na presente análise.

3.3. SELEÇÃO DOS SUJEITOS

As participantes do estudo foram selecionadas entre as pacientes assintomáticas e que estavam na fase de seguimento após cumprirem o protocolo de tratamento preconizado pela Área de Oncologia do CAISM/ UNICAMP.

3.3.1. Critérios de Inclusão

Para que as pacientes fossem incluídas neste estudo, empregaram-se os seguintes critérios:

- Pacientes que tiveram câncer de mama, com diagnóstico histológico comprovado estágio II B com axila positiva e estádios III A e III B.
- Haverem completado o protocolo de tratamento estabelecido para o respectivo estágio.
- Estarem sendo acompanhadas há seis meses ou mais pelo Serviço de Oncologia do CAISM.
- Não apresentarem evidências de doença em atividade.

- Morarem a uma distância de até 100km de Campinas para facilitar o deslocamento periódico até o CAISM. Foram também aceitas residentes em localidades mais distantes que procuraram espontaneamente o pesquisador, manifestando o desejo de serem incluídas no estudo.

3.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas no início ou no curso do estudo as pacientes que apresentaram algumas das seguintes condições:

- Uso de medicamentos para diminuir ou aumentar o peso.
- Uso de dietas para diminuir ou ganhar peso.
- Uso de drogas antitumorais.
- Presença de doença que pudesse interferir no peso corporal.
- Desistência da participação no decorrer do estudo.

As características gerais da amostra estudada estão resumidas na Tabela 1.

TABELA 1
Características gerais da amostra estudada (n = 118)

CARACTERÍSTICAS	n	%
Idade (anos)		
< 40	8	7
40-60	61	52
>60	49	41
Estadiamento cirúrgico		
II B - axila positiva	62	52
III A	26	22
III B	30	25
Tipo Histológico		
Ductal invasivo	107	91
Outros	11	9
Término do tratamento (meses)		
<24	42	36
24-60	44	37
>60	32	27

3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS

3.4.1. Variável independente

A recidiva foi considerada como variável independente e os critérios de confirmação foram o exame clínico, biópsia ou os exames complementares utilizados na pesquisa de recidiva em câncer de mama pelo Serviço de Oncologia do CAISM/UNICAMP.

3.4.2. Variável dependente

Foram escolhidos três parâmetros para pesquisa, a saber: peso corporal, aversão alimentar e anemia. Essas variáveis dependentes foram avaliadas a cada 60 dias pelo pesquisador.

3.4.3. Conceitos

Definimos aversão alimentar como rejeição absoluta e consistente a algum alimento ou bebida. Consideraram-se como consistentes as respostas que se confirmaram nos retornos seguintes e nas respostas às perguntas sobre preferência alimentar (itens 6 ANEXOS 2 e 4).

Considerou-se como anemia a queda da hemoglobina abaixo de 12g/dl (DAINIAK *et al.*, 1983; REED, *et al.*, 1994) acompanhada de hematócrito inferior a 35%.

Utilizou-se o termo “sincronização parcial” para definir o processo de cálculo de médias do peso a cada 60 dias nas pacientes que recidivaram, considerando como tempo zero o momento de início da perda de peso em cada paciente.

O termo “dados projetados” foi utilizado na mesma situação, para definir os valores médios de peso, obtidos com base ao que aconteceria se o acompanhamento das pacientes que recidivaram não fosse interrompido e as pacientes mantivessem, pela avaliação em consultas seguintes, a mesma velocidade de perda de peso.

Utilizou-se o termo “intervalo livre de alterações homeostáticas (ILAH)”, para definir o tempo transcorrido entre a finalização do tratamento e o início das alterações do peso corporal associadas às recidivas.

3.5. ASPECTOS ÉTICOS

Todas as mulheres participantes do estudo foram informadas por escrito e oralmente, pelo pesquisador, sobre os objetivos da pesquisa e assinaram o documento de consentimento pós-informação (ANEXO 6).

3.6. MÉTODOS

As mulheres que participaram deste trabalho foram avaliadas inicialmente por meio de exame clínico, e exames laboratoriais que permitiram excluir aquelas que não preenchiam os critérios de inclusão ou tinham algum parâmetro de exclusão à participação do mesmo. O parâmetro peso corporal foi aferido pelo pesquisador utilizando balança clínica. As pacientes eram pesadas descalças e com roupas leves. Tanto no exame inicial, como nos exames de seguimento, planejados para acontecer a cada 60 dias, foram avaliados o peso corporal, e a presença de aversão alimentar, e colhida uma amostra de sangue, que foi analisada pelo Hemocentro da UNICAMP, para verificação dos níveis de hemoglobina e hematócrito, utilizando-se o aparelho Cell-Dyn 1600 (Abbott). A duração média do acompanhamento foi de $9,7 \pm 0,9$ meses e o intervalo médio entre retornos foi de $66,2 \pm 29,1$ dias.

Na análise das variações do peso corporal utilizou-se o recurso da extrapolação dos dados quando os retornos não ocorreram exatamente a cada 60 dias, como programado. Essa extrapolação foi realizada considerando os dados do peso entre as duas medidas consecutivas em questão, supondo uma variação linear do peso entre as duas aferições.

O início da perda de peso entre as pacientes que recidivaram ocorreu em diferentes momentos do acompanhamento. Algumas pacientes estavam perdendo peso desde o início do estudo (tempo zero) enquanto em outras, o início da perda de peso ocorreu de dois a oito meses depois. Para

evitar a distorção que esses diferentes momentos de início de perda de peso introduzem na curva de evolução do peso corporal, utilizou-se o processo de sincronização parcial dos dados considerando-se como tempo zero para todas as pacientes o momento de início da perda de peso.

Para estimar o grau de perda de peso que ocorreria sem interferência do tratamento para recidiva, estudou-se a perda de peso projetada calculando-se os valores que se esperariam se o acompanhamento das pacientes não fosse interrompido e supondo-se que mantivessem nos retornos seguintes a mesma velocidade de perda de peso.

A pesquisa do parâmetro aversão alimentar foi realizada, aplicando-se um questionário desenvolvido para esse fim. Para a elaboração deste questionário foi consultada a pesquisadora ILENE L. BERNSTEIN, da Universidade de Seattle - Washington, que recomendou a criação de um instrumento adaptado aos hábitos alimentares do povo brasileiro (BERNSTEIN, 1995).

Acatada a sugestão da pesquisadora, elaborou-se um questionário com perguntas diretas sobre as preferências e hábitos alimentares das pacientes, utilizando a listagem de alimentos constantes do cardápio oferecido pelo Serviço de Nutrição do HC da UNICAMP aos pacientes internados (ANEXOS 2 e 4). O questionário foi inicialmente testado pelo próprio pesquisador, em um grupo de 110 pacientes do ambulatório de mama do

CAISM que não participaram do estudo, corrigindo as dificuldades encontradas relativas à compreensão das perguntas. A versão corrigida do questionário foi aplicada também pelo pesquisador às pacientes que participaram do estudo em todas as visitas ao hospital.

3.7. PROCESSAMENTO DE DADOS

Os dados coletados foram revisados manualmente para detectar possíveis erros de preenchimento das fichas e transferidos para um arquivo de microcomputador para posterior análise. O grupo que não apresentou recidiva e o grupo que recidivou foram avaliados estatisticamente por meio de gráficos de probabilidade para verificar se a distribuição das variações do peso corporal nos dois grupos era normal (REMINGTON & SCHORK, 1985). O estudo estatístico confirmou que a perda de peso nos dois grupos teve uma distribuição normal. Diante desse resultado, o teste mais adequado para avaliação estatística do parâmetro peso corporal foi o Teste t de Student. (MONTEGOMERY & PACK, 1992). Para o cálculo da diferença entre os valores médios de idade e tempo de finalização do tratamento utilizou-se também o Teste t de Student .

Para verificar o comportamento da aversão alimentar e da anemia em relação à recidiva, foram utilizadas tabelas 2x2 para validação de teste diagnóstico (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1991).

O cálculo da diferença entre os percentuais foi feito com o teste de hipóteses para diferença de proporções (GOLDSTEIN 1969); e para o cálculo de diferenças entre frequências, foi utilizado o Teste Exato de Fisher (SOUSA & SCHNEIDER, 1993).

Não havendo especificação em sentido contrário, os dados são apresentados como $\bar{X} \pm DP$.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. FREQUÊNCIA DE RECIDIVA E CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS SUBGRUPOS

Durante o período de acompanhamento, foram detectados 19 casos de recidiva (16%). Na Tabela 2, as características gerais dos grupos com e sem recidiva são comparadas entre si.

TABELA 2

Características gerais e comparação entre pacientes com e sem recidiva

CARACTERÍSTICAS	COM RECIDIVA		SEM RECIDIVA	
	%	$\bar{X} \pm DP$	%	$\bar{X} \pm DP$
Idade (anos)		61,6±3,0		56,0±1,2
< 40	5		7	
40-60	32		55	
>60	63		37	
Estadiamento pós-cirúrgico				
II B - axila positiva	63		50	
III A	16		23	
III B	21		26	
Tipo Histológico				
Ductal invasivo	100		89	
Outros	-		10	
Término do tratamento (meses)		38,4±7,2		44,4±3,6
<24	47		33	
24-60	26		39	
>60	26		27	

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os subgrupos quanto às características gerais.

4.2. ESTUDO DAS VARIAÇÕES DO PESO CORPORAL

4.2.1. Número de aferições

O estudo das variações do peso corporal fundamentou-se em um total de 632 aferições, como mostra a Tabela 3.

TABELA 3

Resumo do estudo realizado envolvendo peso corporal das pacientes

Pacientes	N	Número de aferições por paciente								Sub-total
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Sem recidiva	99			1	15	31	30	18	4	556
Com recidiva	19		5	3	4	3	3		1	76
TOTAL	118		5	4	19	34	33	18	5	632

4.2.2. Evolução das variações do peso corporal

Na figura 1, observa-se a evolução do peso corporal das mulheres que apresentaram recidiva comparadas com o subgrupo que não recidivou. Os valores do peso corporal são expressos como porcentagem de variação em relação ao peso da primeira aferição. Para as pacientes que recidivaram,

apresentam-se os dados sem nenhum tratamento (obtidos sem corrigir pelo momento de início da perda de peso, nem pela interrupção do acompanhamento após o diagnóstico de recidiva) e também os dados sincronizados para o início da perda de peso e os dados projetados, como descrito em Métodos.

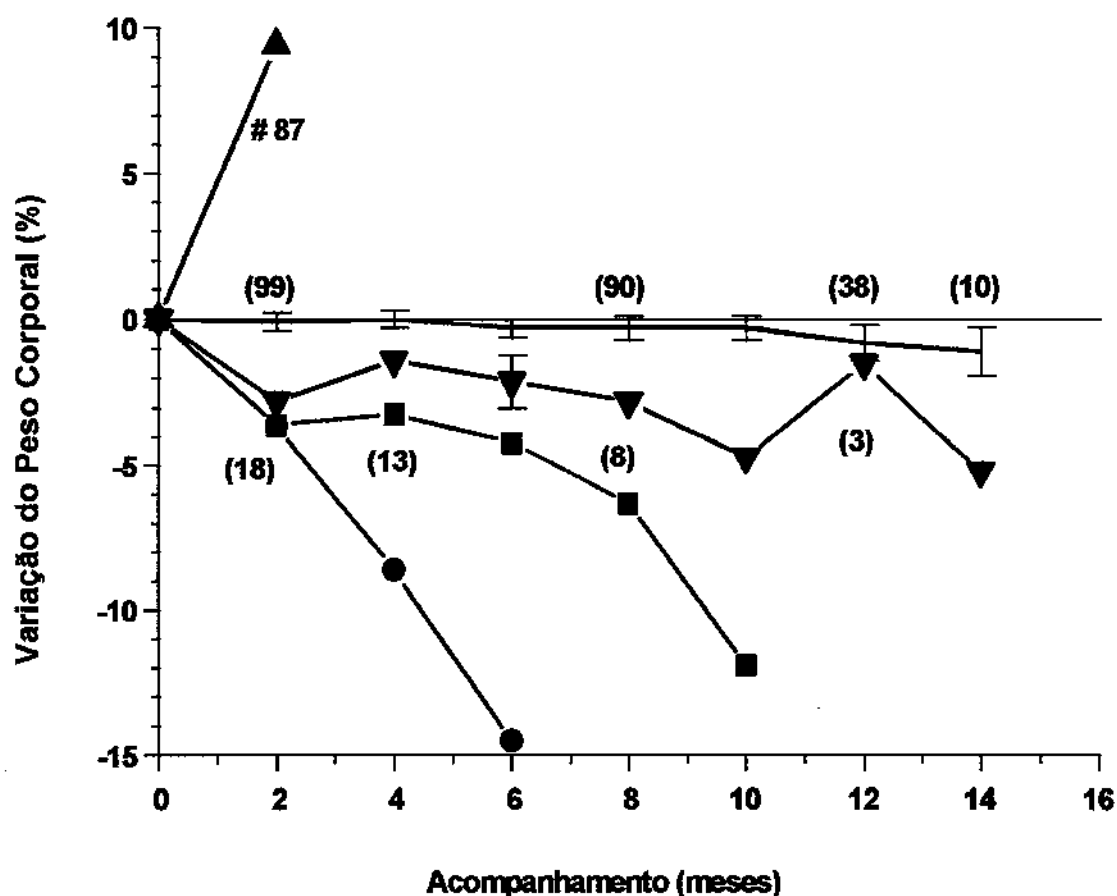


Figura 1. Variações do peso corporal nos subgrupos com e sem recidiva. ___ subgrupo sem recidiva; ▼ subgrupo com recidiva, dados sem tratamento; ■ subgrupo com recidiva, dados com sincronização parcial; ● subgrupo com recidiva, dados projetados; ▲ paciente # 87, com recidiva. Números entre parênteses indicam a quantidade de pacientes em cada ponto.

Durante o período de acompanhamento, a variação do peso corporal não foi significativa no subgrupo de mulheres sem recidiva. O mesmo não aconteceu com o subgrupo com recorrência, onde uma paciente ganhou peso rapidamente (paciente # 87), enquanto que nas 18 restantes a perda de peso foi significativa.

O aumento de peso corporal apresentado pela paciente # 87, que recidivou (16,3% em quatro meses), foi anômalo quando comparado com as variações de peso observadas nos subgrupos com e sem recidiva. Aos quatro meses, as pacientes sem recidiva apresentavam uma variação de peso corporal de 0,0% com um DP de 3,0%, e, as pacientes do subgrupo com recidiva, uma variação do peso de -1,4% e DP 2,7%. A partir desses dados, determinou-se que a probabilidade da paciente # 87 pertencer a um desses subgrupos era $1,2 \times 10^{-7}$ e $5,0 \times 10^{-10}$ respectivamente (ANEXO 5). Em razão da excepcionalidade do caso, a variação do peso dessa paciente não foi incluída nas seguintes comparações das alterações do peso corporal entre as pacientes com e sem recidiva.

A sincronização parcial dos dados permitiu avaliar melhor o grau verdadeiro de perda de peso no subgrupo com recorrência. Uma perda ainda maior seria de esperar se o acompanhamento das pacientes não fosse interrompido pela retomada do tratamento oncológico, como se observa na curva de dados projetados.

4.2.3. Estudo estatístico

- **Análise da distribuição das variações**

As Figuras 2 e 3 representam a distribuição das variações do peso em relação ao peso inicial, durante os seis primeiros meses de acompanhamento. A concentração dos pontos em torno da linha de normalidade esperada demonstra que as variações apresentaram uma distribuição normal, tanto no subgrupo que não recidivou como naquele em que houve recidiva. A significância estatística das diferenças entre os subgrupos, portanto, foi avaliada usando o Teste t de Student.

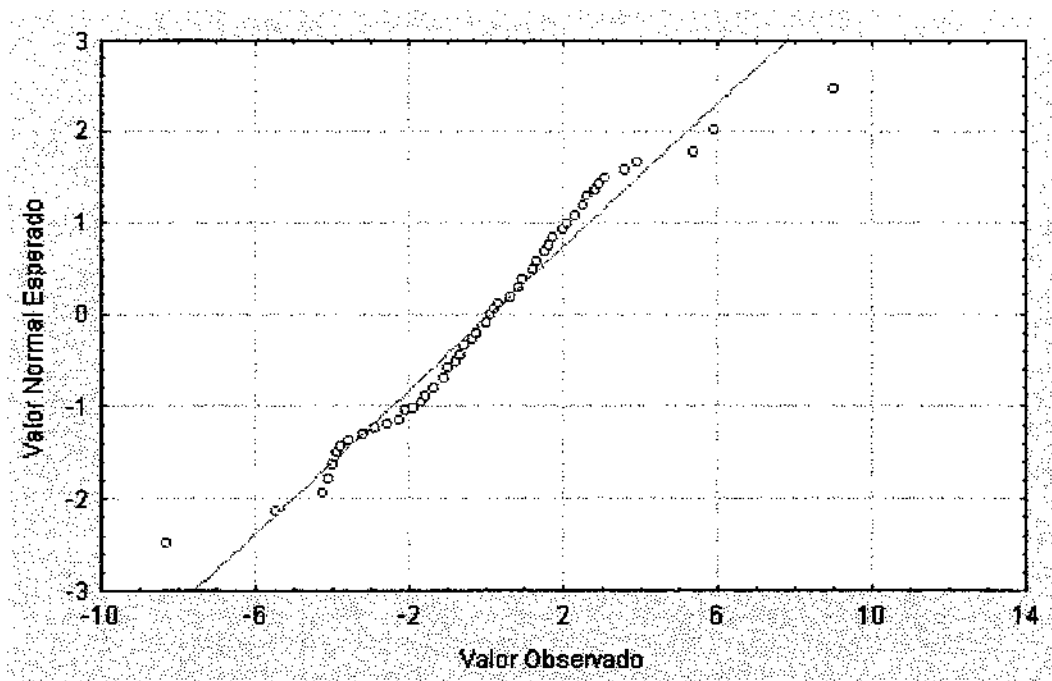


Figura 2. Distribuição das variações percentuais do peso corporal em relação ao peso inicial do subgrupo sem recidiva.

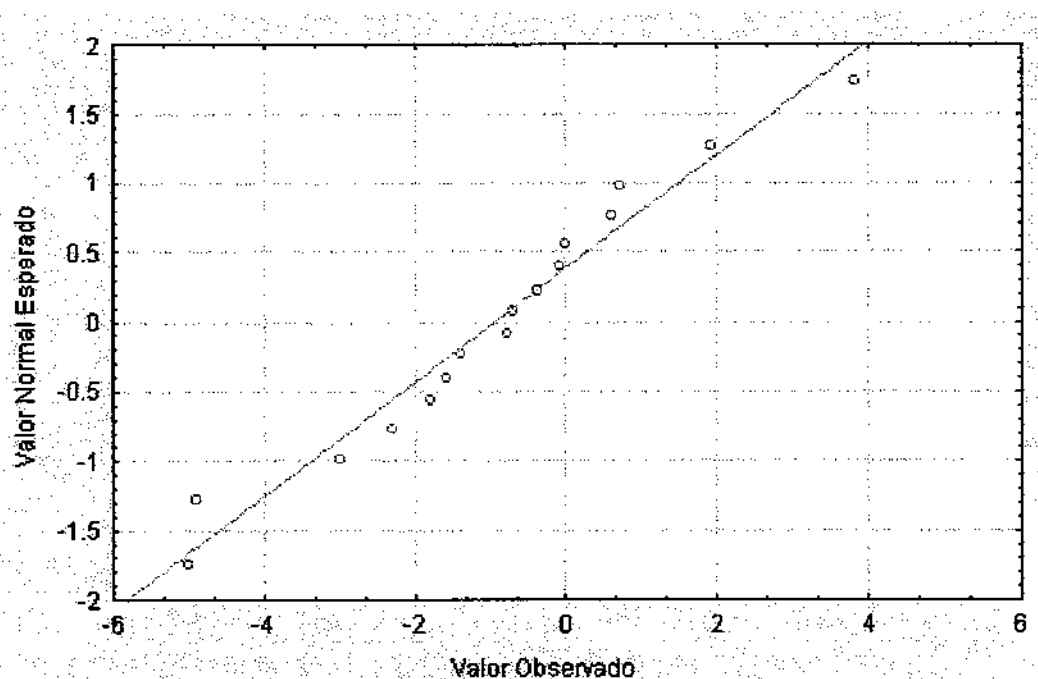


Figura 3. Distribuição das variações percentuais do peso corporal em relação ao peso inicial do subgrupo com recidiva.

- **Análise do grau de significância das diferenças.**

A análise estatística (Tabela 4) confirmou que a diminuição do peso corporal do subgrupo de pacientes que apresentaram recorrência de câncer de mama foi significativa, quando comparada com a do subgrupo de mulheres que não recidivaram.

TABELA 4

Diferença entre variações percentuais do peso corporal das mulheres sem recidiva e com recidiva

Tempo (meses)	COM RECIDIVA	SEM RECIDIVA	DIFERENÇA
2	-2,8	-0,1	-2,7
4	-1,4	0,0	-1,4
6	-2,1	-0,3	-1,8
8	-2,8	-0,3	-2,5

$\bar{X} = 2,1$ EP = 0,3 t = 7,0
 $p < 0,005$ para $st > 5,84$ (uma cauda)

4.2.4. Tempo transcorrido entre o início das alterações do peso corporal e diagnóstico de recidiva

A tabela 5 mostra os valores individuais e médias de duração do intervalo de tempo entre o início da alteração do peso corporal e o diagnóstico de recidiva.

A definição do intervalo de tempo ficou prejudicada em oito pacientes, nas quais aparentemente, as alterações do peso antecederam o início do estudo; sete pacientes que referiam perda de peso na primeira entrevista e que foi confirmado desde o primeiro retorno, e, em uma paciente que negou alteração do peso na primeira entrevista mas apresentou 2% de perda de peso uma semana depois. Nas 11 pacientes restantes a duração deste intervalo variou de 2-10,9 meses ($\bar{X} \pm DP = 6,6 \pm 2,6$ meses).

TABELA 5
Tempo transcorrido entre início de alteração
do peso corporal e diagnóstico de recidiva

Alteração do Peso	Tempo (meses)	
	Valores individuais	$\bar{X} \pm DP$
Desde o início do estudo		
n = 7	> 0; 1,0; 2,0; 2,0; 2,3; 4,1; 4,3; 6,1	>3,2 $\pm$ 2,0
n = 1	?	
Após 1ª visita		
n = 11	2,0; 3,8; 4,7; 5,6; 6,0; 7,0; 7,6; 8,0; 8,2; 9,3; 10,9	6,6 $\pm$ 2,6

4.2.5. Limites de segurança em base as variações médias do peso corporal do subgrupo de pacientes que não recidivaram

Analisando-se as variações médias do peso corporal do subgrupo sem recidiva, estabeleceram-se limites de segurança dentro dos quais as variações do peso de um indivíduo poderiam ser consideradas fisiológicas e quedas maiores seriam sugestivas de recidiva.

A tabela 6 mostra as médias e desvios padrões das variações do peso no subgrupo de pacientes sem recidiva, tomando como valores de referência: o peso constatado seis meses antes (peso inicial); o peso constatado há dois meses (peso anterior) e o peso médio durante o período de observação.

TABELA 6
Variação percentual do peso corporal nas mulheres sem recidiva

Valor de referência	Nº aferições	$\bar{X}$	1DP	2DP	1,7DP
peso inicial	297	-0,13	2,9	5,8	4,9
peso anterior	297	-0,10	1,9	3,8	3,2
peso médio	396	0,12	1,7	3,4	2,9

Verifica-se na tabela que as variações de 5,8% em relação ao peso inicial, 3,8% em relação ao peso anterior e 3,4% em relação ao peso médio

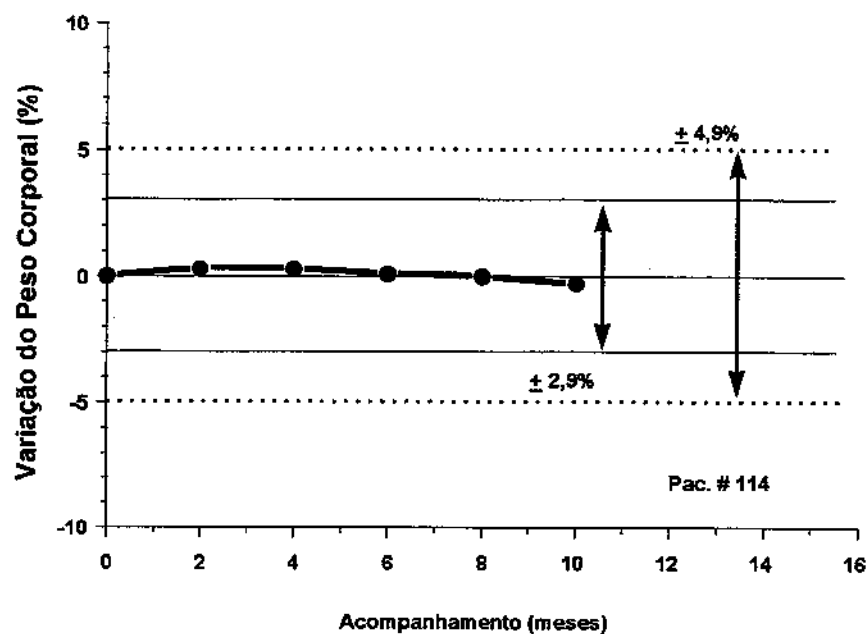
estão dentro dos limites da média $\pm 2DP$ e, portanto, estabeleceriam os limites dentro dos quais as variações do peso seriam consideradas fisiológicas, ou não associadas à recidiva, com 95% de confiança. Considerando-se apenas perda ou apenas ganho de peso, chega-se a 97,5% de confiança (95% + 2,5%= 97,5%, uma cauda).

Tomando a média de $\pm 1,7 DP$, limites que na distribuição normal incluem 90% das observações, os limites de segurança das variações do peso corporal seriam os seguintes, com 95% de confiança para apenas perdas ou apenas ganho de peso:

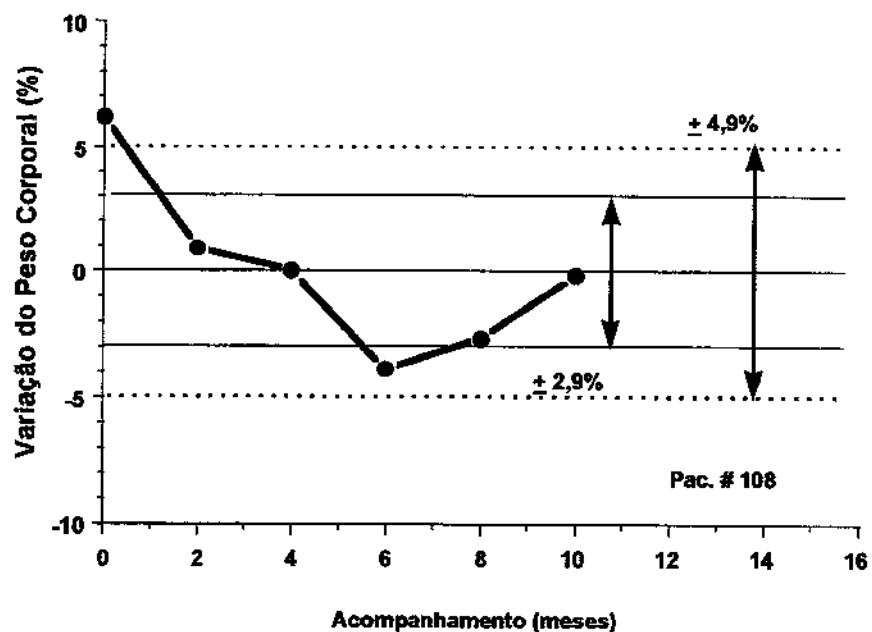
- a) $\pm 4,9\%$ em relação a uma medida prévia feita há seis meses,
- b) $\pm 3,2\%$ em relação a uma medida feita dois meses atrás,
- c) $\pm 2,9\%$ em relação ao peso médio da paciente.

4.2.6. Variações individuais do peso corporal entre as pacientes que não recidivaram

Apesar de que foi possível estabelecer limites de segurança com base nos dados grupais, a análise dos gráficos individuais de variação do peso nas pacientes que não recidivaram mostrou grandes diferenças nos limites individuais de oscilação ao redor da própria média. A figura 4 exemplifica duas situações extremas, observadas nas pacientes # 114, que nunca oscilou mais que 0,3% e na paciente # 108, que chegou a apresentar oscilações entre 6,2% e -3,9%.



A



B

Figura 4. Variações individuais do peso corporal em pacientes sem recidiva, em relação ao peso inicial do subgrupo com recidiva. Os valores são expressos como porcentagem de variação em relação ao peso médio. As linhas horizontais representam os limites de segurança propostos com base nos dados grupais ($\pm 2,9$ em relação ao peso médio e $\pm 4,9$ em relação ao peso inicial), com 95% de confiança, uma cauda.

Na figura 5 observa-se que a maioria das pacientes que não recidivaram (74%) apresentaram oscilações do peso corporal ao redor da própria média, menores que 3%, porém 26% das pacientes tiveram grandes oscilações do peso corporal, chegando a 5,9% ou mais.

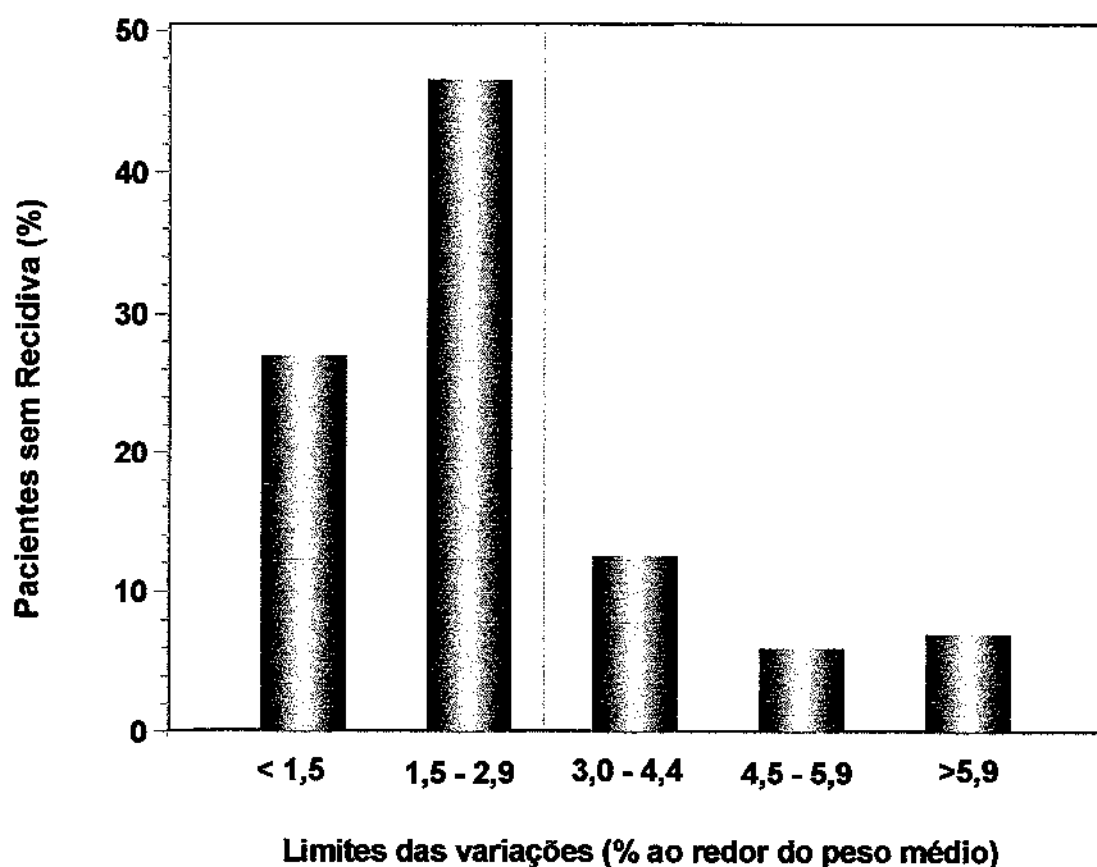


Figura 5. Distribuição dos limites das variações % do peso corporal em pacientes sem recidiva.

4.2.7. Intervalo livre de alterações homeostáticas.

Tomando as alterações do peso corporal como indicadoras, foi possível estimar o intervalo livre de alterações homeostáticas nas pacientes que recidivaram.

A figura 6 mostra que a duração desse intervalo variou desde seis meses a oito anos. Os dados apresentados são aproximados para as oito pacientes nas quais o início das alterações do peso corporal não pode ser definido com precisão (pacientes # 22, 31, 60, 63, 78, 79, 87 e 124).

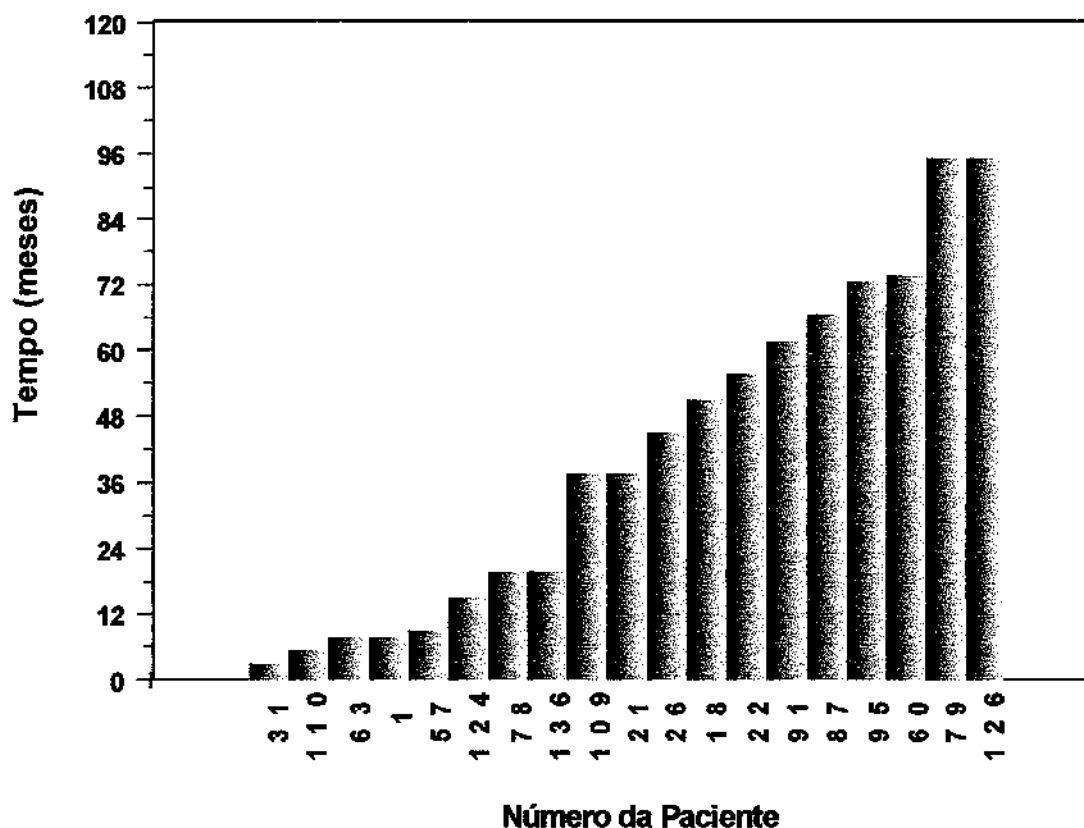


Figura 6. Duração do intervalo livre de alterações homeostáticas nas pacientes que recidivaram. Cada barra representa uma paciente.

A figura 7 corresponde à paciente #21, acompanhada por 14 meses, e mostra a repentina interrupção do intervalo livre de alterações homeostáticas, as características da perda de peso e o tempo transcorrido entre o começo da perda de peso e o diagnóstico de recidiva, o que para essa paciente foi de oito meses.

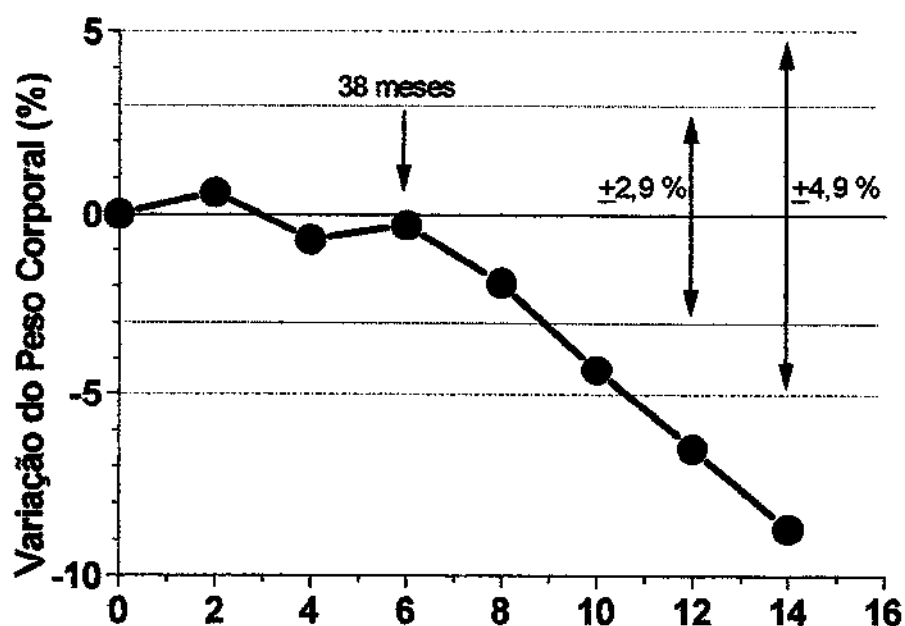


Figura 7. Evolução do peso corporal na paciente # 21 com diagnóstico de recidiva após 14 meses de ingresso no estudo. Os valores do peso são expressos em percentual de variação em relação ao peso inicial. A primeira seta indica o fim do período livre de alterações homeostáticas, definido pelo início da perda de peso. As linhas horizontais representam os limites de segurança como enunciados na figura 4.

4.3. ESTUDO SOBRE AVERSÃO ALIMENTAR

O estudo fundamentou-se nas respostas às perguntas contidas no questionário desenvolvido para esse fim, considerando-se como aversão as respostas positivas e consistentes às perguntas 7-10 do anexo 2 e 7 e 7a do Anexo 4.

A consistência geral das respostas às perguntas sobre aversão foi de 88%, como se observa na tabela 7.

TABELA 7
Consistência das respostas sobre aversão alimentar
entre as pacientes que participaram do estudo

RESPOSTAS	PACIENTES	
	n	%
Consistente	104	88
Inconsistente	14	12
TOTAL	118	100

4.3.1. Desenvolvimento da aversão alimentar e sua relação com a presença ou não de recidiva

O desenvolvimento de aversão alimentar foi mais freqüente nas mulheres que recidivaram (56%) do que nas mulheres que não apresentaram recidiva (16%), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$) (TABELA 8).

TABELA 8
Distribuição das mulheres segundo a presença ou não de recidiva e sua relação com aversão alimentar

AVERSÃO ALIMENTAR	RECIDIVA		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENTE	11	16	27
AUSENTE	8	83	91
TOTAL	19	99	118

S=58% E= 16% VPP=41% VPN=91%

O parâmetro aversão alimentar mostrou sensibilidade moderada e valor preditivo negativo relativamente alto.

4.3.2. Tempo transcorrido entre o desenvolvimento de aversão alimentar e diagnóstico de recidiva

Não foi possível calcular com precisão a duração deste intervalo já que seis das pacientes com recidiva afirmaram haver desenvolvido aversão desde a primeira consulta e em apenas cinco o sintoma desenvolveu-se após o início do estudo. Constatou-se, entretanto, que em algumas pacientes o desenvolvimento da aversão foi tardio (aversão referida na consulta que confirmou o diagnóstico de recidiva), enquanto que, em outras, o desenvolvimento da aversão antecedeu o diagnóstico de recidiva em mais de 12 meses (Tabela 9).

TABELA 9
Tempo entre a referência de aversão e o diagnóstico de recidiva

	Tempo (meses)	
	Valores individuais	$\bar{X} \pm DP$
Aversão desde a 1ª visita		
n = 6	≥ 1,0; 5,3; 5,3; 6,1; 9,3; 12,1	> 6,5 ± 3,8
Aversão após a 1ª visita		
n = 5	zero; zero; 2,1; 2,5; 5,6	2,0 ± 2,3

4.3.3. Número e tipo de alimentos referidos como aversivos

As pacientes que recidivaram referiram aversão a um único tipo de alimento mais freqüentemente do que a dois ou mais alimentos (64% vs 36%). No subgrupo sem recidiva, a freqüência de aversão a um único alimento foi igual a dois ou mais alimentos citados como aversivos (Tabela 10).

TABELA 10

Distribuição das pacientes segundo a presença ou não de recidiva e o número de alimentos citados como aversivos

ALIMENTOS AVERSIVOS	RECIDIVA		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
Apenas 1	7	8	15
≥ 2	4	8	12

Teste Exato de Fisher $p=0,695$

Não houve diferença estatística quando analisado o número de alimentos rejeitados entre as pacientes com recidivas e pacientes sem recidivas.

Os alimentos mais citados como aversivos foram: café e refrigerantes, carne e derivados de carne (salsicha e mortadela). Seguiram-se, em ordem de frequência, leite e derivados, gorduras e massas. Frutas e sucos foram mais frequentemente citados pelas pacientes sem recidiva. Outros alimentos ou bebidas foram citados só excepcionalmente como aversivos (TABELA 11).

TABELA 11

Distribuição das pacientes de acordo com a presença ou não de recidiva e os tipos de alimentos citados como aversivos

Alimentos/ bebidas aversivos	RECIDIVA		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
Café e Refrigerantes	7	9	16
Carnes	7	7	14
Leite e derivados	4	1	5
Gorduras	3	1	4
Massas	2	1	3
Frutas e Sucos	2	5	7

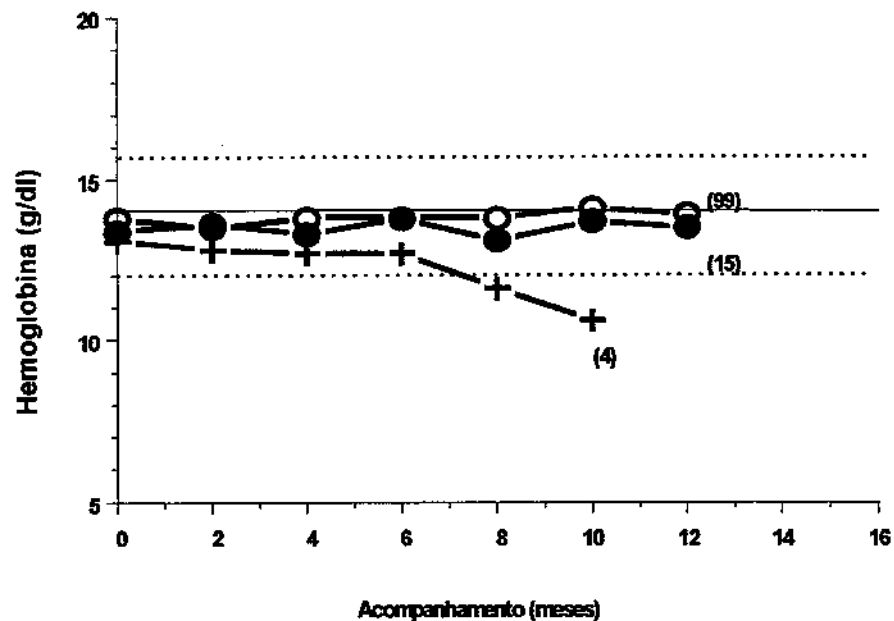
Teste exato de Fisher

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os subgrupos quanto aos tipos de alimentos citados como aversivos.

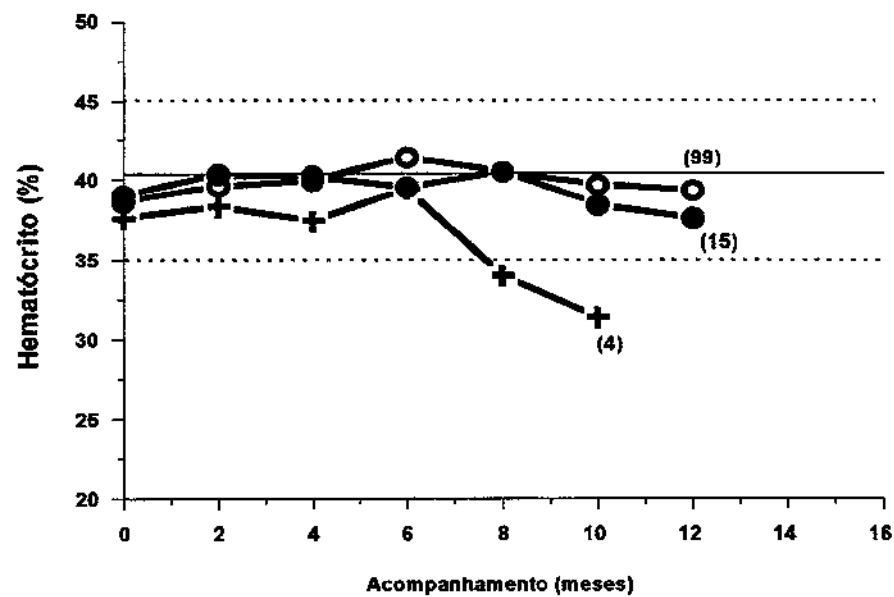
4.4. ESTUDO DA ANEMIA

4.4.1. Evolução dos níveis de Hemoglobina e Hematócrito

A figura 8 mostra que os níveis de Hb e Ht não variaram durante o período de observação no subgrupo de pacientes que não recidivaram, nem na maioria das pacientes que recidivaram (79%). Em apenas quatro pacientes com recorrência as variações da hemoglobina e do hematócrito indicaram desenvolvimento de anemia progressiva, antecedendo em quatro a seis meses o diagnóstico de recidiva.



A



B

Figura 8. *Frequência de anemia e sua relação com recidiva. Ao final do acompanhamento, Quatro pacientes do subgrupo com que apresentaram queda progressiva de Hb e Ht chegaram aos níveis compatíveis com a conceituação de anemia no presente trabalho.*

Quedas de Hb e Ht compatíveis com a definição de anemia foram também detectadas em 11 das 99 pacientes que não recidivaram (11%). Os níveis de Hb e Ht entre essas últimas pacientes mantiveram-se baixos ou ocorreu a recuperação durante o acompanhamento em 10 dessas pacientes; na única paciente com anemia progressiva diagnosticou-se hemorragia uterina disfuncional. A diferença de frequência de anemia entre os subgrupos com e sem recidiva não foi estatisticamente significativa (Tabela 12).

TABELA 12
Distribuição das mulheres segundo presença ou não de recidiva e sua relação com anemia

ANEMIA	RECIDIVA		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENTE	4	11	15
AUSENTE	15	88	103
TOTAL	19	99	118
S= 21%	E= 11%	VPP= 27%	VPN= 85%

A utilização da anemia como indicador de possível recidiva de câncer de mama mostrou ter pouca confiabilidade, com sensibilidade inferior a 30% e especificidade mais baixa ainda.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O estudo sugere que alterações do peso corporal e aversão alimentar são sinalizadores da presença de recidiva em pacientes assintomáticas tratadas de câncer de mama e poderiam ser de utilidade na seleção das pacientes que teriam prioridade na realização de exames complementares para confirmação diagnóstica de recorrência.

O seguimento de 118 mulheres durante aproximadamente 10 meses mostrou que o parâmetro peso corporal manteve-se muito próximo ao peso médio entre as mulheres que não apresentaram recidiva para câncer de mama. No entanto, o mesmo não aconteceu com o subgrupo de mulheres que apresentou recidiva. A diminuição do peso corporal no subgrupo que apresentou recorrência foi evidente e uma paciente apresentou aumento excessivo do peso. Esses resultados nos permitem inferir que alteração no peso corporal pode ser um sinalizador para recidiva de câncer de mama. Essa alteração não se traduzem apenas por perda de peso, mas um ganho excessivo de peso também pode estar presente.

A aversão alimentar foi menos freqüente que as alterações do peso corporal, mas o parâmetro mostrou uma sensibilidade moderada como sinalizador de recidiva e um valor preditivo negativo alto (91%), sugerindo que pode ter um valor complementar na suspeição de recidiva.

Embora as pacientes tenham sido acompanhadas por um período relativamente curto, o grau de adesão das pacientes ao protocolo de estudo foi alto (85%) e a freqüência de recidiva detectada foi suficiente para a análise estatística dos dados.

5.1. VARIAÇÕES DO PESO CORPORAL

Na literatura, é possível encontrar grande quantidade de publicações sobre câncer e perda de peso. Embora não haja consenso entre os pesquisadores sobre o mecanismo fisiopatológico que explique a perda de peso em pacientes com câncer, existe a unanimidade de que a perda de peso é uma característica do paciente oncológico de modo geral e que está associado ao mau prognóstico (DeWYS, COSTA, HENKIN, 1981; HEYMSFIELD & McMANUS, 1985; OVESEN, HANNIBAL, MORTENSEN, 1993). A maioria desses estudos são de corte vertical e os dados sobre perda de peso estão baseados em informações colhidas da paciente. Nesta pesquisa procuramos estudar, particularmente, a relação entre alterações de peso e recidiva de câncer de mama, analisando com que freqüência os dois fenômenos estariam associados e sua relação temporal.

A confiabilidade dos dados em que se baseia o estudo ficou garantida pelo fato de que o parâmetro foi aferido pelo próprio pesquisador em condições pré-estabelecidas e em todas as visitas da paciente ao hospital. De acordo com a informação disponível, o presente estudo foi original no intento de correlacionar perda de peso com o processo de recidiva e na metodologia utilizada.

A evolução do peso corporal durante o período de acompanhamento mostrou que o subgrupo que não apresentou recidiva também não apresentou alterações estatisticamente significativas do peso corporal, apenas uma tendência à diminuição do peso no final do período de observação que poderia representar: a) um efeito natural associado à idade, b) a alteração da amostra, em razão da diminuição do número de indivíduos acompanhados por mais de 10 meses e c) o início da perda de peso associada a recidiva em algumas pacientes, sendo, esta última hipótese considerada, pouco provável já que não se observou um aumento no desvio padrão do grupo nas últimas determinações, tal como deveria acontecer se um novo subgrupo estivesse em desenvolvimento.

Por outro lado, todas as mulheres que tiveram recidiva apresentaram alterações significativas do peso corporal antecedendo o momento do diagnóstico: 95% tiveram perda de peso e em uma apenas ocorreu um aumento rápido do peso corporal. O aumento de peso desta última paciente foi um fenômeno anormal, quando comparado com as variações de peso apresentadas pelas outras 117 pacientes. É sabido que alguns tumores

induzem o aparecimento de edema e até anasarca em pacientes (GARLAND, GRABER, STEIN, 1981) e animais (RECHCIGL, GRANTHAM, GREENFIELD, 1961). O tumor de Walker 256 de origem mamaria é capaz de induzir nos ratos até 20% de aumento de peso em três dias, tempo equivalente biologicamente a 3 meses em humanos (RETTORI *et al.*, 1995), sendo esse aumento de peso consequência da retenção renal de sódio (RETTORI, VIEIRA-MATOS, GONTIJO, 1996).

Apesar de que não foi possível determinar se o ganho anormal de peso da paciente # 87 era causado pela retenção hídrica, a possibilidade deve ser averiguada em outras pacientes com recidiva de câncer de mama que venham a apresentar esse tipo de alteração.

Por outra parte, é amplamente reconhecida a capacidade dos tumores de mama induzirem perda de peso (DeWYS *et al.*, 1980, EWERTZ, *et al.*, 1991; ASCO 1997). Na realidade, antes do desenvolvimento dos tratamentos atuais era freqüente (33,3%) a morte por caquexia nestas pacientes (WARREN, 1932). Portanto, as diminuições do peso encontradas nas 18 pacientes que recidivaram no curso do presente estudo devem refletir os fenômenos que acontecem como regra nas pacientes com câncer de mama.

As características dessa perda de peso estão resumidas na figura 1, onde estão representados os dados das pacientes que recidivaram de três maneiras diferentes. Na primeira curva, apresentam-se os dados sem nenhum tratamento e demonstra-se que o subgrupo perdeu peso durante o

acompanhamento, contudo a curva não apresenta adequadamente as tendências individuais em razão da presença de dois fatores confundidores: a) o início da perda de peso não ocorreu ao mesmo tempo em todas as pacientes, b) o número de pacientes foi diminuindo com o tempo, pois, ao estabelecer-se o diagnóstico de recidiva, as pacientes eram retiradas do estudo e submetidas a novo esquema de tratamento. Essas distorções foram corrigidas na curva de sincronização parcial e na curva com dados projetados; a primeira corrigiu as distorções introduzidas pelos diferentes momentos de início da perda de peso, já que considera como tempo zero para todas as pacientes o momento do início da alteração, enquanto que a curva projetada procurou mostrar o que aconteceria se não houvesse a interrupção do acompanhamento. A velocidade da perda de peso observada na curva com dados projetados sugere que muitas dessas mulheres facilmente teriam chegado à caquexia, se não fossem tratadas ou não chegassem antes ao óbito como ocorreu com duas delas.

O estudo mostrou que nas pacientes em que foi possível definir com precisão o início da perda de peso a alteração antecedeu o diagnóstico de recidiva em aproximadamente sete meses, e, portanto, poderia ser um indicador precoce da retomada do crescimento tumoral.

Por outro lado, deve-se ter em mente que oscilações do peso, aparentemente inexplicáveis, ocorreram frequentemente nas pacientes que não recidivaram e representam ajustes fisiológicos dependentes dos

mecanismos homeostáticos de cada indivíduo. A análise das variações naturais do peso observadas nessas pacientes pode ser empregada para estabelecer os limites normais da variação do peso corporal na população e serviriam como limites de segurança e/ou alarme.

Os limites de segurança baseados nas variações médias do peso corporal do subgrupo sem recidiva foram calculados no presente trabalho tomando os valores da média ($\bar{X} \pm 2 \text{ DP}$) como os limites dentro dos quais as variações do peso seriam consideradas fisiológicas e utilizando um limite mais estreito ($\bar{X} \pm 1,7 \text{ DP}$), que na curva de distribuição normal, inclui 90% das observações, e portanto, resulta em um intervalo de confiança de 95%, quando se consideram as variações em um único sentido (apenas perda ou apenas ganho de peso). De acordo com os resultados obtidos, uma perda de peso de até 4,9% em relação a uma medida confiável feita há seis meses atrás poderia ser considerada normal, assim como uma aferição confiável feita dois meses antes e que aponta para um limite de 3,2%. Havendo o estabelecimento do peso médio da paciente, o índice de perda de peso cai para 2,9%.

Deve-se considerar, entretanto, que, em algumas pacientes que recidivaram, a porcentagem de perda de peso foi muito pequena, não chegando a ultrapassar os limites propostos baseados em dados grupais. Portanto, limites mais sensíveis seriam desejáveis. O presente estudo sugere que as variações individuais do peso corporal das pacientes ao redor da

própria média seriam um limite mais sensível e confiável, além do qual a suspeita de recidiva justificar-se-ia.

A análise individual das variações de peso das pacientes sem recidiva mostrou que cada paciente apresentou limites individuais nitidamente definidos de oscilação do peso próximos a seu peso médio. Algumas pacientes oscilaram insignificativamente ao redor de sua própria média ($\pm 0,3\%$) enquanto que, em outras, as oscilações chegaram a ser maiores do que 6%. Portanto, esta é uma característica particular, dependendo da eficácia dos mecanismos homeostáticos de cada indivíduo. Esta observação sugere que, em pacientes apresentando oscilações pequenas de peso, devem-se esperar também perdas de peso pequenas no início do processo de recorrência e vice-versa. Desta forma, um limite de segurança e ou de alarme mais sensível e confiável seria aquele determinado após o registro e a análise das variações do peso da própria paciente (limite individual de segurança). Para isso, de acordo com a experiência obtida neste trabalho, seriam necessárias de seis a oito aferições realizadas num período de aproximadamente doze meses, prévios ao diagnóstico de recidiva.

5.2. INTERVALO LIVRE DE ALTERAÇÕES HOMEOSTÁTICAS

Quando o crescimento tumoral é único, geralmente o diagnóstico de câncer antecede a detecção de alterações homeostáticas em pacientes com câncer de mama. Nas recorrências detectadas, onde o crescimento é geralmente multifocal, o presente trabalho demonstra que as alterações homeostáticas

antecedem o diagnóstico de recidiva. Esse mesmo fenômeno é observado no tumor experimental de mama, Walker 256, inoculado em ratos. Uma inoculação unifocal subcutânea do tumor induz efeitos homeostáticos detectáveis apenas quando a massa tumoral atinge o tamanho aproximado de 20 a 30 gramas, mas inoculações multifocais simultâneas (duas ou mais) já induzem anorexia no quarto dia, quando a massa de cada tumor é de aproximadamente 0,3 gramas (RETTORI *et al.*, 1995; RETTORI *et al.*, 1996). Esse fato ocorre em consequência da constituição da massa tumoral que é formada quase que exclusivamente de células proliferantes que aumentam rapidamente, enquanto que, nos tumores grandes, a população de células proliferantes é pequena e quase estável. As células que constituem os tumores grandes são, em sua maioria, não proliferantes (G 0), necróticas ou do hospedeiro (BASSUKAS & MAURER-SCHULTZE, 1990; WATSON, 1991; TANNOCK, 1992). Por conseguinte, o começo da perda de peso nas pacientes que participaram deste estudo estaria sinalizando o início de crescimento tumoral metastático, talvez indetectável pelos métodos atuais de diagnóstico.

Portanto, o período que na prática médica atual é definido como “intervalo livre de doença” que é o intervalo de tempo desde o primeiro tratamento e o diagnóstico clínico ou laboratorial de recidiva, inclui um subperíodo onde estariam ocorrendo o desenvolvimento de massas tumorais disseminadas e ainda indetectáveis, porém capazes de induzir alterações homeostáticas tais como a perda de peso. Este subperíodo, que denominamos “intervalo livre de alterações homeostáticas” foi muito variável nas pacientes

estudadas. Para algumas foi de alguns meses, enquanto que para outras chegou até oito anos (item 4.2.7). Durante o intervalo livre de doença, existe sub-período sem crescimento tumoral, no qual as células tumorais permanecem no denominado estado “quiescente ou dormente”. Os mecanismos de quiescência e de eventual reinício da atividade proliferativa infelizmente não são conhecidos atualmente (ISRAEL, 1990; UHR *et al.*, 1991). O único fato que poderíamos acrescentar, é que o reinício da atividade proliferativa deve estar associado a um fenômeno geral do organismo, pois se dependesse somente de eventos vizinhos às células tumorais quiescentes, freqüentemente só cresceria uma massa tumoral e o diagnóstico dessa massa antecederia o aparecimento das alterações homeostáticas. Portanto, a saída da quiescência em pontos multifocais e simultâneos deve responder a algum ou alguns fatores sistêmicos, cujo conhecimento seria de extrema importância para o tratamento destas pacientes. Estudos visando estabelecer o momento do início das alterações homeostáticas na tentativa de identificar os fatores envolvidos no disparo (ou “triggering”) desse crescimento tumoral multifocal estão em curso no Laboratório de Pesquisas Bioquímicas do CAISM, onde o presente trabalho foi parcialmente realizado.

5.3. AVERSÃO ALIMENTAR

Um dos objetivos do presente trabalho foi estudar a associação entre o desenvolvimento de aversão alimentar e o surgimento de recorrência

nas pacientes tratadas por câncer de mama. Os dados observados mostraram que ocorreu uma frequência significativamente maior de aversão nas mulheres que recidivaram comparadas com as que não recidivaram (58% vs. 16%), sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$). A análise mostrou que embora a sensibilidade do parâmetro como indicador de recidiva tenha sido apenas moderada, o valor preditivo negativo foi alto (91%), sugerindo a utilidade do parâmetro como coadjuvante na definição das pacientes com baixo risco de recidiva.

A observação de maior frequência de aversão para café e refrigerantes, carne e derivados seguidas de leite e derivados lácteos, somados ao fato de que algumas pacientes apresentaram aversão a mais de um alimento são concordantes com os resultados de outros autores. (DeWYS & WALTERS, 1975; MATTES *et al.*, 1992; HOLMES, 1993; JACOBSEN *et al.*, 1993). A ação aversiva de alimentos do tipo carne, refrigerantes e café é reconhecida por outros estudiosos e foi atribuída à diminuição do limiar para o sabor amargo (DeWYS & WALTERS, 1975). Pacientes com câncer desenvolvem frequentemente alterações na percepção dos sabores (STROHL, 1983; THEOLOGIDES, 1988). No trabalho citado anteriormente, DeWYS & WALTERS (1975), observaram alteração da percepção dos sabores em 50% de pacientes com câncer e 32% de aversão alimentar em pacientes acometidos por carcinomas metastáticos de diferentes órgãos, incluindo o câncer de mama.

Vários autores têm estudado o problema da aversão alimentar em pacientes com câncer, mas a maioria enfoca apenas o desenvolvimento de aversão alimentar aprendida, condicionada ao tratamento (químico ou radioterápico), que ocorre com alta frequência (56% a 85% em diferentes estudos), e é de curta duração (SMITH & BLUMSACK, 1981; HOLMES, 1992; MATTES *et al.*, 1992; JACOBSEN *et al.*, 1993). A aversão alimentar associada diretamente ao câncer tem sido menos freqüentemente estudada em humanos (DEWYS & WALTERS, 1975), mas os dados confirmam os achados de pesquisas realizadas em animais de laboratório, que estabelecem firme correlação entre o crescimento tumoral e o desenvolvimento da aversão alimentar (BERNSTEIN, 1982; BERNSTEIN, 1986; BERNSTEIN & BORSON, 1986).

De acordo com a informação disponível, o presente estudo foi original no intento de correlacionar o desenvolvimento de aversão alimentar com o processo de recidiva e na metodologia que consistiu de uma avaliação contínua do parâmetro por um período de aproximadamente 10 meses. A alta frequência de aversão alimentar observada nas pacientes que recidivaram (58%), comparada com a frequência de 32%, publicada por DeWYS e WALTERS, pode estar relacionada a essa diferença metodológica ou pode significar uma real diferença na frequência desta alteração nas pacientes com recidiva de câncer de mama, visto que o estudo realizado por esses últimos autores foi de corte vertical e envolveu um grupo heterogêneo de pacientes com vários tipos de câncer. Uma explicação alternativa seria a idade das

pacientes, pois 63% das pacientes que recidivaram no presente trabalho tinham mais de 60 anos, e, segundo HOLMES, mulheres mais idosas têm maior tendência a desenvolver aversão do que mulheres jovens, particularmente em relação ao café (HOLMES, 1993). A confiabilidade do dado ficou preservada pela continuidade do estudo e pela definição de aversão alimentar adotada, segundo a qual não foram consideradas como aversão rejeições (mesmo que absolutas) que não se confirmaram nos retornos subseqüentes.

A identificação de aversão alimentar em humanos é uma tarefa complexa, bem diferente do que ocorre em animais de laboratório. Não existe uma medida objetiva de aversão em humanos. Todos os estudos sobre o tema baseiam-se em informações colhidas das pacientes através de um questionário escrito, muitas vezes enviado por correio, ou, na melhor das alternativas, uma entrevista feita geralmente uma única vez.

Para realização do presente estudo procurou-se um instrumento, já validado por outros autores, que permitisse obter a informação com maior confiabilidade. A consulta à especialista na área, Dra. ILENE BERNSTEIN, que também desconhecia um instrumento validado que fosse capaz de avaliar a aversão alimentar em humanos, motivou-nos à construção de um questionário adaptado aos hábitos alimentares do povo brasileiro (Anexos 2 e 4). Apesar de que a validação sistemática do questionário não estar incluída entre os objetivos do presente trabalho, o grau de consistência nas respostas

sobre aversão alimentar (88%) foi considerada satisfatória. Pesquisas futuras por especialistas na área poderiam levar a uma avaliação mais completa e ao aperfeiçoamento desse instrumento de pesquisa.

5.4. ANEMIA

O acompanhamento dos níveis de Hb e Ht nas mulheres que participaram deste estudo mostrou que para a maioria das pacientes assintomáticas e tratadas de câncer de mama esses parâmetros não parecem ser úteis como indicadores precoces de recidiva. A diminuição da hemoglobina e hematócrito a níveis definidos como diagnóstico de anemia ocorreu numa frequência baixa e sem diferença estatística entre os subgrupos com e sem recidiva; a sensibilidade e especificidade do parâmetro como sinalizadores de recidiva foram, conseqüentemente, muito baixos.

Entretanto, o desenvolvimento de anemia progressiva sem causa aparente poderia ser indicador de recidiva naquelas pacientes que apresentam tal comportamento. Observou-se que entre as mulheres que não recidivaram, a única com anemia progressiva era portadora de hemorragia uterina disfuncional e nas demais a anemia foi temporária ou não progrediu durante o acompanhamento.

É provável que o organismo na tentativa de manter a homeostase acione mecanismos compensatórios, impedindo o aparecimento de sinais

clínicos e laboratoriais de anemia na fase inicial da recidiva. Na verdade, YEU-TSU, já citado anteriormente, estudando 500 mulheres com câncer de mama, comprovou que as pacientes em fase mais avançada da doença tinham concentrações mais baixas de Hb ($\leq 12,5\text{g/dl}$) e que dentro do mesmo estágio clínico as pacientes com hemoglobina $\geq 12,5\text{g/dl}$ tinham melhor prognóstico (YEU-TSU, 1985). De acordo com os objetivos do presente estudo, planejou-se a interrupção do acompanhamento das pacientes a partir da confirmação do diagnóstico de recidiva; portanto, não é possível concluir sobre a prevalência da anemia em fases mais avançadas da doença, nem sobre o valor prognóstico da anemia nas pacientes estudadas. Os resultados sugerem, contudo, que ao contrário do observado em modelos experimentais (RETTORI *et al.*, 1995), queda de hemoglobina ou hematócrito não é um sinal precoce de retomada de crescimento tumoral na maioria das pacientes com câncer de mama.

5.5. IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

Uma vez que a presença de perda de peso e aversão alimentar em pacientes com câncer podem ser indicadores da retomada do crescimento tumoral, propõe-se que a utilização dos mesmos e a sua aplicação às fichas clínicas de seguimento destas pacientes como instrumentos orientadores para a realização de exames complementares mais sofisticados.

Atualmente, após o término do protocolo de tratamento, não se dispõe de um marcador suficientemente fidedigno para o diagnóstico de recidiva. Nesta condição, acaba-se submetendo as mulheres que foram vitimadas pelo câncer de mama à realização periódica de vários exames complementares, numa tentativa de descobrir se existe algum sítio com metástase e ainda sem manifestação clínica. É justamente neste contexto que a perda de peso e a aversão alimentar podem ser úteis. Primeiramente, porque permitiriam selecionar os casos onde estariam indicados exames complementares posteriores e em segundo plano por serem sinais clínicos que podem ser detectados de forma precisa e barata, utilizando a aferição periódica de peso e aplicando-se o questionário referente ao comportamento alimentar, o que poderia ser feito até nas unidades básicas de saúde.

A possibilidade desse tipo de acompanhamento em postos de saúde próximos da residência das pacientes traria benefícios tanto no aspecto médico como no social, sem prejuízo para a sobrevivência ou para a qualidade de vida das pacientes. As pacientes assintomáticas poderiam ser avaliadas com maior frequência nos postos de saúde próximos a seu local de moradia, em programas de saúde da mulher. Seria possível aferir o peso corporal mensalmente, e, naquelas mulheres onde a ocorrência de quedas sucessivas do peso corporal, embora pequenas, estivessem acontecendo, sem outra razão aparente, essas seriam encaminhadas para serviços médicos de referência, a fim de realizar exames complementares para confirmar ou não a existência de recorrência de câncer de mama.

Simultaneamente, essas pacientes poderiam ser avaliadas quanto ao comportamento alimentar com a finalidade de detectar alterações como: redução involuntária do apetite, rejeição para determinados alimentos, aumento do intervalo entre as refeições e, mais especificamente, a presença de aversão alimentar. O questionário usado neste trabalho poderia ser aperfeiçoado para esse fim. A existência de alteração persistente do comportamento alimentar, onde a aversão mostrou correlação com o crescimento tumoral, aliada à presença de perda de peso, podem significar para essas mulheres um sinal de alarme, indicando a necessidade de avaliação por parte de especialistas nas áreas de mastologia e oncologia.

Esse acompanhamento próximo ao local de moradia da paciente contribuiria para minimizar as dificuldades que o comparecimento freqüente ao ambulatório do hospital, para a realização de exames clínicos e laboratoriais, acaba trazendo. O critério comumente empregado na tentativa de detectar o mais precocemente possível os casos de recidiva tem mostrado um carácter arbitrário o que demanda um grande desgaste para a paciente tanto do ponto de vista de tempo como de custo (WINCHESTER *et al.*, 1979). Além disso, os exames complementares de que se dispõe podem dar resultados falsos-negativos para a presença de metástases. A realização desses exames, ainda que necessários, para muitas pacientes têm um aspecto negativo, levando a expectativa de possível resultado desfavorável, o que, para mulheres que já sofreram o trauma de ter uma das mamas amputadas, é vivenciar um novo pesadelo.

A busca por uma identificação precoce de recidiva em pacientes oncológicos tem motivado inúmeros centros de pesquisa à realização de exames subsidiários de elevada complexidade e custo na tentativa de utilizar o meio mais adequado para a confirmação diagnóstica de possível metástase e, portanto, a instituição do tratamento para cada caso. Infelizmente, não existe uma triagem na execução desses exames e boa parcela das pacientes que comparecem ao hospital de referência são assintomáticas. Nessa condição, impõe-se uma anamnese mais minuciosa seguida de exame clínico criterioso que indicará a execução de exames complementares para a confirmação diagnóstica. Infelizmente, o que se observa hoje é a superlotação nos serviços oncológicos, onde o médico, sobrecarregado pelo fluxo cada vez maior de pacientes assintomáticas, solicita vários exames laboratoriais sem que haja uma correlação clínica com o estado físico. Isso contribui para uma qualidade prejudicada no seguimento desse tipo de paciente e dificulta a admissão de casos novos.

Essa situação deficiente, mesmo em serviços de saúde universitários, motivou esta pesquisa onde se destacaram os parâmetros perda de peso e aversão alimentar como instrumentos úteis na seleção de pacientes que deveriam ser submetidas a exame clínico mais detalhado e, conseqüentemente, a exames laboratoriais que viessem a confirmar ou não a suspeita de recorrência em câncer de mama.

5.6. PERSPECTIVAS FUTURAS

Como a presença de perda de peso e aversão alimentar nas pacientes com câncer de mama parecem estar interligados, isto permite supor que os dois fatores devem ter a mesma causa.

A hipótese considerada mais provável é a produção de substâncias por parte das células tumorais que alterariam o metabolismo de nutrientes e atuariam sobre o sistema nervoso central, particularmente na área postrema onde estão localizados os centros da fome e da saciedade. Atualmente, há o consenso de que isso aconteceria por ação de fatores secretados pelas próprias células tumorais ou em resposta a elas e que se encontrariam no sangue em concentrações muito diminutas para serem identificadas pelos métodos usuais, porém suficientes para produzir efeitos devastadores na homeostase (BERNSTEIN, 1986; THEOLOGIDES, 1986; LOWRY, 1991; RETTORI *et al.* 1995). Pesquisas posteriores devem ser realizadas na tentativa de identificar a presença destes fatores no sangue de pacientes que desenvolveram perda de peso com diminuição do apetite e aversão alimentar. A confirmação dessa hipótese poderia evidenciar um marcador tumoral muito mais sensível e confiável para o acompanhamento das pacientes que tiveram câncer de mama, do que os disponíveis na atualidade.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1.1.** Perda de peso de grau variável antecedeu o diagnóstico de recidiva em 95% das pacientes tratadas de câncer de mama, estádios IIB com axila positiva e III, podendo ser um sinalizador precoce da retomada do crescimento tumoral.
- 6.1.2.** Os limites de segurança para as variações de peso não associadas a recidiva para esta população seriam: a) $\pm 2,9\%$ em relação ao peso médio da paciente, b) $\pm 3,2\%$ em relação a uma aferição confiável realizada com dois meses de antecedência e c) $\pm 4,9\%$ em relação a uma aferição confiável realizada seis meses antes. Variações que ultrapassem estes limites justificariam a suspeita de recidiva.
- 6.1.3.** Um limite de segurança muito mais sensível e confiável resultaria da análise da curva de peso da própria paciente; alterações maiores do que as observadas previamente na própria paciente seriam o melhor sinal de alarme, ainda que fossem bem menores que a dos limites grupais propostos.

- 6.1.4.** Alterações maiores que os limites propostos sem causa clínica aparente serviriam como instrumento selecionador de pacientes que deveriam ser acompanhadas mais rigorosamente e submetidas a exames mais sofisticados com a finalidade de detectar recidiva.
- 6.2.** O desenvolvimento de aversão alimentar antecedendo o diagnóstico de recidiva de câncer de mama ocorreu com frequência moderada na população estudada, podendo ser de ajuda adicional na definição de pacientes que necessitariam de acompanhamento mais rigoroso.
- 6.3.** O desenvolvimento de anemia não se mostrou de utilidade como sinalizador precoce de recidiva na maioria das pacientes.

SUMMARY

7. SUMMARY

The objective of this study was to evaluate if clinical manifestations of underlying tumors associated with homeostatic alterations could be useful as an early signal of breast cancer recurrence. Samples of 118 women in the disease-free interval after treatment for breast cancer, stage II B with positive axillary lymphnodes, and stage III, were studied. Body weight, food aversion development, hemoglobin and hematocrit levels were evaluated for about 60 days during 9.7 ± 0.3 months. There was no significant weight change in non-recurrent patients ($\# = 99$), while in the group with recurrence ($\# = 19$), the weight rapidly increased in one patient, and decreased significantly in the other 18 patients ($p < 0.005$). The weight changes preceded the diagnosis of recurrence by 6.6 ± 2.6 months. The percentage of weight change in the non-recurrent patients suggested the following confidence intervals (one tail, 95% confidence), beyond which recurrence would be suspected: a) $\pm 2.9\%$ in relation to the average weight of the patients; b) $\pm 3.2\%$ in relation to a measurement performed 2 months earlier, and c) $\pm 4.9\%$ in relation to a measurement performed 6 months earlier, since all measurements were

reliable. More sensitive and reliable confidence limits would result from the analysis of weight in each patient records. The food aversion showed a moderate sensibility for recurrence prediction, while the decrease in Hemoglobin and Hematocrit levels did not result useful for early recurrence detection in the studied population. It was concluded that the weight changes beyond the presently proposed limits and the food aversion development can be utilized to select certain patients who should then be submitted to more sophisticated exams.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASCO. SPECIAL ARTICLE - Recommended breast cancer surveillance guidelines. **J. Clin. Oncol.**, 15:2149-56, 1997.

ATTIYEH, F.F.; JENSEN, M.; HUVOS, A.G.; FRACCHIA, A. - Axillary micrometastasis and macrometastases in carcinoma of the breast. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 144:839-42, 1977.

BARAK, M.; STEINER, M.; FINKEL, B.; ABRAHAMSON, J.; ANTAL, S.; GRUENER, N. - CA 15.3, TPA and MCA as markers for breast cancer. **Eur. J. Cancer**, 26:577-80, 1990.

BARROS, A.C.S.D.; FRY JR., W.; NAZÁRIO, A.C.P.; SANTOS, M.O.; SATO, M.K. - Experience with CA 15.3 as a tumor marker in breast cancer. **Eur. J. Surg. Oncol.**, 20:130-3, 1994.

BARROS, A.C.S.D.; MOTA, E.V.; MELO, N.R.; PINOTTI, J.A. - O papel do CA 15.3 como marcador tumoral no câncer de mama. **Femina**, 23:523-7, 1995.

- BASSUKAS, I.D. & MAURER-SCHULTZE, B. - Growth of metastases of the mouse adenocarcinoma EO 771: an allometric relationship between growth of the primary tumor and their metastasis. **Clin. Expl. Metastasis**, **8**:329-43, 1990.
- BERNSTEIN, I.L. & SIGMUNDI, R. A. - Tumor anorexia: A learned food aversion?. **Science**, **209**:416-8, 1980.
- BERNSTEIN, I.L. - Physiological and psychological mechanism of cancer anorexia. **Cancer Res.**, **42(suppl)**:715-20, 1982.
- BERNSTEIN, I. L. & FENNER, D. P. - Learned food aversion:Heterogeneity of animal models of tumor-induced anorexia. **J. Inta. Res.**, **4**:79-86, 1983.
- BERNSTEIN, I.L. - Etiology of anorexia in cancer. **Cancer**, **58**:1881-6, 1986.
- BERNSTEIN, I. L. & BORSON, S. - Learned food aversion: A component of anorexia syndromes. **Psychol. Rev.**, **93**:462-72, 1986.
- BERNSTEIN, I.L. - Learned food aversion as a factor in the nutritional management of cancer patients. **Nutrition**, **5**:116-8, 1989.
- BERNSTEIN, I.L. - Personal communication 1995 [Letter].
- BLACKBURN, G.L.; BISTRAN, B.R.; MAINI, B.S.; SCHLAMM, H.T.; SMITH, M.F. - Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. **J. Parent. Ent. Nutr.**, **1**:11-22, 1977.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação dos Programas de Controle de Câncer/ Pro-ONCO. **Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 1996**. Rio de Janeiro, 1996.

COSTA,G. - Cachexia the metabolic component of neoplastic disease. **Cancer Res.**, **37**:2327-35, 1977.

DAINIAK, N.; KULKARNI, V.; HOWARD, D.; KALMANTI, M.; DEWEY,M.C.; HOFFMAN, R. - Mechanisms of abnormal erythropoiesis in malignancy. **Cancer**, **51**:1101-6. 1983.

DeWYS, W.D. & WALTERS, K - Abnormalities of taste sensation in cancer patients. - **Cancer**, **36**:1888-96, 1975.

DeWYS, W.D.; BEGG, C.; LAVIN, P.T.; BAND, P.R.; BENETT, J. M.; BERTINO, J. R.; COHEN, M.H.; DOUGLAS JR, H.O.; ENGSTROM, P.F.; EZIDINLI, E.Z.; HORTON, J.; JOHNSON, G.J.; MOERTEL, C.G.; OKEN, M.M.; PERLIA, C.; ROSENBAUM, C.; SILVESTEIN, M.N.; SHEEK, R.T.; SPONZO, R.W.; TORMEY, D. C. - Prognostic effect of weight loss to chemotherapy in cancer patients. **Am. J. Med.**, **69**:491-7, 1980.

DeWYS, W.D.; COSTA,G.; HENKIN, R. - Clinical parameters related to anorexia. **Cancer Treat. Rep.**, **65(suppl 5)**:49-59, 1981.

DeWYS, W.D.; BEGG, C.; BAND, P.; TORMEY, D.; - The impact of malnutrition on treatment results in breast cancer. **Cancer Treat. Rep.**, **65 (suppl. 5)**: 87-91, 1981.

EWERTZ, M.; GILLANDERS, S.; MEYER, L.; ZEDELER, K. - Survival of breast cancer patients in relation to factors which affect the risk of developing breast cancer. **Int. J. Cancer**, **49**:526-30, 1991.

FEIN, R.; KELSEN, D. P.; GELLER, N.; BAINS, M.; McCORMACK, P.; BRENNAN, M.F. - Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. Prognostic factors and results of therapy. **Cancer**, **56**:2512-8, 1985.

FENOGLIO-PREISER, C.M.; - Selection of appropriate celular and molecular biologic diagnostic tests in the evaluation of cancer. **Cancer**, **69 (suppl 8)**: 1607-32, 1992.

FERREIRA, M.L.S.M. - Assistência à mulher com câncer de mama - Análise dos periódicos nacionais. **Femina**, **23**:33-8, 1995.

FISHER, B. & FISHER, E.R. - Barrier function of lymphnode to tumor cells and erythrocytes. **Cancer**, **20**: 1907-13, 1967.

FISHER, B.; SAFFER, E.A.; FISHER, E.R. - Studies concerning the regional lymphnode in cancer.III. Response of lymphnode cells from breast and colon cancer patients to PHA stimulation. **Cancer**, **30**:1202-15, 1972.

FISHER, B. - Surgery of primary breast cancer. In: McGUIRE, W.L.(ed) - Breast Cancer 1. Advances in research and treatment. Current approaches to therapy. New York. Churchill Livingstone. 1977. p.1-42.

- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. - Diagnósticos. In: FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. - **Epidemiologia clínica: bases científicas da conduta médica**. 2ed., Porto Alegre, Artes Médicas, 1991. p.68-91.
- GARLAND, T.; GRABER, S.E.; STEIN, R.S. - Lymphoma presenting as anasarca. **South. Med. J.**, **74**:1157-8, 1981.
- GOLDSTEIN, A. - Enumeration data. In: GOLDESTINE, A. - **Biostatistics: an introductory text**. 7ed., New York, MacMillan Company, 1969. p93-128.
- GIORDANO, M.G.; FARIA JR, H.F.; COSTA, O.T. - Hormônios e câncer de mama. **Femina**, **22**: 533-41, 1994.
- HEYMSFIELD, S.B. & McMANUS, C.B. - Tissue components of weight loss in cancer patients. A new method of study and preliminary observations **Cancer**, **55**:238-49, 1985.
- HOLMES, S. - Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. **Supp. Care Cancer**, **1**:326-30, 1993.
- ISRAEL, L. - Accelerated genetic destabilization and dormancy: two distinct causes of resistance in metastatic cells; clinical magnitude, therapeutic approaches. **Clin. Expl. Metastasis**, **8**:1-11, 1990.
- JACOBSEN, P.B; BOVBJERG, D.; SCHWARTZ, M.D.; ANDRYKOWSKI, M.A.; FUTTERMAN, A.D.; GILEWSKI, T.; NORTON, L.; REDD, W.H. - Formation of food aversions in cancer patients receiving repeated infusions of chemotherapy. **Behav. Res. Ther.**, **31**:739-48, 1993.

KISH, L. - **Muestreo de encuestas**. Editora Trillas, Mexico, 1972.

LANZOTTI, V.J.; THOMAS, D.R.; BOYLE, L.E.; SMITH, P.L. GEHAN, E.A.;
SAMUELS, M.L. - Survival with inoperable cancer. An integration of
prognostic variables based on simple clinical criteria. **Cancer**, **39**: 303-
13, 1977.

LOWRY, S.F. - Cancer cachexia revisited: old problems and new perspectives.
Eur. J. Cancer, **27**:1-3, 1991.

LUDWIG, H. - Women and Cancer. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **46**:195-202,
1994.

MATTES, R.D.; CURRAN JR., W.J.; ALAVI, J.; POWLIS, W.; WHITTINGTON,
R. - Clinical implications of learned food aversions in patients with cancer
treated with chemotherapy or radiation therapy. **Cancer**, **70**:192-200,
1992.

McNEIL, B.J.; PACE, P.D.; GRAY, E.B.; ADELSTEIN, S.J.; WILSON, R.E. -
Preoperative and follow-up bone scans in patients with primary carcinoma
of the breast. **Surg. Gynecol. Obstet.**, **147**:745-8, 1978.

MENDONÇA, G.A.S. - Câncer no Brasil. Um risco crescente. **Rev. Bras.**
Cancerol., **38**:167-76, 1992.

MOLITERNO, A.R. & SPIVAK, J.L. - Anemia of cancer. **Hematol. Oncol. Clin.**
North Am., **10**:345-63, 1996.

- MONTEGOMERY, C. & PACK, E.A. - **Introduction to linea regression analysis**. 2ed., John Wicie. Sonst. 1992. p69.
- O'CONNELL, M.J.; WAHNER, H.W.; AHMANN, D.L.; EDIS, A.J.; SILVERS, A. - Value of preoperative radionuclide bone scan in suspected primary breast carcinoma. **Mayo. Clin. Proc.**, **53**:221-6, 1978.
- OVESEN, L.; HANNIBAL, J.; MORTENSEN, E.L. - The interrelationship of weight loss, dietary intake, and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast and ovary. **Nutr. Cancer**, **19**:159-67, 1993.
- PANDYA, K.J.; McFADDEN, E.T.; KALISH, L.A.; TORMEY, D.C.; TAYLOR, D.C.; TAYLOR, S.G IV.; FALKSON, G. - A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Eastern Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. **Cancer**, **55**:202-5, 1985.
- PAVELIC, Z.P.; PAVELIC, L.; LOWER, E.E.; GAPANY, M.; GAPANY, S.; BARKER, E.A. - c-myc, c-erbB-2, and Ki-67 Expression in normal breast tissue and noninvasive breast carcinoma. **Cancer Res.**, **52**:2597-602, 1992.
- PEDRAZZINI, A; GELBER, R.; ISLEY, M.; CASTIGLIONE, M.; GOLDBIRSCH, A. - First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. **J. Clin. Oncol.**, **4**:389-94, 1986.
- PEDERSEN, H.; HANSEN, H.S.; CEDERQUIST, C.; LOBER, J. - The prognostic significance of weight loss and its integration in stage-grouping of oesophageal cancer. **Acta. Chir. Scand**, **148**:363-6, 1982.

- RECHCIGL, M.; GRANTHAM, F.; GREENFIELD, R.E. - Studies of the cachexia of tumor bearing animals I. Body weight changes, carcass composition and metabolic studies. **Cancer Res.**, **21**:238-50, 1961.
- REED, W.R.; HUSSEY, D.H.; DeGOWIN, R.L. - Implications of the anemia of chronic disorders in patients anticipating radiotherapy. **Am. J. Med. Sci.**, **308**:9-15, 1994.
- REMINGTON, R.D. & SCHORK, M.A. - **Statistics with applications to the biologic and health sciences**. 2ed., New Jersey, Prendice Hall Inc., 1985.415p.
- RETTORI, O.; VIEIRA-MATOS, A.N.; TAHIN, Q.S. - Variability and discontinuity of pathognomonic systemic effect caused by Walker 256 tumor progression in rats. **Tumori**, **81**:370-7, 1995.
- RETTORI, O.; VIEIRA-MATOS, A.N.; GONTIJO, J.A.R. - Reduced renal sodium excretion in Walker-256 tumor-bearing rats. **APPTLA**, **46**:111-8, 1996.
- RUIZ, C.A.; HEGG, R.; ALVARENGA, M.; TEIXEIRA, L.C.; BARROS, A.C.S.D.; PINOTTI, J. A. - O valor prognóstico da invasão vascular linfática peritumoral em pacientes com câncer de mama sem comprometimento linfonodal axilar. **Rev. Bras. Mastol.**, **6**:7-14, 1996.
- RUTGERS, E.J.T.H.; VAN SLOOTEN, E.A.; KLUCK, H.M. - Follow-up after treatment of primary breast cancer. **Br. J. Surg.**, **76**: 187-90, 1989.

- SCANLON, V.F.; OVIEDO, M.A.; CUNNINGHAM, M.P.; CAPRINI, J.A.;
KHANDEKAR, J.D.; COHEN, E.; ROBINSON, B.; STEIN, E. - Preoperative
and follow-up procedures on patients with breast cancer. **Cancer**, **46**:
977-9, 1980.
- SCHAPIRA, V.D. & URBAN, N. - A minimalist policy for breast cancer
surveillance. **JAMA**, **265**: 380-2, 1991.
- SCHEIN, P.S.; KISNER, D.; HALLER, D.; BLECHER, M.; HAMOSH, M.-
Cachexia of malignancy. Potential role of insulin in nutritional
management. **Cancer**, **43**:2070-6, 1979.
- SOUEN, J. - Detecção precoce do câncer de mama. Experiência pessoal. **Rev.**
Bras. Ginecol. Obstet., **17**:333-9, 1995.
- SOUSA, M.H. & SCHNEIDER, S.A.V. - Testes estatísticos. Centro de
Pesquisas das doenças materno-infantis de Campinas (CEMICAMP) 1993.
- SMITH, J.C. & BLUMSACK, J. - Learned taste aversion as a factor in cancer
therapy. **Cancer Treat. Rep.**, **65(suppl 5)**:37-47, 1981.
- STROHL, R.A. - Nursing management of the patient with cancer experiencing
taste changes. **Cancer Nurs.**, **6**:353-9, 1983.
- TANNOCK, I.F. - Cell proliferation. In: TANNOCK, I.F. - **The basic science of
oncology**. 2ed., Toronto, McGraw Hill Inc., 1992. p.154-77.

THE GIVIO INVESTIGATORS - Impacto do teste de acompanhamento sobre a sobrevida e a qualidade de vida relacionada com a saúde em pacientes com câncer de mama - Um estudo controlado aleatório multicentrico.

JAMA-GO, 265:1321-30, 1995.

THEOLOGIDES, A.T. - Anorexins, asthenins and cachectins in cancer. **Am. J. Med.**, 81:696-8, 1986.

TORRES, J.C.C., SANTOS, C.C., KALAFI, A., MARINHO, L.A.B - Value of follow-up in breast cancer. In: II CONVENÇÃO LATINO-AMERICANA DA ESO, 12, São Paulo, 1997. Anais. São Paulo, 1997.

TUBIANA, M.; ATTIE, E.; FLAMANT, R.; GERARE-MARCHANT, R.; HAYAT, M. - Prognostic factors in 454 cases of Hodgkin's disease. **Cancer Res.**, 31:1801-10, 1971.

TURCO, M.R.D.; PALLI, D.; CARIDDI, A.; CIATTO, S.; PACINI, P.; DISTANTE, V. - Acompanhamento diagnóstico intensivo após tratamento de câncer de mama primário - Um estudo randômico. **JAMA-GO**, 2:1273-80, 1994.

UHR, J.W.; TUCKER, T.; MAY, R.D.; SIU, H.; VITETTA, E.S. - Cancer dormancy: studies of the murine SCL1 lymphoma. **Cancer Res.**, 51(suppl. 18): 5045-53, 1991.

VIEIRA-MATOS, A.N.; LORAND-METZE, I.; REIS, M.A.; RETTORI, O. - Anemia of cancer-sequential studies in Walker 256 tumor bearing rats. Resumos da X Reunião Anual da FESBE, 1995.

WARREN, S. - The imediate causes of death in cancer. **Am. J. Med. Sci.**, **184**: 610-5, 1932.

WATTSON, J.V. - Tumor growth dynamics. **Br. Med. Bull.**, **47**:47-63, 1991.

WINCHESTER, D. P.; SENER, S.F.; KANDERKAR, J. D.; OVIEDO M.A.;
CUNNINGHAM, P.M.; CAPRINI, J.A.; BURKETT, F.E.; SCANLON, E.F -
Symptomatology as an indicator of recurrent or metastatic breast cancer.
Cancer, **45**:956-60, 1979.

YEU-TSU, N.L. - Biochemical and hematological test in patients with breast carcinoma: Correlations with extent of disease, sites of relapse, and prognosis. **J. Surg. Oncol.**, **29**:242-8, 1985.

BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/
PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

ANEXOS

10.ANEXOS

Número do estudo

□□□□□

ANEXO 1

Ficha de avaliação clínica admissional ao estudo

Paciente:

Idade: Reg:

Data da Cirurgia:

Tipo:

Término da Qt:

Término da RT

Estadiamento cirúrgico:

Data __/__/__

Seção 1: Anamnese

1.1 - Atualmente como a senhora se sente?

| 1 | Capaz de trabalhar normalmente

| 2 | Capaz de realizar apenas trabalhos leves

| 3 | Capaz de cuidar de si mesma, mas não de trabalhar

| 4 | Acamada a maior parte do tempo, mal cuida de si mesma

1.2 Tem apresentado desde a última consulta alguma das queixas abaixo:

1.2a Dor? | 1 | sim | 2 | não

1.2b Falta de ar? | 1 | sim | 2 | não

1.2c Tristeza? | 1 | sim | 2 | não

1.2d Ansiedade? | 1 | sim | 2 | não

1.2e Falta de apetite? | 1 | sim | 2 | não

1.2f Perda de peso? | 1 | sim | 2 | não

1.2g Fraqueza? | 1 | sim | 2 | não

Seção 2: Exame físico

2.1 P.A. ____/____

2.2 Peso ____

2.3 Hemoglobina ____

2.4 Hematócrito ____

2.5. Ascite? | 1 | sim | 2 | não

2.6 Murmúrio vesicular preservado? | 1 | sim | 2 | não

2.7 Icterícia? | 1 | sim | 2 | não

2.8 Edema? | 1 | sim | 2 | não

2.9 Tumoração loco-regional? | 1 | sim | 2 | não

2.10 Outros sinais de recidiva? | 1 | sim | 2 | não

Passe a 2.11

2.11 Qual ou Quais? _____

ANEXO 2

Questionário admissional sobre comportamento alimentar

Paciente

Idade: Reg:

Seção 1 - Check list

1 - A senhora está usando algum medicamento para engordar?

| 1 | sim

| 2 | não

Passe a 2

1.1 - Qual? _____

2 - A senhora está usando algum medicamento para emagrecer?

| 1 | sim

| 2 | não

Passe a 3

2.1 Qual? _____

3. A senhora está fazendo alguma dieta para engordar?

| 1 | sim

| 2 | não

4. A senhora está fazendo alguma dieta para emagrecer?

| 1 | sim

| 2 | não

Seção 2 - Avaliação alimentar

1- Como a senhora esta comendo?

| 1 | bem

| 2 | regular

| 3 | mal

Passe a 1a

Passe a 1b

1a. Por quê? _____

1.b Por quê? _____

2 - Como está a sua vontade de comer?

| 1 | aumentada

| 2 | normal

| 3 | diminuída

| 4 | muito diminuída

3 - Que refeições a senhora faz atualmente?

3.1 café da manhã?

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.2 lanche da manhã

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.3 almoço

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.4 lanche da tarde

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.5 jantar

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.6 lanche da noite

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

4- Antes da doença quantas vezes comia por dia?

| 1 | igual

| 2 | mais vezes

| 3 | menos vezes

| 4 | não sabe

5 - Antes da doença a quantidade de comida que comia de cada vez era?

| 1 | igual

| 2 | maior

| 3 | menor

| 4 | não sabe

6 - De quais alimentos a senhora gosta?

6.1 Leite	1 sim	2 não
6.2 Carne de vaca	1 sim	2 não
6.3 Carne de porco	1 sim	2 não
6.4 Carne de frango	1 sim	2 não
6.5 Carne de peixe	1 sim	2 não
6.6 Salsicha	1 sim	2 não
6.7 Mortadela	1 sim	2 não
6.8 Ovo-gema	1 sim	2 não
6.9 Ovo-clara	1 sim	2 não
6.10 Feijão	1 sim	2 não
6.11 Verduras cruas	1 sim	2 não
6.12 Verduras cozidas	1 sim	2 não
6.13 Frutas	1 sim	2 não
6.14 Arroz	1 sim	2 não
6.15 Macarrão	1 sim	2 não
6.16 Batata	1 sim	2 não
6.17 Pão	1 sim	2 não
6.18 Bolachas	1 sim	2 não
6.19 Margarina	1 sim	2 não
6.20 Manteiga	1 sim	2 não
6.21 Maionese	1 sim	2 não
6.22 Frituras	1 sim	2 não
6.23 Mel	1 sim	2 não
6.24 Doces	1 sim	2 não
6.25 Bebida alcoólica	1 sim	2 não
6.26 Café	1 sim	2 não
6.27 Chá	1 sim	2 não
6.28 Água	1 sim	2 não

6.29 Qual a quantidade de sal na comida?

| 1 | mais sal | 2 | normal | 3 | menos sal

6.30 Queijo | 1 | sim | 2 | não

6.31 Requeijão | 1 | sim | 2 | não

6.32 Iogurte | 1 | sim | 2 | não

7 - Há algum alimento que a senhora gostava muito antes da doença e agora não tolera?

| 1 | sim | 2 | não

Passe a 7a.

7a - Qual? _____

8 - Há alguma bebida que a senhora gostava muito antes da doença e agora rejeita?

| 1 | sim | 2 | não

Passe a 8a.

8a. Qual? _____

9 - A senhora continua rejeitando este alimento?

| 1 | sim | 2 | não

10 - A senhora continua rejeitando esta bebida?

| 1 | sim | 2 | não

11- Antes de adoecer a senhora já tinha rejeitado assim algum tipo de alimento?

| 1 | sim

| 2 | não

Passe a 11a.

11a. Qual ou Quais _____

12 - Continuou sem aceitar o alimento por muito tempo?

| 1 | sim

| 2 | não

Número do estudo

--	--	--	--	--

ANEXO 3

Ficha de seguimento clínico

Paciente

Idade: Reg:

Data ____/____/____

Seção 1 - Anamnese

1.1 Tem apresentado desde a última visita ao CAISM algumas das queixas abaixo:

- | | | |
|---------------------|---------|---------|
| 1.1a - Dor? | 1 sim | 2 não |
| 1.1b - Falta de ar? | 1 sim | 2 não |
| 1.1c - Tristeza? | 1 sim | 2 não |
| 1.1d - Ansiedade? | 1 sim | 2 não |

1.2 Atualmente como a senhora se sente?

1.2a Capaz de trabalhar normalmente?

1 sim	2 não
---------	---------

1.2b Capaz de realizar apenas trabalhos leves?

| 1 | sim

| 2 | não

1.2c Capaz de cuidar de si mesma, mas não de trabalhar?

| 1 | sim

| 2 | não

1.2d Sem condições de cuidar de si mesma, acamada a maior parte do tempo?

| 1 | sim

| 2 | não

Seção 2 - Exame Físico

2.1 Peso _____ 2.2 P.A. ____ / ____ 2.3 Hb _____ 2.4 Ht _____

2.5 Edema?

| 1 | sim

| 2 | não

2.6 Ascite?

| 1 | sim

| 2 | não

2.7 Tumoração

loco-regional

| 1 | sim

| 2 | não

2.8 Outros sinais

de recidiva

| 1 | sim

| 2 | não

Passe a 2.7a

2.7a Onde? _____

ANEXO 4

Questionário Alimentar de Seguimento

1 - Como a senhora esta comendo?

| 1 | bem

| 2 | regular

| 3 | mal

Passe a 1a

Passe a 1b

1a. Por quê? _____

1b. Por quê? _____

2- Como está a sua vontade de comer?

| 1 | aumentada

| 2 | normal

| 3 | pouca

| 4 | muito pouca

Que refeições a senhora está fazendo atualmente?

3.1 Café da manhã

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.2 Lanche da manhã

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.3 Almoço

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.4 Lanche da tarde

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.5 Jantar

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

3.6 Lanche da noite

| 1 | nunca

| 2 | sempre

| 3 | às vezes

4- Desde a última visita como está comendo?

| 1 | com mais frequência

| 2 | em intervalos maiores

| 3 | igual

5 - Desde a última visita a quantidade de comida em cada refeição é:

| 1 | maior

| 2 | menor

| 3 | igual

6 - De quais alimentos a senhora gosta?

6.1 Leite	1 sim	2 não
6.2 Carne de vaca	1 sim	2 não
6.3 Carne de porco	1 sim	2 não
6.4 Carne de frango	1 sim	2 não
6.5 Carne de Peixe	1 sim	2 não
6.6 Salsicha	1 sim	2 não
6.7 Mortadela	1 sim	2 não
6.8 Ovo-gema	1 sim	2 não
6.9 Ovo-clara	1 sim	2 não
6.10 Feijão	1 sim	2 não
6.11 Verduras cruas	1 sim	2 não
6.12 Verduras cozidas	1 sim	2 não
6.13 Frutas	1 sim	2 não
6.14 Arroz	1 sim	2 não
6.15 Macarrão	1 sim	2 não
6.16 Batata	1 sim	2 não
6.17 Pão	1 sim	2 não
6.18 Bolachas	1 sim	2 não
6.19 Margarina	1 sim	2 não
6.20 Manteiga	1 sim	2 não
6.21 Maionese	1 sim	2 não
6.22 Frituras	1 sim	2 não
6.23 Mel	1 sim	2 não
6.24 Doces	1 sim	2 não
6.25 Bebida alcoólica	1 sim	2 não
6.26 Café	1 sim	2 não
6.27 Chá	1 sim	2 não
6.28 Água	1 sim	2 não

6.29 Quantidade

de sal na comida

| 1 | mais sal

| 2 | normal

| 3 | menos

7 - Há algum alimento ou bebida que a senhora gostava antes, na última visita e agora a senhora está rejeitando?

| 1 | sim

| 2 | não

Passe a 7a.

7a. Qual ou Quais? _____

ANEXO 5

Cálculo da probabilidade da paciente # 87 pertencer ao subgrupo com ou sem recidiva

Calcularam-se os desvios relativos entre a perda de peso de 16,3% em 4 meses apresentada pela paciente e as variações do peso corporal de 0,0% com um DP de 3,0%, nas pacientes sem recidiva, e de -1,4% com DP de 2,7%, nas pacientes com recidiva:

a) comparação com o subgrupo sem recidiva

$$(16,3 - 0,0) / 3,0 = 5,4$$

b) comparação com o subgrupo com recidiva

$$[16,3 - (-1,4)] / 2,7 = 6,6$$

Após consulta na área da curva de distribuição normal, esses desvios relativos resultam nas probabilidades de $1,2 \times 10^{-7}$ e $5,0 \times 10^{-10}$ de que esta paciente pertença ao subgrupo com recidiva ou sem recidiva respectivamente.

ANEXO 6

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____
abaixo assinada, aceito participar do estudo sobre câncer de mama. Fui informada pelo pesquisador de que para participar deste estudo, serei submetida ao exame médico, responderei a um questionário sobre a minha alimentação e terei que doar 2,5 ml do meu sangue para posterior análise. Fui informada também pelo pesquisador de que essas etapas serão realizadas no Ambulatório do CAISM a cada 60 dias pelo próprio pesquisador, e de que o material utilizado para a retirada da amostra de sangue será totalmente descartável. Fui informada, pelo pesquisador ainda, de que os resultados desse estudo poderão ajudar outras mulheres no futuro durante o tratamento de câncer de mama e que provavelmente não terão aplicação imediata para meu caso.

Aceito participar deste estudo, sabendo que poderei desistir a qualquer momento e que se tomar tal decisão meu tratamento não sofrerá nenhum prejuízo.

Campinas _____/_____/_____

Assinatura da Paciente

Endereço : _____

Nome do Pesquisador: _____

Endereço: _____