

RELAÇÃO DOS HÁBITOS ALIMENTARES COM A FRAGILIDADE DE MEMBRANA ERITROCITÁRIA EM SOBREVIVENTES DE CÂNCER DE MAMA

RELATIONSHIP BETWEEN EATING HABITS AND ERYTHROCYTE MEMBRANE FRAGILITY IN BREAST CANCER SURVIVORS

Marco Aurélio Ferreira de Jesus Leite¹

Lucas Moreira Cunha¹

Wener Barbosa-Resende¹

Mario da Silva Garrote Filho¹

Nilson Penha-Silva^{1*}

RESUMO: O câncer está entre as principais causas de morte no mundo, sendo o câncer de mama (BC) o mais letal entre as mulheres. Alterações nas condições nutricionais, comum em sobreviventes de BC, podem promover alterações nos parâmetros fisiológicos, bioquímicos e hematológicos capazes de prejudicar a integridade de membranas biológicas. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi correlacionar o perfil de ingestão alimentar com aspectos clínicos, antropométricos, bioquímicos, hematológicos e de estabilidade de membrana eritrocitária em sobreviventes de BC durante hormonioterapia. **Métodos:** Vinte e seis mulheres, em recuperação do BC, foram submetidas a avaliação antropométrica e de composição corporal utilizando bioimpedância tetrapolar. Foram aplicados três recordatórios alimentares de 24 horas. Após 12 horas em jejum, foram coletados 4mL de sangue para análises do perfil lipídico, hematológico e glicêmico. A estabilidade osmótica da membrana dos eritrócitos foi analisada por regressão não linear da dependência da absorvância da hemoglobina, liberada com hemólise, em função da concentração de sal, e foi representada pelo inverso da concentração de sal no meio da curva ($1/H_{50}$) e pela variação da concentração de sal, que promove a lise (dX). A distribuição dos dados na curva gaussiana foi verificada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Os dados que apresentaram distribuição paramétrica foram correlacionados por teste de *Pearson*. Para dados não-paramétricos, teste de *Spearman*. **Resultados:** Foi observado que o colesterol total se apresentou em concentração superiores aos valores de referência. Ainda, o consumo de fibras na dieta apresentou correlação inversa com colesterol total ($r=-0.53$), TGL ($r=-0.48$), LDL-c ($r=-0.54$), VLDL-c ($r=-0.48$) e glicemia de jejum ($\rho=-0.64$) e correlação positiva com HDL-c ($\rho=0.5$). Também houve correlação direta entre RDW-CV e o percentual de gordura corporal ($\rho=0.45$) e inversa com o percentual de massa magra ($\rho=-0.45$). O LDL-c apresentou correlação forte direta com RDW-SD ($r=0.8$) e MPV ($r=0.7$) e inversa com MCV ($r=-0.4$), enquanto HDL-c se comportou de maneira contrária ao LDL-c em relação às mesmas variáveis. Em relação a estabilidade de membrana, houve correlação positiva entre Δm_{λ} com RBC, Hb, Ht e RDW-SD ($r=0.5$), enquanto o Δm_{λ} se correlacionou inversamente com a glicose de jejum ($r=-0.5$). **Conclusão:** Conclui-se que o padrão alimentar de sobreviventes ao BC apresenta correlações com indicadores de saúde, destacando o papel fundamental do controle da ingestão de nutrientes sobre a qualidade de vida desta população.

Palavras-chave: Comportamento alimentar; Neoplasias mamárias; Eritrócitos; Membrana; Fragilidade Osmótica.

¹Biophysicochemistry Laboratory, Institute of Biotechnology, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil.

*Corresponding author: nspenha@gmail.com

ABSTRACT: Cancer is among the leading causes of death worldwide, with breast cancer (BC) being the most lethal among women. Changes in nutritional conditions, common in BC survivors, can promote changes in physiological, biochemical and hematological parameters capable of impairing the integrity of biological membranes. Objective: The objective of this study was to correlate the food intake profile with clinical, anthropometric, biochemical, hematological and erythrocyte membrane stability aspects in BC survivors during hormone therapy. **Methods:** Twenty-six women recovering from BC underwent anthropometric and body composition assessment using tetrapolar bioimpedance. Three 24-hour dietary recalls were applied. After 12 hours of fasting, 4mL of blood were collected for analysis of the lipid, hematological and glycemic profiles. The osmotic stability of the erythrocyte membrane was analyzed by nonlinear regression of the dependence of the absorbance of hemoglobin, released with hemolysis, on the salt concentration, and was represented by the inverse of the salt concentration in the middle of the curve ($1/H_{50}$) and by the variation of the salt concentration, which promotes lysis (dX). The distribution of the data in the Gaussian curve was verified by the Shapiro-Wilk test. Data that presented parametric distribution were correlated by Pearson's test. For non-parametric data, Spearman's test. **Results:** It was observed that total cholesterol was presented in concentrations higher than the reference values. Furthermore, the consumption of fiber in the diet showed an inverse correlation with total cholesterol ($r=-0.53$), TGL ($r=-0.48$), LDL-c ($r=-0.54$), VLDL-c ($r=-0.48$) and fasting glucose ($\rho=-0.64$) and a positive correlation with HDL-c ($\rho=0.5$). There was also a direct correlation between RDW-CV and body fat percentage ($\rho = 0.45$) and an inverse correlation with lean mass percentage ($\rho = -0.45$). LDL-c showed a strong direct correlation with RDW-SD ($r = 0.8$) and MPV ($r = 0.7$) and an inverse correlation with MCV ($r = -0.4$), while HDL-c behaved in a manner opposite to LDL-c in relation to the same variables. Regarding membrane stability, there was a positive correlation between Amax with RBC, Hb, Ht and RDW-SD ($r = 0.5$), while Amin correlated inversely with fasting glucose ($r = -0.5$). **Conclusion:** It is concluded that the dietary pattern of BC survivors presents correlations with health indicators, highlighting the fundamental role of nutrient intake control on the quality of life of this population.

Keywords: Feeding behavior; Breast neoplasms; Erythrocytes; Membrane; Osmotic Fragility.

1 INTRODUÇÃO

A incidência de câncer de mama (BC) no mundo progrediu alarmantemente nos últimos anos. De 2008 a 2012, o número de novos casos de BC aumentou 20% e em 2012 um total de 1,7 milhão de novos casos e 522 mil mortes foram registrados (Torre *et al.*, 2015). Em países com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) a frequência de incidência ainda é mais elevada, o qual pode chegar há mais de quatro de cada 10 casos no mundo (Torre *et al.*, 2015).

A mortalidade nos primeiros anos de diagnóstico de BC está claramente associada às características e aos efeitos adversos dos tratamentos oncológicos (Natarajan *et al.*, 2009). A queda de células naturais *killer* (NK), aumento de peso e níveis de triglicerídeos (TC) são efeitos adversos comuns após a quimioterapia em pacientes com BC (Alexopoulos *et al.*, 1992; Sewell *et al.*, 1993; Makari-Judson *et al.*, 2014).

Apesar de ser um fator de risco modificável para mortalidade (Caan *et al.*, 2012), o aumento de peso nesta população merece maior atenção. Devido o distúrbio alimentar instalado pela quimioterapia, sobreviventes de BC tentem a aumentar o peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (Custodio *et al.*, 2016). Já retratado recentemente, o ganho maior que 3kg tem efeito negativo na sobrevida livre de doença e sobrevida global de pacientes sobreviventes do BC (Atalay e Kucuk, 2015).

Além das condições nutricionais serem provedoras do aumento do peso corporal, estas também estão relacionadas com alterações bioquímica e hematológica (Mcclenaghan, 2005), e consequente na integridade de membranas biológicas, como por exemplo, de eritrócitos (Penha-Silva *et al.*, 2007; Lemos *et al.*, 2011; Abbott *et al.*, 2012). A estabilidade de membrana dos eritrócitos se refere a propriedade dessas células em manter sua estrutura íntegra mesmo sob influência de agentes caotrópicos (Marks e Johnson, 1958). Essa propriedade recebe influência de diversos fatores, como doenças (De Arvelos *et al.*, 2013), envelhecimento (Penha-Silva *et al.*, 2007), estresse oxidativo (Comporti *et al.*, 2002) e também de parâmetros bioquímicos que são influenciados pela alimentação, como colesterol e triglicerídeos (Abbott *et al.*, 2012). Porém no nosso melhor conhecimento não há estudos que associaram alimentação à estabilidade de membrana de eritrócitos em sobreviventes do BC.

Entender mais a respeito da relação de hábitos alimentares, aspectos clínicos e celulares em sobreviventes de BC se faz necessário para elaborar intervenções dietéticas mais precisas nesta população, principalmente em períodos de recuperação pós tratamento principal. Assim, o principal objetivo deste trabalho foi correlacionar o perfil de ingestão alimentar com aspectos clínicos, antropométricos, bioquímicos, hematológicos e de estabilidade de membrana eritrocitária em sobreviventes de câncer de mama durante hormonioterapia.

2 MÉTODOS

2.1 AVALIAÇÕES E ESTUDO

O estudo é de caráter transversal realizado a partir de um estudo maior, denominado “Projeto Viva o Rosa”. Este projeto ocorreu entre maio de 2016 a julho de 2017 com o apoio do Hospital de Câncer de Uberlândia e a Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Brasil. Realizado o rastreamento e a inclusão de legíveis participantes no estudo, estas tiveram os detalhes dos aspectos clínicos do câncer compilados pelos registros dos prontuários médicos. Sucessivamente, as participantes foram submetidas as avaliações antropométricas, dietéticas, hematológicas, bioquímicas e fragilidade de membrana

eritrocitária. Os horários das avaliações foram padronizados para todas participantes para evitar variações circadianas, adotando também padronizações específicas de cada avaliação.

2.2 SELEÇÃO AMOSTRAL

Participaram do estudo 26 mulheres em recuperação do BC que estavam realizando hormonioterapia (idade: 33-70 anos) participaram deste estudo. As pacientes foram recrutadas a partir da busca de cadastros do Hospital do Câncer da Universidade Federal de Uberlândia (Uberlândia, Brasil). Setenta e dois pacientes que tiveram BC foram rastreadas pelos prontuários médicos que receberam alta hospitalar e contactadas pelo pesquisador. Destas, dezesseis não residiam no município, doze não foram localizadas, nove não tiveram interesse em participar do estudo e cinco foram levadas a óbito.

Trinta pacientes compareceram no laboratório para entrevista de inclusão. Foram incluídas pacientes que preenchessem os critérios: 1) idade 40-65 anos; 2) linfadenectomizadas; 3) conclusão de quimioterapia e radioterapia pelo menos 6 meses antes do estudo; 4) estar realizando hormonioterapia (inibidores de aromatase e/ou tamoxifeno); 5) nenhum envolvimento em qualquer programa de exercícios por pelo menos 6 meses; 6) ausência de distúrbios alimentares e presença de alguma comorbidade endócrina; 8) Não fumantes e não alcoólatras. Apenas quatro foram excluídas devido a presença de distúrbios endócrinos (três pacientes com hipotireoidismo e uma com diabetes mellitus) e assim, vinte e seis pacientes participaram efetivamente o estudo (n=26). Todas participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local sob o registro 57837416.5.0000.5152.

2.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A composição corporal avaliada pelo equipamento de bioimpedância tetrapolar InBody230 (Body Composition Analyzer®) estimou a massa corporal absoluta (MC), massa livre de gordura (MLG), massa muscular (MM), percentual de massa magra (MM%), massa gorda (MG) e percentual de gordura corporal (%GC). As participantes realizaram a avaliação após um jejum padronizado de 10 horas. A altura foi avaliada por antropômetro portátil (Sanny® Personal Caprice, São Bernardo do Campo, Brasil) com comprimento de 2 metros e escala de 0,1 cm.

2.4 AVALIAÇÃO DIETÉTICA

A ingestão alimentar foi avaliada pelo recordatório de alimentos de 24 horas. Três recordatórios foram aplicados na semana precedente às avaliações sanguíneas, sendo dois

realizados em dias típicos (não consecutivos) e um dia atípico (Beer-Borst e Amado, 1995). Duas avaliações do recordatório alimentar foram realizadas pessoalmente e outra por meio de telefonema após uma adequada familiarização. Foi aplicado a média aritmética nos resultados dos recordatórios para uma melhor representação dos hábitos alimentares das participantes no período avaliado. As análises de dados dos alimentos foram realizadas usando o software Dietpro® (versão 5.7i, Agromídia Softwares®, Minas Gerais, Brasil) e a tabela de composição alimentar do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos foi utilizada (Usda, 2006). Além disso, os rótulos nutricionais dos fabricantes também foram utilizados. A distribuição dos micronutrientes ao longo do dia foi avaliada de acordo com as refeições descritas pelos voluntários e dividida em: café da manhã, lanche matinal, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia.

2.5 AVALIAÇÕES SANGUÍNEAS

Dois tubos estéreis de 4 ml de sangue, contendo gel separador e potássio-EDTA foram coletados após 12 horas de jejum noturno e 72 horas ausentes de qualquer esforço físico. As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 10 min. A glicemia plasmática em jejum foi medida usando um método enzimático colorimétrico (BTS 310 - Biosystems®, São Paulo/SP, Brasil), utilizando o valor de referência desejado <100 mg/dL (Milech *et al.*, 2016). O perfil lipídico (colesterol, triglicerídeos, LDL-c, HDL-c, VLDL) foi analisado pelo método colorimétrico enzimático automatizado (Bioplus BIO 2000®, São Paulo/SP, Brasil) utilizando-se soro após centrifugação. Os valores de referência para o perfil lipídico foram: colesterol total (t-C) desejável < 190 mg/dL, *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) desejável > 40 mg/dL e triglicerídeos (TG) desejável < 150 mg/dL (Faludi *et al.*, 2017); e *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-c) ótimo < 100 e alto > 160 mg/dL (Xavier *et al.*, 2013).

As contagens de células imunes e análises hematológicas celulares foram realizadas pelo analisador hematológico automatizado (Horiba® ABX, São Paulo/SP, Brasil). Os valores de referência para as variáveis hematológicas foram: hemoglobina (Hb) 12,0-16,0 g/dL; hematócrito (Ht) 35,0-46,0%; volume corpuscular médio (VCM) 80,0-100,0 fL; hemoglobina corpuscular média (HCM) 26,0-34,0 pg/célula; concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) 31,0-36,0 g/dL; eritrócitos (RBC) 4,0-5,2 milhões de células/mm³; variação de tamanho de hemácias (RDW) 11,5-15%; plaquetas 150.000-450.000 células/mm³ (Bain *et al.*, 2016).

2.6 ESTABILIDADE OSMÓTICA DE MEMBRANA ERITROCITÁRIA

Após pré-incubação a 37°C em banho de água termostático (Marconi TM, modelo MA, Piracicaba, SP, Brasil) em um conjunto duplicado de microtubos de teste (Eppendorf TM, Hamburgo, Alemanha) contendo 0,1-0,9 g / dL de NaCl e adição de 10 µL de sangue, a suspensão foi incubada durante 30 min a 37 ° C e depois centrifugados a 1600 xg durante 10 min e 37 ° C (modelo Hitachi Koki TM, CF15RXII, Hitachinaka, Japão) para separação dos sobrenadantes e sucessivamente, realizada leitura de absorvência a 540 nm (A₅₄₀) em um espectrofotômetro UV-VIS (modelo de Shimadzu UV1650TC, Japão).

Os valores de A₅₄₀ (A) como função da concentração de sal (X) foram ajustados por linear regressão sigmoidal (Figura 1), de acordo com a equação de Boltzmann:

$$A_{540} = \frac{A_{\min} - A_{\max}}{1 + e^{(X-H_{50})/dX}} + A_{\max}$$

onde A_{max} (que é proporcional à quantidade de hemoglobina liberada em condições de maior hipotonicidade) e A_{min} (que é proporcional à quantidade de hemoglobina liberada sob condições de hipotonicidade existentes *in vivo*) representam, respectivamente, os valores médios de A no máximo e mínimo planaltos do sigmoide, H₅₀ representa a concentração de NaCl capaz de induzir 50% de hemólise e dX representa a variação na concentração de NaCl capaz de promover a lise de todos os eritrócitos da suspensão.

Além dos parâmetros definidos pela equação de Boltzmann, outros parâmetros também foram utilizados. Eles eram: dA, o que equivale à diferença entre A_{max} e A_{min}, com potencial para representar a quantidade total de hemoglobina liberada exclusivamente no choque hipotônico ao qual os eritrócitos são submetidos no ensaio; H₀, obtido com ajuda da equação:

$$H_0 = H_{50} + 4dX/2$$

e representando a concentração salina em que a hemólise *in vitro* começa; e H₁₀₀, obtido com a ajuda da equação:

$$H_0 = H_{50} - 4dX/2$$

e representando a concentração salina em que a hemólise *in vitro* se esgota. Além desses parâmetros, o estudo também utilizou índices que mostram relações diretas com a estabilidade da membrana dos eritrócitos. Eles foram: dX/A_{min}, que representa a proporção da variação na concentração salina necessária para produzir 100% de hemólise e a taxa inicial de hemólise; e dX/H₅₀, que representa a relação entre os índices definidos com base na equação de Boltzmann.

2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Os dados que apresentaram distribuição normal foram expressos como média e desvio padrão da variação média. Já os dados que exibiram um arranjo não paramétricos foram descritos como mediana e desvio interquartilico. As correlações foram feitas pelos testes *Pearson* e de *Spearman* de acordo com a normalidade dos dados. Os testes estatísticos foram realizados utilizando o *software Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* 21.0 e o *software Origin* 9.0 (Microcal Inc., Northampton, Massachusetts, EUA).

3 RESULTADOS

Vinte e seis SCM com idade média de 50.1 anos, participaram efetivamente do estudo. A maioria destas apresentaram incidência do carcinoma invasivo na mama (57.7%), realizaram mastectomia (43.8%) e possuem mais de dois anos de recuperação da cirurgia. A retirada de mais de 12 linfonodos, uso de tamoxifeno na hormonioterapia (76.9%) com tempo de tratamento maior que 17 meses (46.2%) são características frequentes entre as participantes. Ainda, a hipertensão arterial foi a comorbidade com mais frequência entre as participantes (40%, n=6), seguido de problemas osteoarticulares (26.6%, n=4). Na tabela 1 é apresenta mais detalhes.

Tabela 1. Características, aspectos clínicos e históricos de tratamentos das participantes.

Variáveis	N	Total (%)	Média ± DP	Mediana	Min	Máx
<i>Idade(anos)</i>						
≤ 39	2	7.7				
40 – 60	19	73.1	50.1 ± 9.4	48.5	33	70
≥ 61	5	19.2				
<i>Tipo do Câncer Diagnosticado</i>						
Carcinoma invasivo	15	57.7	-	-	-	-
Carcinoma in situ	9	34.6				
Carcinoma mucinoso	2	7.7				
<i>Tamanho do Tumor diagnosticado (cm)</i>						
≤ 2	8	30.8				
> 2	18	69.2	2.8 ± 1.2	3	1	5
<i>Sessões de Radioterapia</i>						
10– 20	4	15.4				
21– 30	8	30.8	28.07 ± 2.74	33	0	39
> 31	14	53.8				

Tabela 1. Características, aspectos clínicos e históricos de tratamentos das participantes. (Continuação)

<i>Ciclos de Quimioterapia</i>							
5-15	17	65.4	11.57 ± 0.92	11	8	16	
>16	9	34.6					
<i>Tipo de cirurgia</i>							
Mastectomia	14	43.8	-	-	-		
Quadrantectomia	12	37.5					
<i>Tempo que realizou a cirurgia</i>							
3-12 meses	6	23.1					
13-24 meses	10	38.5	24.4 ± 17.8	20	4	78	
≥ 25 meses	10	38.5					
<i>Nº Retirada Linfonodos</i>							
≥ 12	13	50					
6 a 11	10	38.5	8.3 ± 6.68	9	1	26	
1 a 5	3	11.5					
<i>Tipo de Hormioterapia</i>							
Inibidores Aromatase	6	23.1	-	-	-	-	
Tamoxifeno	20	76.9					
<i>Tempo de Hormioterapia</i>							
1-8 meses	6	23.1					
9-16 meses	8	30.8	19 ± 14.3	15	3	60	
≥17	12	46.2					
<i>Presença de outra comorbidades</i>							
Sim [§]	15	57.7	-	-	-		
Não	11	42.3					
<i>Uso de outros Medicamentos</i>							
Sim*	14	58.8	-	-	-	-	
Não	12	46.2					

[§]Hérnia lombar, artrose, desvio de coluna, hipertensão, artrite, hipercolesterolemia, fibromialgia e depressão; *Hidroclorotiazida, losartana, enalapril, atenolol, sinvastatina, omeprazol, cymetrid, venlafaxina, zolpidem e reuquinol.

Em relação aos aspectos antropométricos das participantes, foram utilizados os valores de peso corporal (67.10 ± 13.09) e altura (1.58 ± 0.06) na mensuração do IMC (26.02 ± 4.61), o qual é caracterizado como uma amostra sobrepeso. Além disso, também foi estimado variáveis da composição corporal, como MG (38.82 ± 7.35), MLG (65.48 ± 7.86) e MM (61.18 ± 7.35).

Na tabela 2 é descrito as variáveis hematológicas e bioquímicas da amostra, assim com as recomendações dos valores. Nota-se que apenas o colesterol total manifestou-se aumentado em relação aos valores de referência. A glicemia em jejum apresentou valores próximos ao limite aceitável. As variáveis de hemograma e não se apresentaram dentro dos valores de referência considerados.

Tabela 2. Variáveis hematológicas e bioquímicas das participantes.

Variáveis	Média ± DP ou Mediana (Q1 - Q3)	Mínimo	Máximo	Valores de Referência
Eritrócitos (10 ⁶ /uL)	4.71 ± 0.38	4.09	5.63	3.9-5.3 ^a
Hemoglobina (g/dL)	13.63 ± 0.86	12.0	15.7	12-15.5 ^a
Hematócrito (%)	40.57 ± 2.8	35.0	47.3	34.9-44.5 ^a
HCM (pg/célula)	29.02 ± 1.47	26.1	31.9	27-32 ^a
MCV (fL)	86.36 ± 3.81	80.3	94.1	81.6-98.3 ^a
CHCM (g/dL)	33.67 ± 0.78	31.9	35.1	32-36 ^a
RDW (%)	13.9 (12.9 - 14)	12.4	16.9	11.9-15.5 ^a
RDW-SD	40.45 (39 - 42)	37.2	46.2	39-46 ^a
Plaquetas (10 ³ /uL)	213.08 ± 52.83	114	331	150-450 ^a
MPV (fL)	9.8 (9.2 - 10.18)	9.2	10.5	7.4-10.4 ^a
Leucócitos Totais (10 ³ /uL)	4.7 (4.07 - 5.33)	0.00	7.30	3.5-10.5 ^a
Neutrófilos (%)	54.25 (49.45 - 61.55)	19.0	73.3	39.6-74.7 ^b
Linfócitos (%)	33.85 (27.5 - 37.1)	19.4	70.0	21.1-52.8 ^b
Monócitos (%)	7.85 ± 1.72	5.3	12.0	2.7-6.6 ^b
Eosinófilos (%)	1.95 (1.1 - 4)	0.0	8.7	0.5-7.2 ^b
Basófilos (%)	0.4 (0.2 - 0.8)	0.0	1.6	0.2-2 ^b
Colesterol total (mg/dL)	199.05 ± 22.39	138.0	257.0	<200 ^a
Triglicerídeos (mg/dL)	145.71 ± 65.76	52.0	266.0	<150 ^a
HDL-c (mg/dL)	60 (48 - 122)	30.0	146.0	>50 ^a
LDL-c (mg/dL)	91.46 ± 34.65	38.0	177.2	<100 ^a
VLDL-c (mg/dL)	29.14 ± 13.15	10.4	53.2	- ^a
Glicose (mg/dL)	99.5 (95 - 107)	87	135	<100 ^a

HCM: hemoglobina corpuscular média; MCV: volume corpuscular médio; MPV: volume plaquetário médio; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média; RDW: distribuição das superfícies de eritrócitos; RDW-SD: desvio-padrão da distribuição das superfícies de eritrócitos. HDL: *High-density lipoprotein cholesterol*; LDL: *Low-density lipoprotein cholesterol*; VLDL: *Very low-density lipoprotein cholesterol*. a= Mayo Medical Laboratories b= VCU Medical Center Hematology Laboratory.

Aspectos relacionados a ingestão alimentar das pacientes estão apresentadas na tabela

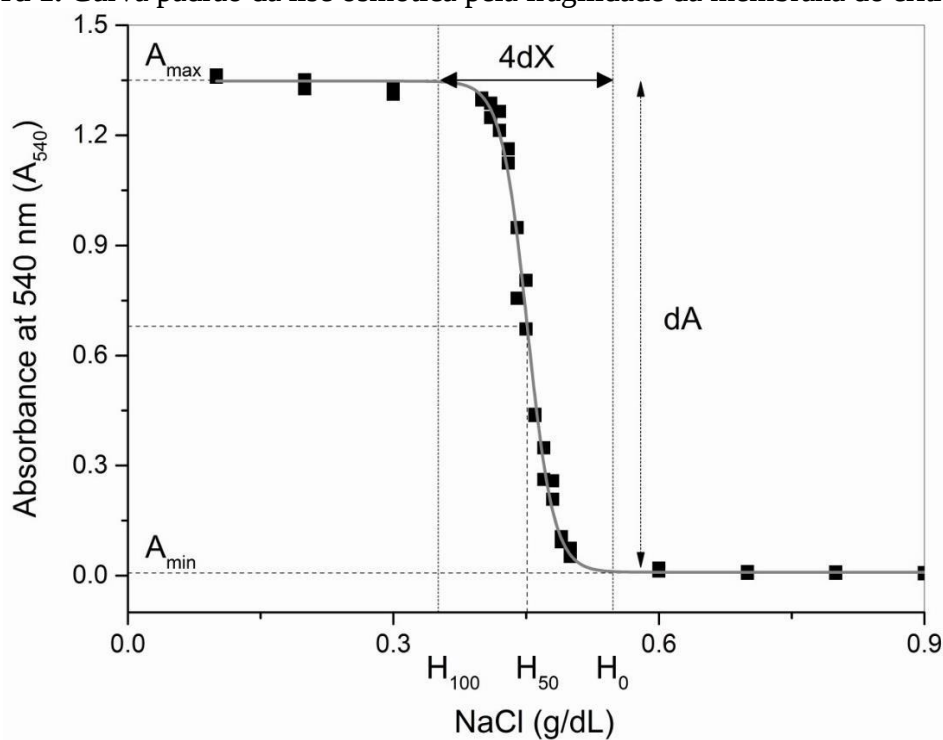
3. A ingestão de proteínas em g/kg de peso foi de 1.2g/kg/d.

Tabela 3. Ingestão energética e macronutrientes.

Variáveis	Média ± DP ou Mediana (Q1 - Q3)	% VCT	Mínimo	Máximo
Energia total (kcal)	1771 ± 366.70	--	830.00	2479.13
Carboidratos (g)	208.7 ± 47.04	47.68 ± 7.51	83.68	270.65
Proteína (g)	77.15 ± 24.28	17.47 ± 4.25	41.11	145.75
Lipídios (g)	66.87 ± 20.07	33.62 ± 5.76	40.70	105.82
Saturados (g)	21.26 ± 7.04	10.66 ± 2.23	12.13	33.75
Monoinsaturados (g)	27.83 ± 9.09		16.46	45.23
Colesterol (mg)	190.7 (136.3 – 255.8)	--	69.00	524.50
Fibra (g)	19.78 ± 7.32	--	7.31	33.97
Vitamina B6 (mg)	1.51 ± 0.45	--	0.74	2.76
Ferro (mg)	11.01 ± 3.63	--	6.45	18.21

%VCT – Porcentagem do valor calórico total da dieta.

O padrão de lise osmótica de eritrócitos possui característica de curva sigmoidal, onde o Amin e Amáx representa pontos de menor e maior lise osmótica de eritrócitos, respectivamente. Como resultado foram observados valor de Amax (1.16 ± 0.09), Amin (0.01 ; $0-0-0.01$), H_{50} (0.43 ± 0.01), dX (0.01 ± 0), dA (1.15 ± 0.09), H_0 (0.46 ± 0.02), H_{100} (0.41 ± 0.02), dX/Amin (0.99 ; $0.6 - 1.95$) e dX/ H_{50} (0.03 ± 0.01). A figura 1 ilustra uma curva típica obtida na lise osmótica de eritrócito.

Figura 1. Curva padrão da lise osmótica pela fragilidade da membrana do eritrócito.

A partir da matriz de correlação, foi observado que o consumo de fibras na dieta apresentou correlação inversa com colesterol total, TGL, LDL-c, VLDL-c e glicemia de jejum e correlação positiva com HDL-c. Nós observamos correlação direta entre RDW-CV e o percentual de gordura corporal e inversa com o percentual de massa magra. O LDL-c apresentou correlação forte direta com RDW-SD e MPV e inversa moderada com MCV, enquanto HDL-c se comportou de maneira contrária ao LDL-c em relação às mesmas variáveis. O RDW-SD também foi diretamente correlacionado com o percentual de basófilos e RDW-CV foi correlacionado inversamente com o tempo de cirurgia. Em relação a estabilidade de membrana, houve correlação positiva do Amáx com RBC, Hb, Ht e RDW-SD, enquanto o Amin se correlacionou inversamente com a glicose de jejum. Outras correlações são detalhadas na tabela 4.

4 DISCUSSÃO

Em vista da repercussão entre o tratamento oncológico, alterações de comportamento alimentar em pacientes sobreviventes de BC (Custodio *et al.*, 2016), foi necessário investigar sobre a relação destas vertentes com a estabilidade de membrana eritrocitária nesta população. Os resultados mostram alguns aspectos importantes da alimentação e composição corporal de pacientes sobreviventes do BC e também evidenciou algumas correlações relevantes encontradas entre parâmetros de estabilidade de membrana, variáveis hematológicas, bioquímicas e alimentares.

Em relação à composição corporal, as participantes apresentaram sobrepeso a partir do IMC estimado, como também elevado percentual de MG, segundo valores estimados (>30%) para mulheres obesas em período pós-menopausa (Ozenoglu *et al.*, 2009). Observamos em nosso estudo que o aumento de peso corporal e IMC foi correlacionado positivamente com o aumento do %MG ($p < 0,01$) e inversamente com %MLG e %MM ($p < 0,01$), ou seja, o aumento de peso corporal na amostra é ditado unicamente pelo o aumento de tecido adiposo. O ganho de gordura e perda de massa muscular são alterações frequentes na composição corporal de sobreviventes de BC (Freedman *et al.*, 2004). Além do próprio tratamento antineoplásico e das alterações características do período pós-menopausa (Vance *et al.*, 2011), fatores relacionados ao estilo de vida podem contribuir expressivamente para estas alterações. Constatamos que o peso corporal e IMC foram correlacionados ao consumo de lipídeos ($p < 0,05$) enquanto o %MG foi correlacionado com o consumo de energia total. Assim, parece que as condições nutricionais estão relacionadas ao aumento de peso corporal, IMC e % MG nessa população.

Tabela 5. Valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre todos os pares de variáveis em mulheres sobreviventes de câncer de mama.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51		
1	Idade	1																																																				
2	Peso	0.1	1.0																																																			
3	IMC	0.1	0.9	1.0																																																		
4	Amax	0.3	0.1	0.1	1.0																																																	
5	Amin	-0.1	-0.2	-0.2	-0.1	1.0																																																
6	H50	-0.2	0.1	0.1	-0.1	0.0	1.0																																															
7	Dx	0.4	0.3	0.3	0.5	-0.6	0.0	1.0																																														
8	1/H50	0.2	-0.1	-0.1	0.1	0.0	-1.0	0.0	1.0																																													
9	H0	0.0	0.2	0.3	0.1	-0.2	0.9	0.5	-0.9	1.0																																												
10	H100	-0.4	-0.1	-0.1	-0.3	0.3	0.9	-0.5	-0.9	0.5	1.0																																											
11	dX/Amin	0.3	-0.1	-0.1	0.1	-0.5	-0.1	0.5	0.1	0.1	-0.3	1.0																																										
12	dX/H50	0.4	0.3	0.3	0.5	-0.5	-0.1	1.0	0.1	0.4	-0.6	0.5	1.0																																									
13	RBC	0.1	0.0	0.0	0.5	-0.1	0.2	0.2	-0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	1.0																																								
14	Hb	0.2	-0.3	-0.2	0.5	0.1	0.1	0.2	-0.1	0.2	0.0	0.2	0.2	0.8	1.0																																							
15	Ht	0.3	-0.2	-0.1	0.5	0.0	0.2	0.3	-0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.8	0.9	1.0																																						
16	MCH	0.1	-0.3	-0.2	-0.1	0.3	-0.1	0.0	0.1	-0.1	-0.1	-0.1	0.0	-0.6	0.0	-0.1	1.0																																					
17	MCV	0.3	-0.3	-0.2	-0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1	-0.5	0.1	0.1	0.9	1.0																																				
18	MCHC	-0.3	-0.1	-0.2	-0.1	0.2	-0.2	-0.3	0.2	-0.3	0.0	0.0	-0.2	-0.3	0.0	-0.4	0.5	0.0	1.0																																			
19	RDWCV	0.0	0.4	0.3	0.0	0.1	0.1	-0.2	-0.1	0.0	0.2	-0.4	-0.2	0.3	0.0	0.1	-0.3	-0.4	-0.1	1.0																																		
20	RDWSD	0.1	-0.1	0.0	0.5	0.2	0.1	0.0	-0.1	0.2	0.0	-0.3	0.0	0.5	0.2	0.4	-0.3	-0.2	-0.3	-0.1	1.0																																	
21	PLT	-0.1	0.0	0.1	0.1	-0.3	0.3	0.3	-0.3	0.4	0.1	0.2	0.3	0.1	0.1	0.2	0.0	0.1	-0.1	-0.4	0.0	1.0																																
22	MPV	0.1	-0.1	-0.1	0.5	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.5	0.3	0.3	-0.3	-0.3	-0.1	-0.2	0.9	-0.1	1.0																															
23	WBC	0.3	0.2	0.0	0.1	0.3	0.2	0.0	-0.2	0.1	0.1	-0.2	-0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	-0.2	0.1	0.3	0.1	1.0																														
24	Neutrófilos(%)	0.4	0.2	0.2	0.5	0.0	0.1	0.3	-0.1	0.3	-0.2	0.0	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.2	0.5	0.0	0.5	0.3	1.0																													
25	Linfócitos(%)	-0.2	-0.2	-0.1	-0.3	0.1	-0.1	-0.3	0.1	-0.2	0.2	0.0	-0.3	0.0	0.1	0.1	0.0	-0.1	0.1	0.3	-0.3	-0.1	-0.3	-0.3	-0.9	1.0																												
26	Monócitos(%)	0.0	0.1	0.0	0.0	-0.2	-0.2	0.1	0.2	-0.1	-0.2	0.1	0.1	0.1	-0.1	0.0	-0.3	-0.2	-0.3	0.0	0.0	-0.1	0.0	0.2	0.2	0.0	1.0																											
27	Eosinófilos(%)	-0.3	-0.2	-0.2	-0.4	-0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	-0.1	0.0	0.1	-0.2	-0.2	-0.2	0.1	0.1	0.2	-0.3	-0.3	0.2	-0.3	0.1	-0.2	-0.2	0.2	1.0																										
28	Basófilos(%)	-0.4	-0.1	0.0	-0.4	0.1	-0.1	-0.2	0.1	-0.2	0.0	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	0.1	0.1	0.2	-0.1	-0.5	0.3	-0.4	0.2	-0.4	0.1	-0.3	0.5	1.0																									
29	t-C	0.0	0.5	0.5	0.1	0.1	0.2	0.1	-0.2	0.3	0.2	-0.2	0.1	0.4	0.3	0.3	-0.2	-0.1	-0.1	0.1	0.0	0.4	-0.1	0.3	0.1	0.0	-0.1	0.0	0.3	1.0																								
30	TGC	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.3	-0.1	0.2	-0.1	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	-0.1	-0.1	-0.1	0.0	0.3	0.4	0.2	0.5	0.1	0.1	0.0	-0.1	-0.1	0.5	1.0																							
31	HDL-c	0.1	0.0	0.0	-0.4	0.0	-0.3	0.0	0.3	-0.3	-0.2	0.0	0.0	-0.4	-0.2	-0.2	0.3	0.4	-0.1	-0.1	-0.7	0.1	-0.7	0.1	-0.1	-0.1	-0.3	0.3	0.6	0.3	-0.3	1.0																						
32	LDL-c	-0.1	0.2	0.1	0.4	0.1	0.3	0.1	-0.4	0.3	0.2	-0.3	0.0	0.5	0.3	0.4	-0.5	-0.4	0.0	0.2	0.8	0.1	0.7	0.0	0.2	0.1	0.2	-0.3	-0.5	0.3	0.3	-0.9	1.0																					
33	VLDL-c	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.3	-0.1	0.2	-0.1	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	-0.1	-0.1	-0.1	0.0	0.3	0.4	0.2	0.5	0.1	0.1	0.0	-0.1	-0.1	0.5	1.0	-0.3	0.3	1.0																				
34	Glicose	0.5	0.3	0.4	0.3	0.5	0.1	0.4	-0.1	0.2	-0.1	0.3	0.4	0.1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.0	0.0	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3	0.0	0.0	-0.1	0.4	0.4	0.7	-0.3	0.3	0.7	1.0																			
35	Massamuscular(%)	0.0	0.7	0.5	0.1	0.0	-0.1	0.1	0.1	0.0	-0.1	-0.1	0.1	-0.1	-0.4	-0.3	-0.3	-0.4	0.1	0.2	0.0	-0.1	-0.1	0.1	0.2	-0.1	0.3	0.2	-0.1	0.3	0.2	-0.1	0.3	0.2	0.2	1.0																		
36	Massagorda(%)	0.2	0.8	0.9	0.1	-0.1	0.2	0.1	-0.2	0.3	0.1	-0.2	0.1	0.1	-0.1	0.0	-0.2	-0.1	-0.2	0.5	0.0	0.1	0.0	0.1	0.2	-0.1	-0.2	-0.3	-0.1	0.4	0.1	0.0	0.1	0.1	0.2	0.2	1.0																	
37	Massamagra(%)	-0.2	-0.8	-0.9	-0.1	0.1	-0.2	-0.1	0.2	-0.3	-0.1	0.2	-0.1	-0.1	0.1	0.0	0.2	0.1	0.2	-0.4	0.0	-0.1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.2	0.3	0.1	-0.4	-0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.1	-1.0	1.0																
38	Ácido fólico	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	0.0	0.4	-0.1	-0.4	0.3	0.4	0.0	-0.2	0.7	0.5	0.5	-0.4	-0.4	-0.1	0.3	0.0	0.1	-0.1	0.1	-0.1	-0.1	0.3	0.2	-0.2	0.2	0.0	-0.3	0.4	0.0	0.1	-0.1	-0.1	0.1	1.0															
39	Carboidrato	-0.1	-0.1	-0.1	0.1	-0.3	0.4	0.2	-0.5	0.5	0.3	-0.1	0.2	-0.1	-0.2	-0.1	-0.2	0.0	-0.5	-0.1	-0.1	0.0	0.1	-0.1	0.0	0.2	-0.5	0.1	0.1	-0.1	-0.1	-0.3	-0.5	0.2	-0.2																			

Intervenções comportamentais, como orientações nutricionais e exercício físico, devem ser encorajadas em sobreviventes de BC devido ser de fáceis aplicações e eficientes na melhora da composição corporal (aumento de massa muscular e redução de gordura) e saúde nesta população (De Jesus Leite *et al.*, 2017), embora exista certa intolerância ao esforço físico após o tratamento oncológico (Jones *et al.*, 2009).

Assim uma alimentação saudável é de suma importância no período de recuperação para esta população, a qual depende de muitos aspectos, dentre eles, a distribuição adequada de macronutrientes, bem como a ingestão recomendada de diversos micronutrientes. Observamos que as participantes apresentaram ingestão adequada para ferro, piridoxina e macronutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras), segundo as Dietary Reference Intakes (DRIs). Porém, a ingestão de gordura saturada (GS) está acima do limite recomendado para adultos (10% do VCT) (Ryan-Harshman e Aldoori, 2006).

A nível celular, a ingestão de GS foi correlacionada inversamente com Amin, o qual reporta menor resistência osmótica dos eritrócitos em situações de alta ingestão de GS nessa população. Apesar dos ácidos graxos saturados desempenharem funções importantes na constituição de fosfolípidios de membrana eritrocitária (Huwiler e Pfeilschifter, 2009), a conversão e/ou o aumento de cadeias de gorduras insaturadas para saturadas em membrana fosfolipídica cria um aumento na força de Van de Waals e uma ligação mais compactada dos fosfolípidios, resultando em um aumento nas suas densidades ($\rho = m / V$). Entretanto, a concentração de ácidos graxos poli-insaturados (n-6) na membrana dos eritrócitos é correlacionadas inversamente com a estabilidade da célula (Ney *et al.*, 2009). Adicionalmente, manter-se a ingestão baixa de GS (<7% da VTC) é de suma importância em sobreviventes de CM, uma vez que estas possuem maiores riscos cardiovasculares devido aos efeitos adversos dos tratamentos e quando submetidos em dietas com baixas ingestão de GS, tendem a diminuir os riscos globais de doenças nessa população (Rock e Demark-Wahnefried, 2002; Patnaik *et al.*, 2011).

Além destas inadequações, a quantidade de fibras na dieta também não alcançou o recomendado (25g para mulheres entre 31 e 50 anos e de 21g a partir de 50 anos) (Ryan-Harshman e Aldoori, 2006). Entre muitos benefícios já conhecidos do consumo adequado de fibras na dieta, está melhora o perfil lipídico e a prevenção de cardiopatias (Anderson *et al.*, 2009). Podemos notar estes benefícios também em sobreviventes de BC, pois as participantes do estudo apresentaram correlações entre o maior consumo de fibras sob menores níveis colesterol total, TGL, LDL-c, VLDL-c e glicemia de jejum e, maiores níveis de HDL-c. Neste

sentido, o consumo adequado de fibras nessa população é de extrema importância para manter níveis do perfil lipídico adequados e prevenir quanto as doenças cardiovasculares.

Outra variável associada a várias complicações de saúde nesta população e recentemente investigada é o RDW (Montagnana e Danese, 2016). Por cada incremento de 1% no RDW, o risco de mortalidade por todas as causas pode aumentar até 22% (HR, 1,22; IC 95%, 1,15-1,30, $p < 0,001$) e ainda, a probabilidade cumulativa de sobrevivência em pacientes com RDW elevado foi regressivo, especificamente cerca de 78,5% após 6 meses, 66,2% após 1 ano e 41,3% após 2 anos (Montagnana e Danese, 2016). Em outro estudo recente, especificamente com pacientes jovens com câncer de mama, demonstraram o valores elevado de RDW ($>13.75\%$) foi associado com menor taxa de sobrevivência global (Huang *et al.*, 2016), sendo valores característicos de nossa amostra.

Curiosamente, observamos que o RDW é correlacionado positivamente com %MG e inversamente com %MM. A relação do RDW com parâmetros de composição foi elucidada em uma pesquisa envolvendo mulheres com síndrome dos ovários policísticos, o qual evidenciaram que o acesso de gordura corporal é associado a um maior percentual de RDW e pior prognóstico nessas mulheres (Calan *et al.*, 2014). Além disso, em níveis mais baixos de HDL-c e mais altos de LDL-c estão correlacionados a maiores valores de RDW e MPV e menores de MVC. Estas correlações podem ser devido aos efeitos crônicos de maus hábitos alimentares desta população, uma vez que, valores elevados de RDW é associado a um estado nutricional ruim (Tete *et al.*, 2012; Montagnana e Danese, 2016), a partir de uma mudança de hábitos alimentares em pacientes oncológicos após os tratamentos (Custodio *et al.*, 2016). Adicionalmente, o tumor e os tratamentos oncológicos também induzirem aumentos nos valores do RDW, devido principalmente a perturbações da eritropoiese e microambientes inflamatórios (Montagnana e Danese, 2016). Entretanto observados que o tempo de cirurgia se correlacionou inversamente aos valores de RDW, evidenciando que o próprio tempo de recuperação é essencial para melhora desse importante marcador hematológico.

Em relação aos parâmetros de estabilidade de membrana, a correlação positiva encontrada entre os valores de Amáx e os níveis de RBC (limítrofe), Hb, Ht e RDW-SD são correlações esperadas, em que os níveis aumentados destas variáveis hematológicas refletir uma maior quantidade de lise total e de hemoglobina liberada. Os valores de Amáx também apresentaram correlação direta limítrofe com os níveis de ingestão de proteínas, que pode estar relacionado a um provável aumento na síntese de hemoglobina a partir de níveis aumentados de aminoácidos no sangue, determinando possíveis aumentos nos valores de Amáx.

A correlação significativa direta entre os valores de RDW e o LDL-c e indireta entre o RDW e HDL-c estão de acordo com outros resultados na literatura vigente. Em determinadas condições fisiológicas, os níveis de lipídeos séricos são capazes de influenciar a carga de colesterol dos eritrócitos (Dwight *et al.*, 1996; Calışkan *et al.*, 2000; Uyuklu *et al.*, 2007; Uydu *et al.*, 2012), pois é comum a troca de colesterol entre eritrócitos e lipoproteínas plasmáticas (Mason *et al.*, 2006; Uydu *et al.*, 2012). Este aumento da carga de colesterol na membrana dos eritrócitos está associado a uma elevação dos valores de RDW (Tziakas *et al.*, 2012).

Além disso, o Amin se correlacionou inversamente com a concentração de glicose sanguínea, ou seja, ou seja, baixa concentrações de glicose podem induzir lise eritrocitária precoce por efeitos hipotônicos do meio. Em outros trabalhos do nosso grupo, demonstramos que as concentrações crescentes de glicose podem proteger os eritrócitos contra a lise, com proteção total em torno de 4 g/dl em adultos saudáveis (Lemos *et al.*, 2011). A origem do efeito estabilizador da glicose seria explicada pela compactação celular devido ao aumento da pressão osmótica, impedindo a entrada de água no eritrócito e sua lise pelo aumento do volume e também pela hidratação preferencial Teoria de Timasheff (Lemos *et al.*, 2011).

Estudar sobre os parâmetros de estabilidade e lise eritrocitária é de suma importância. Outros estudos sugerem, que os eritrócitos podem desempenhar um papel ativo no crescimento e/ou ruptura da placa aterosclerótica, podendo levar a síndromes coronarianas agudas (Virmani *et al.*, 2005; Tziakas *et al.*, 2010; Michel *et al.*, 2011; Tziakas *et al.*, 2012), sendo outros risco substancial á sobrevivência da população sobrevivente de BC.

Embora o presente trabalho apresente grandes informações e relações das variáveis estudadas nesta população cabe mencionais algumas limitações. Não houve mensurações sanguíneas dos micros e macronutrientes avaliados, sendo estas variáveis, avaliadas de forma indireta a partir de autorrelato. Entretanto, essa avaliação foi realizada segundo as recomendações já estabelecidas e aceitas na literatura. Além disso, o estudo é de caráter transversal e assim não indica associação de causa e efeito sob o perfil do consumo alimentar e variáveis bioquímicas e moleculares nesta população, porém denota possíveis relações. Assim estudos de intervenção e/ou de comparação merecem ser realizados para fortificar nossos achados.

5 CONCLUSÃO

Os resultados indicam que a ingestão de fibras alimentares está diretamente associada ao perfil lipídico adequado de mulheres sobreviventes ao BC, sendo que os marcadores do perfil lipídico estão correlacionados com características hematológicas, contagem de células imunes

e estabilidade da membrana eritrocitária. Assim, o padrão alimentar de mulheres durante a hormonioterapia apresenta associação aos indicadores de saúde, destacando o papel fundamental do controle da ingestão de nutrientes a fim de reduzir riscos de doenças cardiovasculares, obesidade, sarcopenia e outras doenças relacionadas ao BC.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, S. K. et al. Fatty acid composition of membrane bilayers: importance of diet polyunsaturated fat balance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1818, n. 5, p. 1309-1317, 2012. ISSN 0005-2736.

ALEXOPOULOS, C. et al. Changes in serum lipids and lipoproteins in cancer patients during chemotherapy. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 30, n. 5, p. 412-416, 1992. ISSN 0344-5704.

ANDERSON, J. W. et al. Health benefits of dietary fiber. **Nutr Rev**, v. 67, n. 4, p. 188-205, Apr 2009. ISSN 1753-4887 (Electronic) 0029-6643 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19335713> >.

ATALAY, C.; KUCUK, A. I. The impact of weight gain during adjuvant chemotherapy on survival in breast cancer. **Ulus Cerrahi Derg**, v. 31, n. 3, p. 124-7, 2015. ISSN 1300-0705 (Print) 1300-0705 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26504414> >.

BAIN, B. J.; BATES, I.; LAFFAN, M. A. **Dacie and Lewis Practical Haematology E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2016. ISBN 0702069256.

BEER-BORST, S.; AMADO, R. Validation of a self-administered 24-hour recall questionnaire used in a large-scale dietary survey. **Zeitschrift für Ernährungswissenschaft**, v. 34, n. 3, p. 183-189, 1995. ISSN 0044-264X.

CAAN, B. J. et al. Weight change and survival after breast cancer in the after breast cancer pooling project. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 21, n. 8, p. 1260-1271, 2012. ISSN 1055-9965.

CALAN, M.; YILMAZ, O.; KELEKCI, S. Is elevated red blood cell distribution width a new risk factor for polycystic ovary syndrome? , 2014.

CALIŞKAN, S. et al. Effect of simvastatin therapy on blood and tissue ATP levels and erythrocyte membrane lipid composition. **Research in Experimental Medicine**, v. 199, n. 4, p. 189-194, 2000. ISSN 0300-9130.

COMPORTI, M. et al. Iron release, oxidative stress and erythrocyte ageing. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 32, n. 7, p. 568-576, 2002. ISSN 0891-5849.

CUSTODIO, I. D. et al. Impact of Chemotherapy on Diet and Nutritional Status of Women with Breast Cancer: A Prospective Study. **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0157113, 2016. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27310615> >.

DE ARVELOS, L. R. et al. Bivariate and multivariate analyses of the influence of blood variables of patients submitted to Roux-en-Y gastric bypass on the stability of erythrocyte membrane against the chaotropic action of ethanol. **The Journal of membrane biology**, v. 246, n. 3, p. 231-242, 2013. ISSN 0022-2631.

DE JESUS LEITE, M. A. F. et al. Effects of combined and resistance training on the inflammatory profile in breast cancer survivors: A systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, 2017. ISSN 0965-2299.

DWIGHT, J. S.; RIBEIRO, A. M.; HENDRY, B. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on erythrocyte membrane cholesterol and acyl chain composition. **Clinica Chimica Acta**, v. 256, n. 1, p. 53-63, 1996. ISSN 0009-8981.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose–2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017. ISSN 0066-782X.

FREEDMAN, R. J. et al. Weight and body composition changes during and after adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 5, p. 2248-53, May 2004. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126549> >.

HUANG, D.-P.; MA, R.-M.; XIANG, Y.-Q. Utility of red cell distribution width as a prognostic factor in young breast cancer patients. **Medicine**, v. 95, n. 17, 2016.

HUWILER, A.; PFEILSCHIFTER, J. Lipids as targets for novel anti-inflammatory therapies. **Pharmacology & therapeutics**, v. 124, n. 1, p. 96-112, 2009. ISSN 0163-7258.

JONES, L. W. et al. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. **Lancet Oncol**, v. 10, n. 6, p. 598-605, Jun 2009. ISSN 1474-5488 (Electronic) 1470-2045 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482248> >.

LEMOES, G. S. D. et al. Influence of glucose concentration on the membrane stability of human erythrocytes. **Cell biochemistry and biophysics**, v. 61, n. 3, p. 531-537, 2011. ISSN 1085-9195.

MAKARI-JUDSON, G. et al. Weight gain following breast cancer diagnosis: implication and proposed mechanisms. **World journal of clinical oncology**, v. 5, n. 3, p. 272, 2014.

MARKS, P. A.; JOHNSON, A. B. Relationship between the age of human erythrocytes and their osmotic resistance: a basis for separating young and old erythrocytes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 37, n. 11, p. 1542, 1958.

MASON, R. P. et al. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 14, p. 9337-9345, 2006. ISSN 0021-9258.

MCCLLENAGHAN, N. H. Determining the relationship between dietary carbohydrate intake and insulin resistance. **Nutrition research reviews**, v. 18, n. 2, p. 222-240, 2005. ISSN 1475-2700.

MICHEL, J.-B. et al. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. **European heart journal**, v. 32, n. 16, p. 1977-1985, 2011. ISSN 1522-9645.

MILECH, A. et al. Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes (2015-2016). **São Paulo**, 2016.

MONTAGNANA, M.; DANESE, E. Red cell distribution width and cancer. **Annals of translational medicine**, v. 4, n. 20, 2016.

NATARAJAN, L. et al. Time-varying effects of prognostic factors associated with disease-free survival in breast cancer. **American journal of epidemiology**, v. 169, n. 12, p. 1463-1470, 2009. ISSN 1476-6256.

NEY, J. G. et al. Associations of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids and tocopherols with proxies of membrane stability and subcutaneous fat sites in male elite swimmers. **Nutrition research**, v. 29, n. 9, p. 623-630, 2009. ISSN 0271-5317.

OZENOGU, A. et al. Reference values of body composition for adult females who are classified as normal weight, overweight or obese according to body mass index. **Endocr Regul**, v. 43, n. 1, p. 29-37, Jan 2009. ISSN 1210-0668 (Print) 1210-0668 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19309236> >.

PATNAIK, J. L. et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. **Breast Cancer Res**, v. 13, n. 3, p. R64, Jun 20 2011. ISSN 1465-542X (Electronic) 1465-5411 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21689398> >.

PENHA-SILVA, N. et al. Influence of age on the stability of human erythrocyte membranes. **Mechanisms of ageing and development**, v. 128, n. 7, p. 444-449, 2007. ISSN 0047-6374.

ROCK, C. L.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. **J Clin Oncol**, v. 20, n. 15, p. 3302-16, Aug 1 2002. ISSN 0732-183X (Print) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12149305> >.

RYAN-HARSHMAN, M.; ALDOORI, W. New dietary reference intakes for macronutrients and fibre. **Canadian family physician**, v. 52, n. 2, p. 177, 2006.

SEWELL, H. F. et al. Chemotherapy-induced differential changes in lymphocyte subsets and natural-killer-cell function in patients with advanced breast cancer. **International journal of cancer**, v. 55, n. 5, p. 735-738, 1993. ISSN 1097-0215.

TETE, S. et al. **Nutrition and cancer prevention**: SAGE Publications Sage UK: London, England 2012.

LEITE, M. A. F. de J. et al.,

TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 65, n. 2, p. 87-108, 2015. ISSN 1542-4863.

TZIAKAS, D. et al. Red blood cell distribution width—a strong prognostic marker in cardiovascular disease—is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 51, n. 4, p. 243-254, 2012. ISSN 1386-0291.

TZIAKAS, D. N. et al. The role of red blood cells in the progression and instability of atherosclerotic plaque. **International journal of cardiology**, v. 142, n. 1, p. 2-7, 2010. ISSN 0167-5273.

USDA. **United States Department of Agriculture (USDA) Food Composition Databases. United States Department of Agriculture (USDA).** Washington, DC, USA 2006.

UYDU, H. A. et al. The effects of atorvastatin therapy on rheological characteristics of erythrocyte membrane, serum lipid profile and oxidative status in patients with dyslipidemia. **The Journal of membrane biology**, v. 245, n. 11, p. 697-705, 2012. ISSN 0022-2631.

UYUKLU, M.; MEISELMAN, H. J.; BASKURT, O. K. Effect of decreased plasma cholesterol by atorvastatin treatment on erythrocyte mechanical properties. **Clinical hemorheology and microcirculation**, v. 36, n. 1, p. 25-33, 2007. ISSN 1386-0291.

VANCE, V. et al. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. **Obes Rev**, v. 12, n. 4, p. 282-94, Apr 2011. ISSN 1467-789X (Electronic) 1467-7881 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20880127> >.

VIRMANI, R. et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 25, n. 10, p. 2054-2061, 2005. ISSN 1079-5642.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 101, n. 4, p. 1-20, 2013. ISSN 0066-782X.