

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

LÍVIA EMI INUMARU

**FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PARA CÂNCER DE
MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO CASO-
CONTROLE**

Goiânia
2011

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS (TEDE) NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Autor (a):	Lívia Emi Inumaru		
E-mail:	livia_emi@hotmail.com		
Seu e-mail pode ser disponibilizado na página?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	
Vínculo empregatício do autor			
Agência de fomento:		Sigla:	
País:	Brasil	UF:	GO
		CNPJ:	
Título:	Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: revisão sistemática e estudo caso-controle		
Palavras-chave:	câncer de mama, fatores de risco, fatores socioeconômicos, atividade física		
Título em outra língua:	Risk and protective factors for breast cancer: systematic review and case-control study		
Palavras-chave em outra língua:	Breast cancer, risk factors, socioeconomic factors, physical activity		
Área de concentração:	Diagnóstico e Intervenção Nutricional e em Saúde		
Data defesa: (dd/mm/aaaa)	28/03/2011		
Programa de Pós-Graduação:	Nutrição e Saúde		
Orientador (a):	Maria Margareth Veloso Naves		
E-mail:	mnaves@fanut.ufg.br		
Co-orientador (a):*	Érika Aparecida da Silveira		
E-mail:	erikasil@terra.com.br		

*Necessita do CPF quando não constar no SisPG

3. Informações de acesso ao documento:

Liberação para disponibilização?¹ total parcial

Em caso de disponibilização parcial, assinale as permissões:

Capítulos. Especifique: _____

Outras restrições: _____

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF ou DOC da tese ou dissertação.

O Sistema da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações garante aos autores, que os arquivos contendo eletronicamente as teses e ou dissertações, antes de sua disponibilização, receberão procedimentos de segurança, criptografia (para não permitir cópia e extração de conteúdo, permitindo apenas impressão fraca) usando o padrão do Acrobat.

Lívia Emi Inumaru

Assinatura do (a) autor (a)

Data: 13 / 04 / 2011

¹ Em caso de restrição, esta poderá ser mantida por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Todo resumo e metadados ficarão sempre disponibilizados.

LÍVIA EMI INUMARU

**FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PARA CÂNCER DE
MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E ESTUDO CASO-
CONTROLE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás para obtenção do título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Margareth Veloso Naves

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Érika Aparecida da Silveira

Linha de pesquisa: Diagnóstico e Intervenção Nutricional em Saúde

Goiânia
2011

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação na (CIP)
GPT/BC/UFG**

I619f Inumaru, Lívía Emi.
Fatores de risco e de proteção para câncer de mama
[manuscrito]: revisão sistemática e estudo caso-controle /
Lívía Emi Inumaru. - 2011.
102 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Margareth Veloso Naves;
Co-orientadora: Prof^a Dr^a Érika Aparecida da Silveira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Nutrição, 2011.

Bibliografia.

Inclui lista de tabelas.

Apêndices.

1. Câncer de mama 2. Fatores de risco 3. Fatores
socioeconômicos 4. Atividade física I. Título.

CDU: 618.19-006

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO E SAÚDE

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

Aluno(a): Lívia Emi Inumaru

Orientador(a): Prof^a Dr^a Maria Margareth Veloso Naves

Co-Orientador(a): Prof^a Dr^a Érika Aparecida da Silveira

Membros:

1. Dr^a Maria Margareth Veloso Naves
2. Dr^a Maria do Rosário Gondim Peixoto (FANUT/UFG)
3. Dr^a Ana Lúcia Amaral Eisenberg (INCA)

Membros suplentes:

1. Dr^a Maria Paula Curado (IARC)
2. Dr^a Marília Dalva Turchi (IPTSP/UFG)

Data: 28/03/2011

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina...”
(Cora Coralina)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me ajudar a transpor todos os obstáculos, transformando-os em grandes experiências de vida.

À minha família, pelo apoio e dedicação durante todos os anos de minha vida.

Aos meus amigos, pelo companheirismo e por acreditarem em mim. Agradeço especialmente à amiga Maíra Irineu Gomes Duarte Quintanilha, sem a qual não teria iniciado este trabalho.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Maria Margareth Veloso Naves, por sua experiência, paciência e dedicação na construção deste trabalho.

À minha co-orientadora, Prof^a Dr^a Érika Aparecida da Silveira, por suas inestimáveis contribuições à metodologia e análise dos dados desta pesquisa.

Aos médicos e funcionários do Hospital Araújo Jorge e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, pelo grande auxílio ao longo destes anos na coleta de dados e, principalmente, por acreditarem na importância da Nutrição na prevenção do câncer de mama.

Às acadêmicas, Amélia Cristina Stival Duarte, Marina Teixeira Rocha, Samantha Pereira Araújo e Carlla Cristina, pela participação ativa ao longo da coleta de dados.

Às mulheres entrevistadas durante esta pesquisa, pela abertura e disposição em responderem às perguntas que lhes eram feitas. Meus sinceros e profundos agradecimentos àquelas que, mesmo diante do recém-diagnóstico de câncer de mama, encontraram forças e coragem para participarem deste estudo.

RESUMO

O câncer de mama é um importante problema de Saúde Pública, sendo a neoplasia que mais acomete as mulheres. Os objetivos do estudo foram elaborar uma revisão sistemática dos fatores de risco e de proteção para o câncer de mama, e investigar estes fatores em mulheres atendidas em dois hospitais públicos de Goiânia-Goiás. Na revisão sistemática, foram pesquisadas variáveis associadas à amamentação, à atividade física, à composição corporal e à ingestão de bebida alcoólica. A busca de estudos coorte e caso-controle referentes ao período de 2007 a 2010 foi realizada nas bases PubMed, Lilacs e SciELO, no primeiro semestre de 2010. O estudo analítico foi do tipo caso-controle, de base hospitalar. Os casos foram entrevistados no Hospital Araújo Jorge (hospital referência para tratamento de câncer em Goiânia) e no serviço de mama do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG), e os controles, no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do HC/UFG. As variáveis investigadas no estudo analítico foram: dados socioeconômicos, história familiar de câncer, variáveis hormonais, lactação, medidas antropométricas, consumo de bebida alcoólica, atividade física e tabagismo. Para análise estatística, usou-se o programa Stata, 8.0. Por meio da revisão sistemática, observou-se que as práticas de lactação e de atividade física constituem fatores de proteção importantes para o câncer de mama, enquanto que o consumo de bebida alcoólica constitui um fator de risco, de acordo com a maior parte da literatura. Além disso, segundo a revisão sistemática, o aumento das medidas antropométricas associou-se positivamente com o câncer de mama na pós-menopausa, com exceção da gordura corporal, cujas evidências ainda são contraditórias, tanto na pré- quanto na pós-menopausa. No estudo caso-controle foram coletados dados de 279 mulheres (93 casos e 186 controles). Renda per capita, zona de residência, história familiar de qualquer tipo de câncer e atividade física estiveram associados com o câncer de mama. Renda per capita igual ou inferior a ½ salário mínimo (OR= 1,87; IC 95%= 1,06-3,29), residência em zona rural (OR= 4,93; IC 95%= 1,65-14,73) e presença de história familiar de câncer de mama em parentes de 1º grau (OR= 5,38; IC 95%= 1,46-19,93) foram considerados fatores de risco para a neoplasia mamária na população estudada. Mulheres ativas apresentaram menor chance de desenvolvimento da doença quando comparadas às sedentárias (OR= 0,23; IC 95%= 0,10-0,55). A prática de atividade física no lazer durante a fase jovem (20 anos de idade) também se mostrou protetora para o câncer de mama (OR= 0,13; IC 95%= 0,03-0,54). Por meio do estudo de revisão, é possível concluir que a melhor forma de prevenção do câncer de mama é a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo a prática da amamentação e da atividade física, o controle da ingestão de bebida alcoólica e a manutenção de um peso corporal adequado. Segundo os resultados do estudo caso-controle, pode-se concluir que baixa renda per capita, residência em zona rural e presença de história familiar de câncer de mama são fatores de risco para a neoplasia mamária, enquanto que a prática de atividade física é protetora.

Palavras-chave: atividade física, câncer de mama, fatores de risco, fatores socioeconômicos

ABSTRACT

Breast cancer is an important health concern, being the neoplasm that most affects women. The aims of this study were to elaborate a systematic review on risk and protective factors for breast cancer, and to investigate these factors in women who received health care in two public hospitals of Goiânia, Goiás. In the systematic review, we surveyed the following variables: breastfeeding, physical activity, body composition and alcoholic drink consumption. In the first half of 2010, we performed a review on cohort and case-control studies corresponding to the years 2007 to 2010, through PubMed, Lilacs and SciELO databases. The analytical study was a case-control of outpatient basis. Cases were interviewed at Araújo Jorge Hospital (public hospital of Goiânia specialized in cancer) and at the breast service of Clinical Hospital from Federal University of Goiás (HC/UFG), and controls were selected among users of the Gynecology and Obstetrics Clinic at the HC/UFG. Investigated variables included: socioeconomic data, family history of cancer, hormonal variables, breastfeeding, anthropometric measures, alcoholic drink consumption, physical activity and smoking habit. Data were analyzed through Statistical Software for Professional, version 8.0. According to the systematic review, breastfeeding and physical activity are important protective factors for breast cancer, while alcoholic drink consumption is considered a risk factor. The increase of anthropometric measures was positively associated with postmenopausal breast cancer, except for body fatness, whose evidences are still contradictory in both premenopausal and postmenopausal breast cancer. In case-control study, we collected data from 279 women (93 cases and 186 controls). Per capita income, area of residence, family history of breast cancer and physical activity were associated with breast cancer. Per capita income equal to or lower than ½ Brazilian minimum wage (OR= 1.88; 95%CI= 1.06-3.29), residence in rural area (OR= 4.93; 95%CI= 1.65-14.73) and presence of family history of breast cancer (OR= 5.38; 95%CI= 1.46-19.93) were considered risk factors for breast neoplasm in the present sample. Active women were at lower risk of developing breast cancer, compared to sedentary women (OR= 0.23; CI= 0.10-0.55), and that ones who had practiced leisure physical activity at young age (20 years-old) were less likely to develop the disease, compared to who had ever practiced (OR= 0.13; CI= 0.03-0.54). Through the systematic review, it is possible to conclude that the best way of preventing breast cancer is to adopt a healthy lifestyle, including the practice of breastfeeding and physical activity, the control of alcoholic drink consumption and the maintenance of an adequate body weight. According to case-control study, we can conclude that having low per capita income, living in rural area and having family history of breast cancer are risk factors for breast cancer, and practicing physical activity is a protective factor for the disease.

Keywords: breast cancer, physical activity, risk factors, socioeconomic factors

SUMÁRIO

	CAPÍTULO 1	9
1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	15
2.1	OBJETIVO GERAL	15
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3	METODOLOGIA	16
3.1	REVISÃO SISTEMÁTICA	16
3.2	ESTUDO CASO-CONTROLE	18
3.2.1	Delineamento	18
3.2.2	Amostra	18
3.2.3	Coleta de dados	20
	<u>Variáveis hormonais</u>	21
	<u>Lactação</u>	21
	<u>Medidas antropométricas</u>	22
	<u>Bebida alcoólica</u>	23
	<u>Atividade física</u>	25
	<u>Tabagismo</u>	25
3.2.4	Análise estatística	27
3.2.5	Aspectos éticos	28
	REFERÊNCIAS	29
	CAPÍTULO 2 – ARTIGO: FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PARA O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	32
	CAPÍTULO 3 – ARTIGO: RISK AND PROTECTIVE FACTORS FOR BREAST CANCER IN AN EPIDEMIOLOGICAL TRANSITION AREA, BRAZIL: A CASE-CONTROL STUDY	56
	CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
	APÊNDICES	78
	ANEXOS	87

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

O câncer consiste em uma enfermidade crônica, caracterizada pelo crescimento desordenado de células neoplásicas, o qual é resultante de alterações no código genético. Entre 5% a 10% dos cânceres são resultados diretos da herança de genes relacionados à neoplasia, mas a maior parte envolve danos ao material genético que se acumulam ao longo do tempo. Estes danos podem ser de origem física, química ou biológica (NAVES, 2008; WCRF; AICR, 2007).

O processo de carcinogênese compreende três etapas sequenciais: iniciação, promoção e progressão. Entretanto, na prática, o processo é contínuo, com intersecção e simultaneidade entre as etapas. A primeira fase da carcinogênese, a iniciação, envolve a exposição de células normais a agentes carcinogênicos, sejam de origem física, química ou biológica, que causam lesões no DNA, promovendo a alteração na regulação do seu ciclo celular. Células iniciadas apresentam maior resposta a estímulos proliferativos e menor resposta à apoptose ou morte programada. Os fatores genéticos envolvidos são basicamente a inativação de genes supressores e/ou ativação de proto-oncogenes. Os genes supressores exercem uma função reguladora, promovendo a síntese de proteínas que bloqueiam a multiplicação celular ou que promovem a reparação do DNA lesado. Para que seja desencadeado o processo carcinogênico, estes genes precisam ser inativados por mutação em ambos os alelos. Os principais genes supressores da carcinogênese mamária são p53, ATM, BRCA-1 e 2 e CHECK-2, ao passo que os principais oncogenes envolvidos na tumorigênese mamária são o HER-2, c-myc, int-2 e o ras. A ativação de apenas um dos genes alelos, no caso dos oncogenes, é suficiente para determinar a alteração protéica codificada e, subsequentemente, favorecer a multiplicação celular (BARROS; BARROS, 2006; HARRIS, 1991).

A fase de promoção resulta da sobrevivência e proliferação de células iniciadas, em uma dimensão superior à encontrada em células normais, o que aumenta a

probabilidade de danos genéticos adicionais. Este processo depende de estímulos promotores que, no caso da carcinogênese mamária, são principalmente os hormônios esteroides, as substâncias inflamatórias e os fatores de crescimento. Esta etapa ocorre de forma lenta e pode se estender por décadas. Acredita-se que uma célula maligna mamária leva aproximadamente 10 anos para se tornar um tumor de 1 cm. Na última fase, a progressão, manifestam-se duas particularidades das células malignas: a capacidade de invasão e de metástase (BARROS; BARROS, 2006; HARRIS, 1991).

No que se refere à epidemiologia, as neoplasias malignas constituem-se na segunda causa de morte na população desde 2003, sendo superada apenas pelas doenças cardiovasculares. Os cânceres representam aproximadamente 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informações sobre Mortalidade (GARÓFOLO et al., 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Dentre os vários tipos de câncer, o de mama é o segundo mais frequente em todo o mundo e o mais comum entre as mulheres. A cada ano, cerca de 22% de casos novos de câncer em mulheres são de mama. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o número de novos casos de câncer de mama esperados para o Brasil para o ano de 2010 foi de 49.240, com um risco estimado de 49,27 casos a cada 100 mil mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; NAVES, 2008).

Na Região Centro-Oeste, sem considerar os tumores de pele não-melanoma, o câncer de mama é o mais frequente, com risco estimado, para o ano de 2010, de 37,68 casos a cada 100 mil mulheres. Esta estimativa é semelhante à encontrada no estado de Goiás, cuja incidência estimada é de 34,44 casos a cada 100 mil mulheres. Em se tratando do município de Goiânia, esta estimativa é semelhante à nacional, apresentando risco estimado de 51,87 novos casos a cada 100 mil mulheres. De acordo com os dados de registro de câncer de base populacional do INCA, entre os anos de 2001 e 2005, em Goiânia, a taxa de incidência de câncer de mama foi de 67,81 novos casos por 100 mil mulheres, valor superior à estimativa projetada para o ano de 2010 na capital. Em relação à mortalidade, no ano de 2007 foi detectada a taxa de 7,81 casos de morte por câncer de mama em 100 mil mulheres, o que corresponde a aproximadamente o dobro da mortalidade encontrada para o ano de 1980 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Segundo o estudo

de Freitas-Júnior et al. (2010), entre os anos de 1988 e 2003, foram registrados 3.310 novos casos de câncer de mama em Goiânia, e a incidência da neoplasia mamária foi aumentando significativamente em todos os grupos etários. Na faixa etária dos 40 e 59 anos de idade foi observado o maior aumento da incidência, passando de 14,39 novos casos a cada 100 mil mulheres em 1988 para 41,70 a cada 100 mil em 2003. Este aumento pode ser explicado, em parte, pela melhora dos programas de rastreamento do câncer de mama implantados em Goiânia.

Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico, quando diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estádios avançados. No Centro-Oeste, entre 1986 e 1990, no Hospital Araújo Jorge, especializado em Oncologia, 68% dos casos foram diagnosticados nos estádios mais avançados (III e IV). Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%, sendo que, para países desenvolvidos, essa sobrevida aumenta para 73% e, nos países em desenvolvimento, fica em torno de 57% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; PAULINELLI et al., 2003).

O aprimoramento do diagnóstico do câncer de mama, o envelhecimento populacional, o processo de urbanização intensa, a redução da atividade física, as mudanças no comportamento reprodutivo (nuliparidade e idade avançada na primeira gestação) e a adoção da dieta típica ocidental, caracterizada por alta ingestão de energia e gorduras e pobre em fibras e vegetais em geral, têm contribuído para o panorama epidemiológico atual (GARÓFOLO et al., 2004; NAVES, 2008; PAULINELLI et al., 2003).

Os fatores de risco para o câncer de mama variam desde a idade até alterações genéticas complexas. A idade continua sendo um dos fatores de risco mais importantes, sendo que as taxas de incidência vêm aumentando rapidamente até os 50 anos de idade e, posteriormente, este aumento ocorre de forma mais lenta. Desta forma, pode-se dizer que, apesar de ser um câncer mais relacionado à pós-menopausa, vem havendo um aumento na incidência de câncer de mama em mulheres jovens, nos últimos anos. Além da idade, outras variáveis estão relacionadas à doença, tais como história familiar de câncer de mama, aspectos da história ginecológica e nível

socioeconômico (FREITAS-JÚNIOR et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; WCRF; AICR, 2007).

Entre 4% e 9% dos casos de câncer de mama são hereditários, e geralmente são causados por mutações nos genes supressores de tumores, como BRCA1 e BRCA2. Estima-se que mulheres que apresentam mutações nestes genes têm até 85% de chance de desenvolverem câncer de mama antes dos 70 anos de idade. Já em relação à história ginecológica, aspectos como menarca precoce, primeira gestação tardia, nuliparidade e menopausa tardia também podem estar associadas ao aumento do risco de câncer de mama (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009; PINHO; COUTINHO, 2005; PINHO; COUTINHO, 2007; WCRF; AICR, 2007).

No que se refere ao nível socioeconômico, existe uma associação positiva entre câncer de mama, urbanização e status socioeconômico da população, encontrada em países desenvolvidos. Esta associação pode ser explicada, em parte, pela maior exposição a fatores de risco como nuliparidade e adiamento da gestação, e maior acesso a serviços de rastreamento mamográfico, encontrados nesta parcela da população (HECK; PAMUK, 1997).

A lactação também está associada à história ginecológica e foi recentemente apontada como um fator de proteção convincente contra o câncer de mama em mulheres na pré e na pós-menopausa. O mecanismo de proteção está associado à diferenciação completa de células mamárias e ao menor tempo de exposição à ação de hormônios sexuais, que se encontram diminuídos durante a amenorréia induzida pela lactação. Além disso, a intensa esfoliação do tecido mamário e a apoptose maciça de células epiteliais, decorrentes do processo de lactação, podem reduzir o risco de câncer de mama por meio da eliminação de células que tenham sofrido dano potencial no DNA. Em um estudo coorte e na maioria dos estudos caso-controle foi observada redução do risco de neoplasia de mama quando mulheres que amamentaram alguma vez na vida foram comparadas com aquelas que nunca amamentaram. Além disso, na maior parte dos estudos foi detectada a redução do risco de câncer de mama à medida em que se aumentava o tempo de duração da amamentação (NAVES; QUINTANILHA; INUMARU, 2008; WCRF; AICR, 2007).

Em mulheres na pós-menopausa, o excesso de gordura corporal é considerado um fator de risco convincente para o câncer de mama, enquanto que, na pré-menopausa, é um fator de proteção provável. Na pós-menopausa, o excesso de gordura corporal pode elevar os níveis séricos de insulina, IGF (fator de crescimento semelhante à insulina) e estrogênio, e estes hormônios podem potencializar a carcinogênese e inibir a apoptose de células cancerígenas. Além disso, a localização de tecido adiposo na região abdominal e o ganho de peso na idade adulta provavelmente aumentam o risco para câncer de mama neste grupo de mulheres. Uma meta-análise de quatro estudos coorte demonstrou que o aumento de oito centímetros na circunferência da cintura pode aumentar o risco de câncer de mama pós-menopausa em até 5%. Na pré-menopausa, ainda não existe nenhum mecanismo bem estabelecido que explique a gordura corporal como um fator de proteção. Existe a hipótese de que o excesso de peso poderia levar a ciclos anovulatórios mais frequentes e, assim, reduzir a exposição à progesterona endógena. No entanto, esta explicação não é aceita por alguns estudiosos, os quais acreditam que a progesterona natural seria protetora (WCRF; AICR, 2007).

O maior ganho de estatura até a idade adulta é considerado pelo WCRF e AICR (2007) como um fator de risco provável na pré-menopausa, e convincente na pós-menopausa. Esta variável pode estar relacionada a muitos processos carcinogênicos, por envolver a atuação do hormônio do crescimento, do fator de crescimento semelhante à insulina e de hormônios sexuais (WCRF; AICR, 2007).

Dentre os fatores associados ao consumo alimentar, destaca-se a ingestão de bebida alcoólica como um fator de risco convincente para câncer de mama tanto em mulheres na pré quanto na pós-menopausa. O álcool pode estar envolvido na carcinogênese por meio de alguns de seus componentes, como o acetaldeído, e também por propiciar a peroxidação lipídica e a produção de radicais livres (NAVES; QUINTANILHA; INUMARU, 2008).

Em contrapartida, a prática regular de atividade física é considerada um fator protetor provável contra o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, porém, na pré-menopausa, as evidências de proteção ainda são limitadas. Em longo prazo, a prática regular de atividade física favorece o aumento da eficiência metabólica do

organismo, e induz à menor resistência à ação da insulina. Além disso, promove a redução dos níveis de estrogênios em mulheres na pós-menopausa (WCRF; AICR, 2007).

Ainda no que se refere ao estilo de vida, a relação entre tabagismo e câncer de mama é bastante controversa, e o mesmo ainda não é considerado um fator bem estabelecido para tal neoplasia. Alguns autores relatam que componentes do cigarro apresentam efeito genotóxico ao epitélio mamário, podendo constituir fator de risco para o câncer de mama. Em contrapartida, outros autores têm demonstrado que o tabagismo pode exercer papel protetor, visto que pode proporcionar menopausa precoce e menor peso relativo (MAGNUSSON; WEDRÉN; ROSENBERG, 2007; YINGSONG et al., 2007).

O câncer de mama é uma doença de grande importância para a Saúde Pública em nível mundial, e o conhecimento dos fatores de risco em determinada população auxilia na identificação de grupos mais susceptíveis, bem como na adoção de políticas públicas voltadas à prevenção e ao controle desta neoplasia (SCLOWITZ et al., 2005; ZAGO et al., 2005). Embora seja um tema relevante, são poucos os estudos caso-controle nacionais e, sobretudo, regionais, publicados, e que envolvem os fatores de risco e de proteção para câncer de mama. Em um levantamento bibliográfico realizado em setembro de 2010 nas bases SciELO (www.scielo.org) e LILACS (<http://bases.bireme.br>), foram recuperados apenas seis artigos caso-controle que abordam os fatores de risco e de proteção para o câncer de mama no Brasil. Destes, nenhum foi desenvolvido na região Centro-Oeste, e somente três foram publicados nos últimos 5 anos.

Tendo em vista o atual quadro epidemiológico do câncer de mama, a carência de estudos nacionais e regionais recentes que envolvem os fatores de risco e de proteção para a neoplasia mamária e a necessidade de se conhecer os fatores envolvidos na etiologia da doença para a elaboração de estratégias para a sua prevenção primária, o presente estudo justifica-se por contribuir para um maior conhecimento dos fatores determinantes desta enfermidade em um contexto regional.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão sistemática dos fatores de risco e de proteção para o câncer de mama e investigar estes fatores em mulheres recém-diagnosticadas e atendidas no serviço de mama do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG) e no Hospital Araújo Jorge, em Goiânia-Goiás.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Fazer uma revisão sistemática dos fatores de risco e de proteção para câncer de mama, relacionados à nutrição e à atividade física.
- Descrever o perfil das participantes da pesquisa em relação às variáveis socioeconômicas, ginecológicas, antropométricas, lactação, consumo de bebida alcoólica, atividade física e tabagismo.
- Comparar entre mulheres com câncer (casos) e respectivos controles, variáveis socioeconômicas, ginecológicas, antropométricas, lactação, consumo de bebida alcoólica, atividade física e tabagismo.
- Avaliar a associação entre o câncer de mama e as variáveis estudadas.

3 METODOLOGIA

3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura referente aos estudos de delineamento coorte e caso-controle, com enfoque populacional e ambulatorial, publicados nos últimos quatro anos (2007 a 2010), nas bases PubMed (www.pubmed.gov), Lilacs (<http://bases.bireme.br>) e SciELO (www.scielo.org). Foram delimitados os últimos quatro anos, uma vez que o trabalho do WCRF e AICR (2007) incluiu estudos publicados até o ano de 2006.

A busca foi realizada em maio de 2010, e os limites usados para a pesquisa bibliográfica na base PubMed foram: materiais referentes aos últimos cinco anos, em língua inglesa ou espanhola, modelos humanos e gênero feminino. Os descritores usados para a obtenção de estudos caso-controle foram: “*breast cancer, risk factors* e *case-control*”. Desta forma, foram recuperados 1.055 artigos, dos quais somente 13 foram selecionados, conforme os critérios de inclusão e exclusão mostrados na Tabela 1. Já para a obtenção de estudos coorte, foram usados os seguintes descritores: “*breast cancer, risk factors* e *cohort*”, recuperando-se, assim, 1.020 estudos. Destes, somente 14 foram selecionados, segundo os critérios pré-definidos.

Em relação à base de dados Lilacs, a busca foi feita por meio do formulário básico, usando-se os descritores “câncer de mama e fatores de risco e caso-controle”, e “câncer de mama e fatores de risco e coorte”, recuperando-se 18 e 3 artigos, respectivamente. Destes, nenhum atendeu aos critérios de inclusão do presente estudo.

Já a busca na base SciELO foi realizada por meio do método integrado e referente à área de Saúde Pública. Os descritores usados foram: “*breast cancer, risk factors, case control*” e “*breast cancer, risk factors, cohort*”, recuperando-se, assim, 8 e 3 artigos, respectivamente, dos quais nenhum foi selecionado para o presente estudo por não atender aos critérios estabelecidos.

Desta forma, foram objetos desta revisão 27 artigos, dos quais 13 são do tipo caso-controle e 14, do tipo coorte. Além destes, ao longo desta revisão foram citados outros documentos para fundamentação teórica e discussão do tema.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão de artigos para revisão sistemática, 2010.

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artigos publicados entre os anos de 2007 e 2010 ▪ Conter no título o termo “<i>breast cancer</i>” ou “câncer de mama” ▪ Conter no título ou resumo as seguintes variáveis: amamentação/lactação, álcool, antropometria e/ou atividade física ▪ Artigos de boa qualidade metodológica, publicados em periódicos classificados como A pelos comitês de Saúde Coletiva e de Medicina II do sistema Qualis/Capes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Artigos anteriores ao ano de 2007 ▪ Estudos sobre aspectos bioquímicos, genéticos, moleculares, referentes à alimentação, vírus, radiação, recidivas de câncer, medicamentos, associação com outras doenças, prevenção secundária e mecanismos de carcinogênese.

As evidências discutidas nesta revisão são classificadas como convincentes, prováveis ou inconclusivas. Conforme o WCRF e o AICR (2007), as evidências são consideradas convincentes quando confirmadas por pelo menos 2 estudos coorte e por evidência experimental; prováveis, quando confirmadas por pelo menos 2 estudos coorte ou 5 estudos do tipo caso-controle; e como inconclusivas, quando o corpo de evidências é limitado em número de estudos disponíveis e, ou, em qualidade dos estudos. Nas classificações convincentes e prováveis, os estudos considerados deveriam ser independentes, de boa qualidade científica e possuir evidências de plausibilidade biológica.

3.2 ESTUDO CASO-CONTROLE

3.2.1 Delineamento

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle, de base hospitalar.

3.2.2 Amostra

Para o dimensionamento da amostra, foram considerados os seguintes parâmetros: nível de significância de 5%, um poder de estudo ($1 - \beta$) de 80 %, uma proporção de dois controles para cada caso, e uma razão de produtos cruzados (*Odds Ratio* – OR) de 2,5, para uma prevalência de exposição ao consumo de risco de álcool entre os controles (mulheres adultas de Goiânia) de 14,4% (PEIXOTO et al., 2008). Segundo esses parâmetros, a amostra deveria incluir 93 casos e 186 controles.

A pesquisa dos casos foi realizada com mulheres diagnosticadas com neoplasia da mama, atendidas nos Ambulatórios de Tecido Conjuntivo e de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge (HAJ), e no serviço de mama do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG), no município de Goiânia-Goiás. O HAJ consiste em uma unidade de saúde privada e filantrópica que atende, em média, 80% dos pacientes por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), e é considerado referência no tratamento de câncer na região Centro-Oeste. HC/UFG consiste em uma instituição pública de ensino e de saúde do estado de Goiás, que atende a uma grande demanda de usuários provenientes, em sua grande maioria, do SUS.

O diagnóstico da neoplasia foi realizado pelas equipes médicas das referidas instituições, por meio de exames clínicos e histopatológicos. Os critérios de inclusão e exclusão dos casos estão mostrados na Tabela 2. Foram coletados os casos ambulatoriais, e não hospitalares, pois a maioria das pacientes internadas já havia sido submetida a algum tipo de tratamento.

Os controles foram selecionados entre as usuárias do Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG). A seleção dos controles foi realizada da seguinte forma: as mulheres da sala de espera do ambulatório foram convidadas de maneira coletiva ou individual a

participarem das entrevistas após a explicação do estudo. Para aquelas que aceitaram fazer parte da pesquisa foi verificado se as mesmas atendiam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na Tabela 3.

Tabela 2. Critérios de inclusão e exclusão dos casos atendidos nos Ambulatórios de Tecido Conjuntivo e de Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge, e no serviço de mama do Hospital das Clínicas da UFG (Goiânia, 2010)

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> Mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama (até o estágio III) Pacientes que ainda não tivessem iniciado o tratamento cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico Mulheres histerectomizadas, desde que possuíssem exame bioquímico de FSH¹ Mulheres que concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes sem câncer de mama Mulheres diagnosticadas com câncer de mama e que já tivessem iniciado o tratamento Pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama que tivessem apresentado câncer em outra localização Pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama em estágio avançado da doença (IV) Pacientes que tivessem acompanhamento nutricional Mulheres com deficiência física ou mental que impossibilitasse a obtenção dos dados

¹ Foram consideradas mulheres na pós-menopausa aquelas com FSH \geq 30mIU/mL (CAMPANER et al., 2006).

Tabela 3. Critérios de inclusão e exclusão dos controles atendidos no Ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Goiânia, 2010)

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none"> Mulheres com idade próxima à dos casos (\pm5 anos) Mulheres histerectomizadas, desde que possuíssem exame bioquímico de FSH¹ Mulheres que concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 	<ul style="list-style-type: none"> Mulheres com história ou suspeita de câncer de mama ou qualquer outra doença na mama Pacientes com qualquer tipo de câncer (outra localização) Gestantes ou puérperas Pacientes que tivessem acompanhamento nutricional Mulheres com deficiência física ou mental que impossibilitasse a obtenção dos dados

¹ Foram consideradas mulheres na pós-menopausa aquelas com FSH \geq 30mIU/mL (CAMPANER et al., 2006).

Foram excluídas, de ambos os grupos (casos e controles), mulheres hysterectomizadas que não possuíam exame bioquímico de FSH, visto que a ausência deste exame não permite a classificação das mulheres hysterectomizadas quanto ao seu status menopausal. Também foram excluídas da amostra mulheres que recebiam acompanhamento nutricional para reduzir o viés de informação, uma vez que estas mulheres tendem a possuir um maior conhecimento sobre os fatores determinantes da saúde. Em relação ao estadiamento do câncer de mama, foram excluídas mulheres com estadiamento avançado (estadiamento IV), pois provavelmente estas pacientes teriam manifestações clínicas mais acentuadas da doença, como alteração significativa de peso, podendo, assim, mascarar o comportamento de algumas variáveis estudadas.

3.2.3 Coleta de dados

Após a seleção das mulheres, estas foram entrevistadas por pessoas previamente treinadas para a aplicação do questionário e para a coleta dos dados antropométricos. A entrevista tinha duração de 15 a 20 minutos e era realizada nos períodos matutino e vespertino. Os dados coletados durante a entrevista foram registrados em instrumento próprio (Apêndice B), o qual foi composto de dados socioeconômicos, hormonais, antropométricos e relativos à história familiar, à lactação, à atividade física e ao tabagismo. As perguntas referentes à ingestão de bebida alcoólica, ao tabagismo e à prática de atividade física foram feitas tomando-se como referência o período de 6 meses anteriores à data de entrevista. Dados sobre peso corporal e atividade física também foram coletados considerando-se a idade jovem (20 anos de idade). Esse questionário foi testado em um estudo-piloto com dez mulheres atendidas no Hospital das Clínicas da UFG, sem diagnóstico de câncer de mama, para ajustes em seu conteúdo e tempo de aplicação.

Os dados dos casos e dos controles foram coletados simultaneamente, no período compreendido entre os meses de maio de 2008 a junho de 2010, por três acadêmicas de Nutrição da UFG. Somente a partir de dezembro de 2009, a coleta de casos começou a ser realizada no serviço de mama do HC/UFG. Antes da referida data, todos os casos haviam sido coletados nos ambulatórios de Tecido Conjuntivo e de

Ginecologia e Mama do Hospital Araújo Jorge. Todos os controles foram obtidos no HC/UFG.

Variáveis hormonais

Quanto às variáveis hormonais, foram investigadas as variáveis consideradas pelo WCRF e AICR (2007) e *National Cancer Institute* (2011) e respectivas categorias e critérios de classificação, conforme mostrado na Tabela 4. A variável “número de filhos” foi considerada dicotômica e categórica.

Tabela 4. Categorias, critérios e classificação de exposição para as variáveis hormonais

Variável	Categoria	Critério ¹	Classificação da exposição ²
Idade da menarca	Menarca usual	12 anos ou mais	Ausência de risco para câncer de mama
	Menarca precoce	Antes dos 12 anos	Risco para câncer de mama
Idade da menopausa ³	Menopausa usual	Até os 54 anos	Ausência de risco para câncer de mama
	Menopausa tardia	55 anos ou mais	Risco para câncer de mama
Idade na primeira gestação	Primiparidade não-tardia	Até 30 anos	Ausência de risco para câncer de mama
	Primiparidade tardia	Após os 30 anos	Risco para câncer de mama
Número de filhos	Paridade	Pelo menos 1 filho	Ausência de risco para câncer de mama
	Nuliparidade	Nenhum filho	Risco para câncer de mama

¹ Critérios para idade da menarca e idade da menopausa, segundo o *National Cancer Institute* (2011), e da idade na primeira gestação e do número de filhos, segundo o WCRF e AICR (2007).

² WCRF e AICR (2007).

³ Critério para diagnóstico da menopausa é retrospectivo, baseado no relato de ausência de menstruação há um ano ou mais (SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA, 2006).

Lactação

As participantes da pesquisa foram indagadas quanto à prática de amamentação (presente ou ausente), ao período de duração da lactação de cada filho (em meses) e ao tempo de lactação total (soma dos períodos de amamentação de cada filho).

Posteriormente, esta variável foi categorizada segundo o tempo de amamentação total. Os critérios de classificação de risco encontram-se na Tabela 5.

Medidas antropométricas

Ao longo da entrevista, foram coletados os seguintes dados antropométricos: peso, estatura, circunferência da cintura, circunferência abdominal e ganho de peso na idade adulta. A estatura foi coletada mediante o uso de uma fita métrica afixada a 50 cm do chão e o peso foi medido em balança digital portátil (Tanita, HS301 *Solar Scale*). Aferiram-se a circunferência da cintura e a circunferência abdominal por meio de trena de medidas antropométricas previamente calibrada. Já o valor do ganho de peso durante a vida adulta foi calculado por meio da diferença entre o peso obtido no momento da pesquisa e o peso aos 20 anos de idade (LAHMANN et al., 2005). Este último dado foi reportado pela entrevistada, sendo, portanto, uma variável referida. As medidas antropométricas foram aferidas em duplicata, com exceção do peso, que foi aferido uma única vez.

Para maior confiabilidade dos dados, fez-se um treinamento prévio dos pesquisadores, seguindo o protocolo de Lohman, Roche e Martorell (1988) (Anexo A), e foi realizada também a padronização conforme Habicht (1974). Esta metodologia permite uma identificação rápida da confiabilidade inter e intra- antropometrista. Este autor propõe que cada técnico repita a medida duas vezes para dez observações diferentes, sendo que a soma dos quadrados das diferenças para o mesmo antropometrista define a confiabilidade intra-individual (precisão), enquanto que a soma dos quadrados das diferenças entre dois antropometristas para a mesma observação define a confiabilidade entre indivíduos (exatidão). Quando um antropometrista atinge uma confiabilidade intra-individual menor do que duas vezes a confiabilidade intra-individual do supervisor, ele é considerado preciso. Quando ele apresenta uma confiabilidade entre indivíduos menor do que três vezes a confiabilidade intra-individual do supervisor, o treinando é considerado padronizado.

A coleta dos dados antropométricos foi realizada por meio do protocolo de Lohman, Roche e Martorell (1988). A partir dos dados de peso e estatura foi calculado o

Índice de Massa Corporal (IMC), segundo a fórmula: peso (kg)/ [altura (m)]² (WHO, 2000). Além do cálculo do IMC atual, foi realizada a estimativa do IMC progresso, tomando-se como base o peso corporal relatado aos 20 anos de idade. O IMC foi usado para a estimativa da gordura corporal total, e a circunferência da cintura, para avaliação da gordura abdominal (WCRF; AICR, 2007). As medidas antropométricas coletadas foram avaliadas segundo as categorias indicadas na Tabela 6. Para a variável “ganho de peso durante a idade adulta”, foi realizada a divisão em categorias de ganho de peso a partir dos 20 anos de idade.

Bebida alcoólica

Para a estimativa da ingestão diária de etanol, foi realizado o seguinte cálculo: quantidade de bebida alcoólica consumida por semana, multiplicado pelo respectivo teor alcoólico, dividido por sete (BROWN et al., 2010). Adotaram-se os seguintes parâmetros: 1 lata de cerveja equivalente a 350 mL, 1 garrafa, 600 mL, e um copo, 250 mL. Estes valores foram encontrados por meio de consulta a sites nacionais de cervejarias. Considerou-se o teor alcoólico da cerveja o correspondente a 5^o GL (5g de etanol/100mL de cerveja), segundo Philippi et al. (2003).

Para avaliação do consumo de bebida alcoólica, foram considerados os critérios adotados pelo WCRF e AICR (2007), descritos na Tabela 7.

Tabela 5. Categorias, critérios e classificação de exposição para a variável lactação

Variável	Categoria	Critério ¹	Classificação de exposição ¹
Lactação	Presente	Prática de amamentação	Ausência de risco para câncer de mama
	Ausente	Ausência de amamentação	Risco para câncer de mama

¹ WCRF e AICR (2007).

Tabela 6. Categorias, critérios e classificação de exposição para as variáveis estatura, estado nutricional, circunferência da cintura e ganho de peso durante a idade adulta

Variável	Categoria	Critério ¹	Classificação de exposição ²
Estatura	Baixa	< média + 1 desvio-padrão	Ausência de risco para câncer de mama na pré e na pós-menopausa
	Alta	≥ média + 1 desvio-padrão	Risco para câncer de mama na pré e na pós-menopausa
Estado nutricional	Eutrofia	IMC <25 kg/m ²	Ausência de risco para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa Risco para câncer de mama em mulheres na pré-menopausa
	Excesso de peso	de IMC ≥ 25 kg/m ² e <30 kg/m ² : pré-obesidade IMC ≥30 kg/m ² : obesidade	Ausência de risco para câncer de mama em mulheres na pré-menopausa Risco para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa
Circunferência da cintura para mulheres	Adequada	≤ 80 cm	Ausência de risco para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa
	Inadequada	> 80 cm	Risco para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa
Circunferência abdominal	Adequada	≤ média + 1 desvio-padrão	Não definido
	Inadequada	> média + 1 desvio-padrão	
Ganho de peso durante a idade adulta	Ausente	Ausência de ganho de peso a partir de 20 anos	Ausência de risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa
	Presente	Ganho de peso a partir de 20 anos	Risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa

¹Classificação de IMC de adultos e circunferência da cintura conforme WHO (2000), e ganho de peso segundo Lahmann et al. (2005).

²WCRF e AICR (2007).

Tabela 7. Categorias, critérios e classificação de exposição para a variável bebida alcoólica

Variável	Categoria	Critério ¹	Classificação de exposição ¹
Consumo de bebida alcoólica	Consumo moderado	Consumo de até uma dose (aproximadamente 10-15g de etanol)	Ausência de risco para câncer de mama
	Consumo excessivo	Consumo de mais de uma dose (>15g de etanol)	Risco para câncer de mama

¹ WCRF e AICR (2007).

Atividade física

As participantes da pesquisa foram questionadas quanto à prática de atividade física, e foram classificadas em quatro categorias – ativa, irregularmente ativa A, irregularmente ativa B e sedentária – conforme Matsudo et al. (2002), que validou a versão oito do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), voltada a mulheres adultas, para uma amostra da população brasileira. Os critérios usados para esta classificação estão apresentados na Tabela 8. Foram consideradas as seguintes atividades, com suas respectivas frequências e duração: caminhada, atividades moderadas e atividades vigorosas. A classificação das atividades quanto à intensidade encontra-se na Tabela 9.

Foi realizada também a avaliação da atividade física pregressa (aos 20 anos de idade), considerando-se a prática ou não de atividade física no trabalho, no ambiente doméstico e no lazer.

Tabagismo

As entrevistadas foram arguidas a respeito da prática do tabagismo e respectivos tempos de início e término, quando necessário. Foram consideradas tabagistas aquelas que fumaram regularmente por pelo menos 1 ano (MAGNUSSON; WÉDREN; ROSENBERG, 2007), e foram consideradas ex-tabagistas aquelas que pararam de fumar há, no mínimo, 2 anos da data da entrevista (BROWN et al., 2010). As categorias de risco não foram definidas, uma vez que a relação entre tabagismo e câncer de mama ainda permanece contraditória.

Tabela 8. Categorias, critérios e classificação da exposição para a variável atividade física

Variável	Categoria	Critério ¹	Classificação da exposição ²
Atividade física	Ativa	≥30 min de atividade física moderada e ≥ 5 dias/semana e/ou ≥20 min de atividade física vigorosa e ≥ 3 dias/semana, ou qualquer atividade (caminhada, moderada e vigorosa) somada de frequência ≥ 5 dias/semana e com duração ≥ 150 min/semana	Ausência de risco para câncer de mama
	Irregularmente ativa	Aquela que realiza atividade física, porém em frequência e duração insuficientes para ser classificado como ativo. Soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (caminhada + moderada + vigorosa)	-
		- Tipo A	≥ 5dias/semana ou ≥150 minutos/semana
	- Tipo B	Aquela que não atinge nenhum dos critérios de recomendação quanto à frequência ou duração.	
	Sedentária	Aquela que não realiza nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana	Risco para câncer de mama

¹ Adaptado de Matsudo et al. (2002).

² WCRF e AICR (2007).

Tabela 9. Exemplos de atividades de intensidades moderada e vigorosa ¹

Atividade moderada	Atividade vigorosa
Pedalar levemente na bicicleta	Pedalar rapidamente na bicicleta
Nadar	Jogar futebol
Dançar	Correr
Fazer ginástica aeróbica leve	Fazer ginástica aeróbica
Jogar vôlei recreativo	Jogar basquete
Carregar pesos leves	Carregar objetos pesados
Fazer serviços domésticos em casa (varrer, aspirar, cuidar do jardim etc.)	Fazer serviços pesados em casa (ex.: cavoucar o jardim)
Qualquer atividade que faça aumentar moderadamente a respiração ou os batimentos do coração	Qualquer atividade que faça aumentar muito a respiração ou os batimentos do coração

¹ Matsudo et al. (2002).

3.2.4 Análise estatística

O banco de dados foi construído no programa EpiData (versão 3.1) e a análise estatística foi feita por meio do programa *Statistical Software for Professional 8.0* (*Stata Corp., College Station, US*). Foi realizada a dupla entrada de dados para reduzir a probabilidade de ocorrência de erros de digitação.

Na análise descritiva, para as variáveis qualitativas, as medidas de resumo usadas foram as frequências absolutas e relativas, enquanto que, para as variáveis quantitativas, foram calculados a média ou mediana, e o desvio-padrão. O teste de normalidade para as variáveis quantitativas foi realizado por meio das curvas de normalidade.

Na análise bivariada, para comparar os dois grupos (casos e controles) em relação às variáveis quantitativas aplicou-se o teste de *T-student* (distribuição paramétrica) ou o teste de *Mann Whitney* (distribuição não paramétrica). Já para as variáveis qualitativas, o teste usado para comparar os grupos caso e controle foi o qui-quadrado de *Pearson* ou o teste de *Fisher*, conforme a distribuição das frequências (GAUVREAU; PAGANO, 2004).

Para todas as variáveis relacionadas ao desfecho de interesse (câncer de mama), na análise bivariada, foram calculados a estatística *Wald* e o valor de *Odds Ratio* (OR), considerando-se um nível de significância de 5% e um intervalo de confiança (IC) de 95% (GAUVREAU; PAGANO, 2004).

Todas as variáveis com significância menor que 0,20 na análise bivariada foram testadas no modelo multivariado. A regressão logística foi realizada de acordo com o modelo hierárquico, estruturado para o câncer de mama. Variáveis socioeconômicas foram incluídas no primeiro nível (distal), ao passo que as variáveis relacionadas aos aspectos genéticos, antropométricos e de estilo de vida foram agrupadas no segundo nível (proximal). Desta forma, foram obtidos os valores de OR ajustados para as variáveis de confusão. Permaneceram no modelo as variáveis cujo nível de significância foi menor ou igual a 0,05 (GAUVREAU; PAGANO, 2004).

3.2.5 Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal (CEPMHA) do Hospital das Clínicas da UFG, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEPACCG) do Hospital Araújo Jorge. Os protocolos de aprovação são 026/08 e 019/08, respectivamente (Anexo B).

REFERÊNCIAS

- BARROS, A. C. S. D.; BARROS, M. A. C. **HER e câncer de mama: inter-relações biológicas, prognósticas e terapêuticas**. São Paulo: Roche, 2006. 11p.
- BROWN, L. M.; GRIDLEY, G.; WU, A. H.; FALK, R. T.; HAUPTMANN, M.; COLONEL, L. N.; WEST, D. W.; NOMURA, A. M.; PIKE, M. C.; HOOVER, R. N.; ZIEGLER, R. G. Low level alcohol intake, cigarette smoking and risk of breast cancer in Asian-American women. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 120, n. 1, p. 203-210, 2010.
- CAMPANER, A. B.; CARVALHO, S.; LIMA, S. M. R. R.; SANTOS, R. E.; GALVÃO, M. A. L.; RIBEIRO, P. A. G.; AOKI, T. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com o risco de malignização. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 28, n.1, p. 18-23, 2006.
- FREITAS-JÚNIOR, R.; FREITAS, N. M. A.; CURADO, M. P.; MARTINS, E.; SILVA, C. M. B.; RAHAL, R. M. S.; QUEIROZ, G. S. Incidence trend for breast cancer among young women in Goiânia, Brazil. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 128, n. 8, p. 81-84, 2010.
- GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. M.; CAMARGO, K. G.; BARROS, M. E.; SILVA, S. R. J.; TADDEI, J. A. A. C.; SIGULEM, D. M. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 4, p. 491-505, 2004.
- GAUVREAU, K.; PAGANO, M. **Princípios de Bioestatística**. 1. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2004, 522p.
- HABICHT, J. P. Estandarizacion de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, Washington, v. 76, n. 5, p. 375-81, 1974.
- HARRIS, C. C. Chemical and physical carcinogenesis: advances and perspectives for the 1990s. **Cancer Research**, Philadelphia, v. 51, n.18, p. 5023s-5044s, 1991.
- HECK, K. E.; PAMUK, E. R. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 145, n. 4, p.366-372, 1997.
- LAHMANN, P.H. et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). **British Journal of Cancer**, Edinburgh, v.93, n.5, p.582-589, 2005.
- LOHMAN T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Illinois, Human Kinetics, Inc, 1988.

MAGNUSSON, C.; WEDRÉN, S.; ROSENBERG, L. Cigarette smoking and breast cancer risk: a population-based study in Sweden. **British Journal of Cancer**, Edinburgh, v. 97, n. 9, p. 1287-1290, 2007.

MATSUDO, S. M.; MATSUDO, V. R.; ARAÚJO, T.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L.; BRAGGION, G. Nível de atividade física da população do Estado de São Paulo: análise de acordo com o gênero, idade, nível socioeconômico, distribuição geográfica e de conhecimento. **Revista Brasileira de Ciência e Movimento**, Brasília, v. 10, n. 4, p. 41-50, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Estimativa 2010**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009. 100 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). **Câncer no Brasil**: dados dos registros de base populacional. 4. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). **Breast cancer risk assessment tool**. Bethesda, MD: NCI. Disponível em: <www.cancer.gov/bcrisktool/>. Acesso em: 31 mar. 2011.

NAVES, M. M. V. Dieta e prevenção de câncer. In: MOREIRA, E. A. M.; CHIARELLO, P. G.; VANNUCCHI, H. (Ed.). **Atenção nutricional**: abordagem dietoterápica em adultos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. cap. 12, p. 163-170.

NAVES, M. M. V.; QUINTANILHA, M. I. G. D.; INUMARU, L. E. Nutrição e prevenção de câncer: evidências, metas de saúde pública e recomendações individuais. **Nutrição em Pauta**, São Paulo, v.16, n.92, p.40-45, 2008.

PAULINELLI, R. R.; FREITAS JÚNIOR, R.; CURADO, M. P.; SOUZA, A. A. A situação do câncer de mama em Goiás, no Brasil e no mundo: tendências atuais para a incidência e a mortalidade. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 3, n. 1, p. 17-24, 2003.

PEIXOTO, M. R. G.; MONEGO, E. T.; ALEXANDRE, V. P.; SOUZA, R. G. M., MOURA, E. C. Monitoramento por entrevistas telefônicas de fatores de risco para doenças crônicas: experiência de Goiânia, Goiás, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, p. 1323-1333, 2008.

PHILIPPI, S. T. Bebidas. In: _____. **Nutrição e técnica dietética**. Barueri: Manole, 2003. cap.16, p.211-225.

PINHO, V. F. S.; COUTINHO, E. S. F. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 351-360, 2005.

PINHO, V. F. S.; COUTINHO, E. S. F. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 5, p. 1061-1069, 2007.

SCLOWITZ, M. L.; MENEZES, A. M. B.; GIGANTE, D. P.; TESSARO, S. Conduas na prevenção secundária do câncer de mama e fatores associados. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 340-349, 2005.

SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS OF CANADA. Canadian consensus conference on menopause. **Journal of Obstetrics and Gynecology**, Ottawa, v. 28, n. 171, p. 7-112, 2006.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF). AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR). **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2007. 517p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of a WHO consultation group on obesity. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva, 2000. (WHO Technical Report Series, 894).

YINGSONG, L., et al. Active smoking, passive smoking, and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. **Journal of Epidemiology**, Tokyo, v. 18, n. 2, p. 77-83, 2007.

ZAGO, A.; PEREIRA, L. A. A.; BRAGA, A. L. F.; BOUSQUAT, A. Mortalidade por câncer de mama em mulheres na Baixada Santista, 1980 a 1999. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 641-645, 2005.

CAPÍTULO 2 – ARTIGO: FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PARA O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

O artigo de revisão a seguir foi submetido ao periódico *Cadernos de Saúde Pública*, cuja classificação segundo o Comitê de Medicina II é B3. As normas de instrução aos autores encontram-se no Anexo C.

Fatores de risco e de proteção para o câncer de mama: uma revisão sistemática *Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review*

Lívia Emi Inumaru¹, Érika Aparecida da Silveira², Maria Margareth Veloso Naves²

¹ Mestre, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás

² Docentes doutoras, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás

Resumo

O objetivo desta revisão foi investigar os fatores de risco e de proteção para a neoplasia de mama e analisar se as evidências científicas estabelecidas pelo World Cancer Research Fund e American Institute for Cancer Research em 2007 foram confirmadas por estudos mais recentes. No primeiro semestre de 2010 foi realizada uma revisão sistemática de estudos coorte e caso-controle publicados entre 2007 e 2010, nas bases PubMed, Lilacs e SciELO. Foram selecionados 27 artigos, sendo 13 caso-controle e 14 coorte. As práticas de lactação e de atividade física constituem fatores de proteção para o câncer de mama, e o consumo de bebida alcoólica, um fator de risco. Observa-se relação diretamente proporcional entre o aumento da circunferência da cintura, da estatura e do peso ao longo da vida adulta e risco de neoplasia de mama na pós-menopausa. Os resultados referentes à gordura corporal são contraditórios, tanto na pré-

quanto na pós-menopausa. Até o presente momento, é possível inferir que a melhor forma de prevenção do câncer de mama é a amamentação e a adoção de um estilo de vida saudável.

Câncer de mama, antropometria, álcool, atividade física, lactação.

Abstract

This review aimed to investigate risk and protective factors for breast cancer, and to analyze if the scientific evidences established by the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research in 2007 were confirmed by means of new researches. In the first half of 2010 we performed a review of analytical studies (cohort and case-control) corresponding to the years 2007 to 2010, through PubMed, Lilacs and SciELO databases. We selected 27 articles (14 case-control and 13 cohort studies). Breastfeeding and physical activity are protective factors for breast cancer, and alcohol consumption is considered a risk factor. A directly proportional relationship between increased waist circumference, height and weight throughout adulthood and the risk of breast cancer in postmenopausal women has been observed. Results related to body fat are contradictory in both premenopausal and postmenopausal women. To date, according to the investigated factors, we can say that the best way of preventing breast cancer is to breastfeed and to adopt a healthy lifestyle.

Breast cancer, anthropometry, alcohol, physical activity, breastfeeding.

Introdução

O câncer consiste em uma enfermidade crônica, caracterizada pelo crescimento celular desordenado, o qual é resultante de alterações no código genético. Entre 5% a 10% das neoplasias são resultados diretos da herança de genes relacionados ao câncer, mas grande parte envolve danos ao material genético, de origem física, química ou biológica, que se acumulam ao longo da vida^{1, 2}.

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais comum entre as mulheres, e sua incidência vem aumentando ao longo do tempo, concomitantemente ao aumento da industrialização e da urbanização^{1,3}. A neoplasia de mama é responsável por cerca de 20% da incidência de câncer e por 14% do total de mortes associadas às neoplasias, entre as mulheres¹.

O *World Cancer Research Fund* (WCRF) e o *American Institute for Cancer Research* (AICR)¹ realizaram ampla investigação sobre os fatores associados ao câncer de mama, conforme as evidências científicas disponíveis até 2007. Variáveis ginecológicas, antropométricas, história da amamentação, ingestão de bebida alcoólica e atividade física mereceram destaque neste documento. Porém, ainda existem muitos aspectos a esclarecer, principalmente com relação às variáveis nutricionais/antropométricas e à atividade física¹, tornando necessária a realização de mais estudos sobre a influência destes fatores na proteção ou risco para a neoplasia de mama.

As evidências de que o câncer pode ser prevenido vêm de estudos internacionais em que se observaram variações nas taxas de incidência de câncer segundo as variáveis tempo e lugar. Populações que migram do país de origem para outras localidades apresentam mudanças nas taxas de incidência de câncer, o que demonstra que as neoplasias são, em parte, influenciadas pelas condições ambientais, não sendo determinadas apenas por fatores genéticos⁴. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA)³, pelo menos um terço de casos novos de câncer que ocorrem no mundo anualmente poderiam ser prevenidos.

Apesar da importância de se conhecer os fatores envolvidos na etiologia do câncer de mama, visto que é um importante problema de Saúde Pública mundial, alguns deles ainda não estão bem elucidados. Diante do exposto, o objetivo desta revisão sistemática é investigar os fatores de risco e de proteção para a neoplasia de mama relacionados à nutrição e à atividade física. Os aspectos nutricionais, objeto de investigação nesse trabalho, são relacionados às

questões antropométricas, não tendo sido investigadas variáveis relativas ao consumo alimentar. Outro objetivo é avaliar se as relações estabelecidas pelo WCRF e AICR¹ sofreram alterações segundo as novas evidências científicas publicadas recentemente.

Metodologia

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura referente aos estudos de delineamento coorte e caso-controle, com enfoque populacional e ambulatorial, publicados nos últimos quatro anos (2007 a 2010), nas bases PubMed (www.pubmed.gov), Lilacs (<http://bases.bireme.br>) e SciELO (www.scielo.org). Foram delimitados os últimos quatro anos, uma vez que o trabalho do WCRF e AICR¹ incluiu estudos publicados até o ano de 2006.

A busca foi realizada em maio de 2010, e os limites usados para a pesquisa bibliográfica na base PubMed foram: materiais referentes aos últimos cinco anos, em língua inglesa ou espanhola, modelos humanos e gênero feminino. Os descritores usados para a obtenção de estudos caso-controle foram: *breast cancer*, *risk factors* e *case-control*. Desta forma, foram recuperados 1.055 artigos, dos quais somente 13 foram selecionados, conforme os critérios de inclusão e exclusão mostrados na Tabela 1. Já para a obtenção de estudos coorte, foram usados os seguintes descritores: *breast cancer*, *risk factors* e *cohort*, recuperando-se, assim, 1.020 estudos. Destes, somente 14 foram selecionados, segundo os critérios pré-definidos.

Em relação à base de dados Lilacs, a busca foi feita por meio do formulário básico, usando-se os descritores “câncer de mama e fatores de risco e caso-controle”, e “câncer de mama e fatores de risco e coorte”, recuperando-se 18 e 3 artigos, respectivamente. Destes, nenhum atendeu aos critérios de inclusão do presente estudo.

Já a busca na base SciELO foi realizada por meio do método integrado e referente à área de Saúde Pública. Os descritores usados foram: “*breast cancer*, *risk factors*, *case control*” e “*breast cancer*, *risk factors*, *cohort*”, recuperando-se, assim, 8 e 3 artigos, respectivamente, dos quais nenhum foi selecionado para o presente estudo por não atender aos critérios estabelecidos (Tabela 1).

Desta forma, foram objetos desta revisão 27 artigos, dos quais 13 são do tipo caso-controle e 14, do tipo coorte. Além destes, ao longo desta revisão foram citados outros documentos para fundamentação teórica e discussão do tema.

As evidências discutidas nesta revisão são classificadas como convincentes, prováveis ou inconclusivas. Conforme o WCRF e o AICR¹, as evidências são consideradas convincentes quando confirmadas por pelo menos 2 estudos coorte e por evidência experimental; prováveis, quando confirmadas por pelo menos 2 estudos coorte ou 5 estudos do tipo caso-controle; e como inconclusivas, quando o corpo de evidências é limitado em número de estudos disponíveis e, ou, em qualidade dos estudos. Nas classificações convincentes e prováveis, os estudos considerados deveriam ser independentes, possuir evidências de plausibilidade biológica e boa qualidade científica (estudos bem delineados, ausentes de erros metodológicos, tais como vieses de seleção, erros de medição, de análise estatística, de amostragem, entre outros).

Resultados

Fatores de proteção para o câncer de mama

- Lactação

A prática da lactação é apontada pelo WCRF e AICR¹ como fator protetor convincente para a neoplasia mamária, tanto em mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa (Tabela 2). Porém, ainda não há consenso sobre o tempo de amamentação que exerce esta proteção contra o câncer de mama.

Estudos recentes⁵⁻⁹ confirmam os achados do WCRF e AICR¹. Huo et al.⁵, em um estudo caso-controle desenvolvido na Nigéria com uma amostra de 819 casos e 569 controles, encontraram uma redução de 7% no risco de desenvolver este tipo de câncer a cada aumento de 12 meses no tempo de amamentação (OR= 0,93; IC 95%= 0,87-1,0). Além disso, neste mesmo estudo, verificou-se um efeito protetor do tempo de amamentação total para a neoplasia mamária, quando o período de lactação foi superior a 49 meses, comparando-se com mulheres que amamentaram por 24 meses ou menos ($p= 0,005$).

Beaber et al.⁶ estudaram a relação entre a prática da amamentação e o câncer de mama, segundo o tipo da doença (ductal, lobular ou ductal-lobular) e verificaram efeito protetor significativo apenas para a neoplasia ductal, sugerindo que os diferentes tipos de câncer de mama podem ter diferentes etiologias. Observaram um OR igual a 0,7 (IC 95%= 0,5-0,9) para mulheres

que amamentaram, e o mesmo valor de OR para a categoria de amamentação total entre 1 mês e 5,9 meses, tendo como referência, em ambos os casos, as mulheres que nunca amamentaram.

Stuebe et al.⁷, em uma coorte de 60.075 mulheres dos Estados Unidos, encontraram um RR de 0,75 (IC 95%= 0,56-1,0) para as mulheres que amamentaram, comparando-se àquelas que nunca amamentaram. Ao analisar o tempo de amamentação, não se observou associação significativa. Resultado semelhante foi encontrado por Bessaoud e Daurés⁸, em um estudo realizado na França com 437 casos e 922 controles, cujo valor de OR foi igual a 0,71 (IC 95%= 0,56-0,89) para as mesmas categorias (amamentação presente ou ausente). Interessante observar também que no estudo de Stuebe et al.⁷ foram realizadas as análises do período de aleitamento materno exclusivo e do período de lactação com amenorréia, e não foram encontradas associações significativas.

Gajalakshmi et al.⁹, em um estudo desenvolvido na Índia com 1.866 casos e 1.873 controles, fizeram a análise dos dados segundo o status menopausal, e observaram efeito protetor da amamentação somente para mulheres na pré-menopausa, a partir do tempo de dois anos de lactação total, tomando-se como referência o tempo de amamentação igual ou inferior a um ano.

Lord et al.¹⁰ investigaram a associação entre as variáveis “idade na primeira gestação”, “paridade”, “amamentação” e “risco de câncer de mama”, e constataram que a lactação pode exercer um papel protetor independente de outros fatores. Fez-se a análise das mulheres que tiveram filho após os 25 anos de idade e verificou-se que aquelas que amamentaram apresentaram um valor de OR igual a 0,57 (IC 95%= 0,37-0,87), comparando-se àquelas que nunca amamentaram. Este resultado indica que a lactação pode inibir os efeitos negativos da gestação tardia, conforme já relatado pelo Grupo Colaborador em Fatores de Risco Hormonais para o Câncer de Mama, um grupo de pesquisa que avalia os fatores hormonais e sua relação com a neoplasia de mama¹¹.

Apesar do efeito protetor da lactação ter sido confirmado por grande parte dos estudos, Nemesure et al.¹² não encontraram associação significativa em estudo caso-controle realizado em Barbados com uma amostra de 241 casos e 481 controles.

O efeito protetor da amamentação pode estar associado à diferenciação completa das células mamárias e ao menor tempo de exposição à ação de hormônios sexuais, que se encontram diminuídos durante a amenorréia induzida pela lactação. Além disso, a intensa esfoliação do tecido mamário e a apoptose maciça de células epiteliais, decorrentes da amamentação, podem

reduzir o risco de câncer de mama por meio da eliminação de células que tenham sofrido algum dano potencial no DNA¹.

- Atividade física

A prática regular de atividade física é considerada pelo WCRF e AICR¹ como fator de proteção provável para o câncer de mama na pós-menopausa. Porém, as evidências do efeito protetor desta variável ainda são limitadas para mulheres na pré-menopausa (Tabela 2).

Sprague et al.¹³, em um estudo do tipo caso-controle realizado nos Estados Unidos com uma amostra de 1.689 casos de câncer de mama *in situ*, 6.391 casos invasivos e 7.630 controles, avaliaram a atividade física no lazer, no trabalho e a atividade física total, segundo tipo de câncer (invasivo ou *in situ*). Observou-se o efeito protetor somente para atividade física no lazer acima de 6 horas/semana e para o câncer de mama invasivo, tomando-se como referência o sedentarismo (OR= 0,77; IC 95%= 0,65-0,92).

Lahmann et al.¹⁴, em um estudo de coorte desenvolvido na Europa com 218.169 mulheres, avaliaram a atividade física no lazer, no ambiente doméstico e a atividade física total, na forma de múltiplos do consumo de oxigênio em repouso - MET (1 MET equivale a 3,5 mL de O₂/min/kg de peso corporal consumido por adultos ou 1 kcal/kg/h), segundo o status menopausal das participantes da pesquisa. O efeito protetor foi encontrado tanto em mulheres na pré- quanto na pós-menopausa. Em mulheres na pré-menopausa, o maior quartil de prática de atividade física doméstica esteve associada com a redução no risco de câncer de mama, comparando-se com o menor quartil (RR= 0,71; IC 95%= 0,55-0,90). Para as mulheres na pós-menopausa, os maiores quartis de prática de atividade física doméstica (RR= 0,81; IC 95%= 0,70-0,93) e de atividade física total (doméstica e no lazer) (RR= 0,86; IC 95%= 0,73-0,95) estiveram associados com a redução do risco da neoplasia de mama, tomando-se como referências os menores quartis.

Schimidt et al.¹⁵, em um estudo de caso-controle realizado na Alemanha com mulheres na pós-menopausa, sendo 3.414 com câncer de mama e 5.569 controles, estudaram a prática de atividade física no lazer, no trabalho e no ambiente doméstico, segundo o status dos receptores hormonais, a característica do tumor (*in situ* ou invasivo) e o período da vida de prática de exercício físico. Observou-se efeito protetor somente da prática de atividade física no lazer após os 50 anos de idade para o câncer de mama invasivo e receptor positivo de estrógeno e

progesterona (ER/PR+). Encontrou-se OR igual a 0,71 (IC 95%= 0,60-0,85) para a prática de atividade física no lazer após os 50 anos de idade para tumores ER/PR+, comparando-se o maior e o menor quintis de atividade física. Este resultado sugere que a atividade física no lazer após os 50 anos parece ser mais efetiva na prevenção do câncer de mama do que antes desta idade. Esta evidência também foi comprovada por Peplonska et al¹⁶, na Polônia, com 2.176 casos e 2.326 controles. Na referida pesquisa, a prática de atividade física, com exceção do exercício físico no trabalho, mostrou-se protetora para o câncer de mama em todas as fases da vida, em especial a partir dos 50 anos de idade. Nesta faixa etária, encontrou-se um valor de OR igual a 0,69 (IC95%= 0,54-0,89) para o maior tercil de prática de atividade física no lazer (moderada ou vigorosa), comparando-se com a ausência deste tipo de atividade. Foram consideradas como atividade moderada ou vigorosa aquelas cujo MET foi igual ou superior a 4,5.

Peters et al.¹⁷, em uma coorte de 182.862 mulheres na pós-menopausa desenvolvida nos Estados Unidos, avaliaram a atividade física total (trabalho, lazer e doméstica), segundo história familiar de câncer de mama e estado nutricional. Observou-se que a prática de exercício físico igual ou superior a 3 vezes/semana exerceu efeito protetor para a neoplasia de mama (RR= 0,93; IC 95%= 0,87-1,0), tomando-se como referência a inatividade. Na análise segundo o estado nutricional e o histórico familiar de neoplasia de mama, detectou-se o efeito protetor para mulheres com sobrepeso (Índice de Massa Corporal – IMC ≥ 25 kg/m²), e em mulheres com e sem história familiar de câncer de mama, sendo a relação mais forte no primeiro caso. O resultado referente ao estado nutricional foi comprovado por Peplonska et al.¹⁶, e foi oposto ao observado por Leitzmann et al.¹⁸. Segundo Peplonska et al.¹⁶, o efeito protetor da prática de atividade física total (trabalho, lazer e doméstica) restringiu-se às mulheres cujo IMC foi igual ou superior a 25 kg/m² (OR= 0,68; IC 95%= 0,54-0,85), comparando-se o maior e o menor quartis de atividade física, em MET-h/semana. Segundo estes autores, mulheres mais pesadas tendem a apresentar mais benefícios com a prática regular de exercícios físicos, visto que nessas, a prática de exercícios provoca queda mais significativa nos níveis séricos de fatores pró-inflamatórios. Leitzmann et al.¹⁸, em uma coorte nos Estados Unidos com 32.269 mulheres na pós-menopausa, observaram efeito protetor da atividade física total – trabalho, lazer e doméstica - (RR= 0,81; IC 95%= 0,69-0,95) e da atividade física vigorosa (RR= 0,82; IC 95%= 0,70-0,96), comparando-se o maior e o menor quintis, em MET-h/semana. Este efeito restringiu-se às mulheres com IMC inferior a 25 kg/m². Foram consideradas como vigorosas as seguintes atividades: limpar o chão,

capinar, cortar lenha, correr, pedalar rápido, jogar tênis, fazer ginástica e dança extenuantes, entre outras. Ainda neste estudo, a relação entre atividade física e câncer de mama não variou segundo o status dos receptores hormonais.

Suzuki et al.¹⁹, em uma coorte no Japão com 30.157 mulheres, encontraram um valor de RR igual a 0,45 (IC 95%= 0,25-0,78), comparando-se a categoria mais ativa (≥ 1 h/semana de caminhada e ≥ 1 h/semana de outro exercício) com a menos ativa (< 1 h/semana de caminhada e < 1 h/semana de outro exercício). Este efeito protetor não foi modificado segundo o status da menopausa e o estado nutricional, o que sugere que a atividade física exerça papel protetor independentemente dos aspectos acima relacionados.

Os dados relativos à associação entre exercício físico e câncer de mama ainda são inconsistentes no que se refere aos diferentes tipos de atividade física (modalidade, intensidade, frequência), aos períodos de vida em que ocorreu a prática de exercício físico, ao status da menopausa, ao estado nutricional, aos antecedentes pessoais e às características dos tumores. Isto decorre principalmente da falta de padronização das técnicas de mensuração e da classificação da atividade física, assim como da dificuldade em se estimar o nível de exercício físico, uma vez que se trata de um dado referido e que depende da memória e precisão das respostas do entrevistado. A falta de padronização da metodologia também dificulta a comparação dos resultados para se chegar a um consenso.

Apesar de todas as questões ainda pendentes, a prática regular de atividade física provavelmente exerce um efeito protetor para a neoplasia mamária, visto que pode promover o atraso da menarca, uma maior quantidade de ciclos anovulatórios e irregulares, a redução do estrógeno sérico, o aumento de globulinas que se ligam a hormônios sexuais, a redução do processo inflamatório, a melhora da função imune, além de auxiliar no controle de peso e melhorar a sensibilidade à ação da insulina^{13,18}. Alguns autores também levantam a hipótese de que a atividade física pode modular a expressão de receptores de estrógeno e de progesterona (ER/PR). Mulheres mais ativas tendem a ter maior quantidade de globulinas que se ligam a receptores hormonais, menor concentração sérica de estrógeno, e, conseqüentemente, menor expressão de ER/PR, uma vez que esses genes são ativados em parte pelo estrogênio^{15, 17}.

Fatores de risco para o câncer de mama

- Gordura corporal

A gordura corporal é apontada pelo WCRF e AICR¹ como fator de risco convincente para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa, e como fator de proteção provável para as mulheres na pré-menopausa. Em estudos recentes, tem-se observado que os resultados encontrados tanto para mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa ainda são controversos (Tabela 2). Mathew et al.²⁰, em um estudo realizado na Índia com uma amostra de 1.866 casos e 1.873 controles, detectaram que o Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m² foi considerado um fator de risco para câncer de mama na pré-menopausa (OR= 1,56; IC 95%= 1,03-2,35), considerando como referência o IMC de mulheres eutróficas (<25 kg/m²). Neste mesmo estudo, não foi encontrada associação significativa entre o IMC e o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

Em uma coorte de 99.039 mulheres na pós-menopausa²¹, nos Estados Unidos, observou-se um aumento no risco de câncer de mama a partir do IMC igual a 25 kg/m², sendo que, para o IMC igual ou superior a 40 kg/m², o valor de RR foi de 2,08 (IC 95%= 1,44-2,99), quando comparado ao IMC de referência (18,5 kg/m² a 22,4 kg/m²). Resultados semelhantes foram encontrados por Borquist et al.²² e Bessaoud e Daurés⁸. Borquist et al.²², em uma coorte de 9.685 mulheres suecas na pós-menopausa, observaram que o aumento das medidas antropométricas, em especial o IMC, esteve associado às formas menos agressivas de câncer de mama. Encontrou-se um valor de RR igual a 1,53 (IC 95%= 1,05-2,24, $p < 0,01$) para o maior quartil de IMC, comparando-se ao menor quartil. Bessaoud e Daurés⁸ realizaram um estudo na França com 437 casos e 922 controles, porém, não analisaram as variáveis segundo o status da menopausa. Como resultado, obtiveram um valor de OR igual a 1,90 (IC 95%= 1,26-2,86) para um IMC superior a 30 kg/m², tomando-se como referência o IMC entre 18 kg/m² e 25 kg/m².

Setiawan et al.²³, nos Estados Unidos, em uma coorte de 84.427 mulheres, obtiveram um RR de 1,53 (IC 95%= 1,29-1,81) para mulheres na pós-menopausa com IMC igual ou superior a 30 kg/m², comparando-se às mulheres com IMC inferior a 25 kg/m², porém, este resultado foi observado apenas em mulheres com câncer de mama ER/PR+. Para mulheres na pós-menopausa, mas com os receptores hormonais negativos, o IMC igual ou superior a 30 kg/m² mostrou-se

como fator protetor para o câncer de mama, tendo como referência também mulheres com IMC inferior a 25 kg/m² (RR= 0,69; IC 95%= 0,49-0,98). Os resultados deste estudo sugerem que os receptores hormonais podem modificar os riscos existentes entre excesso de gordura corporal e câncer de mama.

Nemesure et al.¹² e Cust et al.²⁴ observaram efeito protetor do excesso de peso para o câncer de mama, porém, não realizaram as análises segundo o status da menopausa. No primeiro estudo, observou-se um valor de OR igual a 0,48 (IC 95%= 0,29-0,80), comparando-se o maior e o menor quintis de IMC. No estudo de Cust et al.²⁴, encontrou-se o mesmo valor de OR, porém, comparando-se o maior e o menor tercís de IMC (OR= 0,48; IC 95%= 0,30-0,78). Estes resultados estão de acordo com os de Palmer et al.²⁵, que estudaram uma coorte de 59.000 mulheres dos Estados Unidos e fizeram as análises segundo o status da menopausa. Estes autores constataram que, tanto em mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa, o excesso de gordura corporal aos 18 anos de idade e no momento da pesquisa, apresentaram efeito protetor para a neoplasia de mama. Para o câncer de mama na pré-menopausa, este resultado é compatível com os achados do WCRF e AICR¹, o que não acontece com a neoplasia na pós-menopausa.

Bardia et al.²⁶ consideraram o peso aos 12 anos de idade e o câncer de mama na pós-menopausa, pois existem hipóteses de que o maior IMC na adolescência seja um fator protetor para o câncer de mama tanto na pré-menopausa como na pós-menopausa. O mecanismo é desconhecido, mas se sabe que maiores níveis de insulina e IGF-1 na adolescência podem prejudicar o metabolismo ovariano, induzindo à anovulação. Bardia et al.²⁶ encontraram um RR de 0,85 (IC 95%= 0,74-0,98) somente para mulheres que possuíam o peso aos 12 anos acima da média para a idade, comparando-se àquelas com peso na média para a respectiva idade.

Embora o IMC não seja uma medida direta de avaliação da composição corporal, estudos epidemiológicos comumente usam-no como indicador de excesso de gordura corporal, visto que há uma forte correlação (*r* varia de 0,72 a 0,84) entre este índice e o percentual de gordura corpórea²⁷.

Alguns mecanismos são apontados para explicar a relação entre a gordura corporal e o risco de câncer de mama na pós-menopausa. O excesso de peso promove o aumento do nível de estrógeno circulante, pois o tecido adiposo constitui o principal local de síntese de estrógeno em mulheres na pós-menopausa, e promove o aumento da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) circulantes. Estas substâncias, juntamente com outros fatores pró-

inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina e proteína C reativa, produzidos pelos adipócitos, induzem à progressão do ciclo celular e à inibição da apoptose, aumentando, assim, o risco de desenvolvimento do câncer¹. Além disso, acredita-se que estes fatores mencionados promovam a superexpressão de oncogenes²⁸.

Em relação às mulheres na pré-menopausa, não existe um mecanismo bem esclarecido que explique a gordura corporal como fator de proteção. Existe a hipótese de que o excesso de peso poderia levar a ciclos anovulatórios mais frequentes e, assim, reduzir a exposição à progesterona endógena¹. Segundo Palmer et al.²⁶, existem evidências de que o estradiol é depurado no fígado de forma mais rápida em mulheres jovens e com excesso de peso. Há a hipótese também de que mulheres magras podem estar mais expostas biologicamente aos carcinogênicos. Além disso, Wolf e Anderson²⁹ sugerem que mulheres obesas, por possuírem maior reserva de gordura, apresentam menores níveis séricos de toxinas, pois as mesmas são sequestradas no tecido adiposo.

- Gordura abdominal

De acordo com o WCRF e AICR¹, a gordura abdominal é definida como fator de risco provável para a neoplasia mamária somente na pós-menopausa. Estas evidências foram confirmadas em estudos analíticos recentes²⁰⁻²².

Segundo Mathew et al.²⁰, a circunferência da cintura (CC) aumentada (> 85 cm) constitui um fator de risco para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (OR= 1,61; IC 95%= 1,22-2,12), porém, esta associação não foi significativa na pré-menopausa. Jiyoung et al.²¹, em uma coorte de 99.039 mulheres na pós-menopausa, também observaram que a CC igual ou superior a 97 cm elevou o risco de câncer de mama. Conforme o estudo, mulheres com CC superior a 103 cm apresentaram 55% mais chance de desenvolverem câncer de mama do que aquelas que possuíam esta medida igual ou inferior a 75 cm (RR= 1,55; IC 95%= 1,16-2,06). Resultado semelhante foi encontrado por Borquist et al.²², em uma coorte de 9.685 mulheres na pós-menopausa, em que se observou um valor de RR igual a 1,93 (IC 95%= 1,29-2,89) para o maior quartil de circunferência da cintura, comparando-se com o menor quartil desta variável.

- Ganho de peso na idade adulta

O ganho de peso ao longo da vida adulta é considerado pelo WCRF e AICR¹ como um fator de risco provável apenas para mulheres na pós-menopausa, enquanto que, na pré-menopausa, as evidências são inconclusivas (Tabela 2).

Em estudos recentes^{21,25,30}, o ganho de peso corporal ao longo da idade adulta tem sido evidenciado como fator de risco para a neoplasia de mama. Segundo Jiyoung et al.²¹, em uma coorte desenvolvida nos Estados Unidos com quase cem mil mulheres na pós-menopausa, o ganho de peso igual ou acima de 20 kg ao longo da idade adulta aumentou o risco de neoplasia mamária. Mulheres que engordaram de 20 a 30 kg, considerando-se a diferença entre o peso corporal no momento da pesquisa e o peso aos 18 anos de idade, apresentaram um valor de RR igual a 1,56 (IC 95%= 1,10- 2,21), quando comparadas àquelas que mantiveram o peso relativamente estável (variação de ± 2 kg). Para mulheres que perderam peso, não houve associação significativa. Este estudo também avaliou o ganho de peso em estágios diferentes da vida. O aumento de peso ocorrido a partir de 50 anos até o momento da pesquisa, e entre os 35 e 50 anos representaram aumento do risco para a o câncer de mama na pós-menopausa. Observou-se ainda que a associação entre ganho de peso e câncer de mama é mais forte quando a idade da menarca é mais tardia, e quando a mulher não faz uso de terapia de reposição hormonal (TRH). A explicação para tais fatos é que o efeito do ganho de peso é mascarado pela menarca precoce, na qual há maior quantidade de estrógeno acumulado, e que a TRH promove o aumento do estrógeno circulante, mascarando também os efeitos da adiposidade.

Resultado semelhante foi encontrado por Wu et al.³⁰, em uma amostra de 1.277 casos e 1.160 controles, em que foi encontrado um valor de OR de 1,66 (IC 95%= 1,09-2,53) para a categoria de ganho de peso superior a 20 kg, comparando-se àquelas cujo ganho de peso na vida adulta foi igual ou inferior a 10 kg, para o câncer de mama na pós-menopausa. Na pré-menopausa, as associações entre o ganho de peso e o câncer de mama não foram significativas. Palmer et al.²⁵ também não encontraram associações significativas entre ganho de peso ao longo da idade adulta e câncer de mama, tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa.

A quantidade de peso ganho e sua associação com o câncer de mama ainda não está clara. Ainda também não está bem definido se a associação entre neoplasia de mama e o ganho de peso é diferente em períodos específicos da vida²¹. Segundo Jiyoung et al.²¹, esta relação é mais

evidente considerando-se o ganho de peso total - diferença entre o peso do momento da pesquisa e o peso aos 18 anos- do que quando se limitam tempos específicos da vida. A mesma tendência foi relatada por Lahmann et al.³². Estes autores usaram como metodologia para verificação do ganho de peso a diferença entre o peso no momento da entrevista e o peso aos 20 anos de idade, e discutem que poucos estudos foram capazes de verificar as variações de peso em diferentes idades da vida, e que, nestes casos, não houve efeitos diferentes no risco de câncer de mama.

Os mecanismos da gordura abdominal, bem como do ganho de peso envolvidos na carcinogênese mamária são semelhantes aos mecanismos do excesso de gordura corporal, que já foram mencionados anteriormente.

- Altura

A estatura atingida até a idade adulta é considerada pelo WCRF e AICR¹ como um fator de risco provável na pré-menopausa, e convincente na pós-menopausa. Mathew et al²⁰ realizaram um estudo na Índia, com 1.866 casos e 873 controles, e verificaram um valor de OR de 1,61 (IC 95%= 1,08-2,42) para a categoria de mulheres que possuíam 160 cm de altura ou mais, comparando-se com aquelas cuja altura era inferior a 160 cm, em mulheres na pós-menopausa. Já para mulheres na pré-menopausa, as associações não foram significativas.

Li, Littman e White³³ e Beaver et al.⁶ também fizeram a análise da estatura, porém, considerando a idade em que as mulheres tinham alcançado a altura máxima. Li, Litmann e White³³ avaliaram uma coorte dos Estados Unidos, composta de 27.536 mulheres na pós-menopausa, e verificaram um risco 1,5 vezes maior de câncer de mama para aquelas que atingiram a altura máxima aos 12 anos de idade ou menos (RR= 1,5; IC 95%= 1,1-2,0), comparando-se com aquelas cuja altura máxima foi atingida aos 17 anos ou mais, e este resultado foi restrito ao câncer de mama invasivo. Resultado semelhante foi encontrado por Beaver et al.⁶ que, em um estudo caso-controle realizado nos Estados Unidos com mulheres na pós-menopausa, obtiveram um valor de OR igual a 1,6 (IC 95%= 1,0-2,4) para aquelas que alcançaram a altura máxima aos 14 anos ou menos, tomando-se como referência aquelas cuja altura máxima foi atingida aos 17 anos ou mais. Este resultado foi restrito ao câncer de mama do tipo ductal-lobular.

O maior ganho de estatura obtido até a idade adulta pode estar relacionado a muitos processos carcinogênicos, por envolver a atuação do hormônio do crescimento, do fator de crescimento semelhante à insulina e de hormônios sexuais. Acredita-se que mulheres mais altas tenham sido submetidas a mais divisões celulares estimuladas por hormônios, havendo, portanto, maior probabilidade de ocorrência de erros durante a replicação do DNA³⁴. Existe também a hipótese de que a exposição precoce do tecido mamário aos altos níveis de hormônio do crescimento e ao fator de crescimento semelhante à insulina, que acontece quando a pessoa cresce rapidamente, pode contribuir para a ocorrência do câncer de mama³³.

- Bebida alcoólica

Segundo o WCRF e AICR¹, a ingestão de bebida alcoólica representa um fator de risco convincente para o câncer de mama, tanto em mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa. Estudos recentes^{23,35-38} confirmam este efeito de risco da bebida alcoólica. Setiawan et al.²³, em uma coorte de 84.427 mulheres, avaliaram a associação entre ingestão de bebida alcoólica e câncer de mama, segundo o status dos receptores hormonais. Detectou-se um valor de RR de 1,40 (IC 95%= 1,14-1,72) para a ingestão de bebida alcoólica aumentada (≥ 2 doses/dia), comparando-se com a não ingestão de bebida alcoólica, para o câncer de mama ER/PR+. Já para o câncer do tipo ER/PR-, o valor de RR encontrado foi de 1,71 (IC 95%= 1,19-2,46). Estes valores de RR não foram diferentes estatisticamente ($p= 0,07$), indicando que o status dos receptores hormonais não modificou o risco. Além disso, como o álcool também esteve associado aos receptores negativos, sugere-se que ele atue por meio de outros mecanismos além dos hormonais.

Deandrea et al.³⁵, em um estudo caso-controle na Itália, constataram que a ingestão aumentada de bebida alcoólica ($\geq 13,8$ g/dia) elevou o risco de câncer de mama, quando se comparou com mulheres que nunca fizeram uso de bebida alcoólica (OR= 1,96; IC 95%= 1,57-2,47). Porém, quando foi realizada a análise segundo o status dos receptores, o efeito de risco foi observado apenas para receptores de estrógeno positivos. Segundo estes autores, o risco para câncer de mama decorrente do uso de bebidas alcoólicas está mais relacionado com receptores de estrógeno positivos do que negativos. Por meio de estudos *in vitro*, observou-se atividade

específica do etanol em células mamárias humanas com receptores positivos, mas não com receptores negativos de estrógeno^{35,36}.

Zang et al.³⁶, em uma coorte nos Estados Unidos com 38.454 mulheres, também observaram efeito de risco da ingestão de bebida alcoólica para os cânceres de mama *in situ*, invasivo e ER/PR+. O aumento de 10g no consumo de etanol por dia provocou um aumento de 7% no risco de desenvolvimento do câncer de mama *in situ* (RR= 1,07; IC 95%= 1,01-1,14), e de 9% no risco de câncer de mama invasivo (RR= 1,09; IC 95%= 1,02-1,16). Na análise segundo o status dos receptores hormonais, verificou-se risco aumentado somente para o câncer de mama ER/PR+, para o aumento no consumo de 10g de etanol diário (RR= 1,11; IC 95%= 1,03-1,20). Vale ressaltar que o aumento do risco foi verificado apenas para o consumo de cerveja, e isto pode ser explicado por ser o tipo de bebida alcoólica mais consumido naquela amostra.

Bestad et al.³⁷, em um estudo caso-controle realizado nos Estados Unidos, fizeram a análise do consumo de bebida alcoólica segundo o tipo de bebida e a época de ingestão. Observaram associação significativa apenas para a ingestão aumentada de bebida alcoólica (≥ 2 drinques/dia) nos últimos 5 anos antes da entrevista (OR= 1,82; IC 95%= 1,01-3,28), não sendo encontrada associação para a ingestão ao longo de toda a vida adulta (dos 15 anos até a data da entrevista) e na juventude (dos 15 aos 20 anos). Com este resultado, podem surgir duas explicações: ou o efeito do álcool no risco de câncer de mama não se acumula ao longo do tempo, ou o resultado pode ser decorrente do viés de memória, uma vez que as mulheres tendem a se lembrar melhor da ingestão recente. No que se refere aos diferentes tipos de bebidas alcoólicas, não foram encontradas diferenças significativas entre elas, o que revela que o etanol, independentemente do tipo de bebida em que é veiculado, causa aumento no risco de tal neoplasia^{36,37}.

Seguindo a mesma tendência, Duffy et al.³⁸, em uma coorte dos Estados Unidos composta de 88.530 mulheres na pós-menopausa, verificaram que, até mesmo a baixa ingestão de bebida alcoólica (5,6g de etanol/dia) foi considerada um fator de risco para a neoplasia de mama (RR= 1,005; IC 95%= 1,001-1,009).

Em contradição com os resultados apresentados, Bessaoud e Daurés⁸, em um estudo de caso-controle desenvolvido na França, verificaram que a ingestão de uma dose diária de bebida alcoólica (10-15g de etanol/dia) foi considerada um fator de proteção para o câncer de mama, quando se compara com as mulheres que não fazem o uso de bebida alcoólica (OR= 0,21; IC

95%= 0,10-0,91). Este efeito protetor foi encontrado tanto para a ingestão moderada (<1 dose/dia) de vinho (OR= 0,51; IC 95%= 0,30-0,94) quanto para as demais bebidas, (OR= 0,63; IC 95%= 0,42-0,94) . Com base nestes resultados, sugere-se que exista um limiar de ingestão de bebida alcoólica, abaixo do qual a mesma atua como fator protetor e, acima, como fator de risco. No que se refere ao efeito protetor do vinho, especificamente, sugere-se que o efeito deletério do álcool seja, em parte, atenuado pela presença de agentes antioxidantes presentes no vinho, quando sua ingestão é moderada⁸.

Apesar de todas as associações de proteção e de risco relacionadas ao consumo de bebida alcoólica, Brown et al.³⁹ e Terry et al.⁴⁰ , em estudos caso-controle, não encontraram associações significativas entre esta variável e o câncer de mama. Esta falta de associação foi explicada em parte pela homogeneidade no consumo de bebida alcoólica e pelo baixo consumo dos mesmos entre as mulheres da amostra. Além dos achados contraditórios, os dados ainda são inconsistentes no que se refere à associação entre câncer de mama e ingestão de bebida alcoólica, segundo o status dos receptores hormonais, o tipo e a quantidade de bebida alcoólica ingerida e o período de exposição ao álcool^{8,36,37}.

Apesar das controvérsias, existem muitas evidências de que o álcool pode aumentar o risco de câncer de mama por meio de diversos mecanismos, dependentes ou não de hormônios. O etanol pode agir como co-carcinogênico, aumentando a permeabilidade da membrana celular a carcinógenos, inibindo a detoxificação dos mesmos pelo fígado, prejudicando o metabolismo de nutrientes e induzindo ao estresse oxidativo. Além disso, pode atuar como mutagênico, por meio do acetaldeído, e pode aumentar os níveis séricos de estrógenos e a atividade de transcrição do receptor de estrógeno, elevando a resposta da célula à ação deste hormônio^{1,35,36,40}.

Conclusões

A partir desta revisão sistemática, pode-se chegar às seguintes conclusões: 1) a lactação, bem como a prática de atividade física são fatores protetores para o câncer de mama, tanto na pré- quanto na pós-menopausa; 2) os resultados referentes à gordura corporal ainda são contraditórios, tanto na pré- quanto na pós-menopausa, embora o *World Cancer Research Fund* e pelo *American Institute for Cancer Research* tenham considerado o excesso de gordura corporal na pós-menopausa como fator de risco convincente; 3) o aumento das medidas antropométricas

(circunferência da cintura, peso e estatura) representa fator de risco para câncer de mama, verificado apenas na pós-menopausa; 4) a ingestão de bebida alcoólica representa fator de risco para a neoplasia de mama, tanto na pré- e na pós-menopausa, segundo a maior parte dos estudos.

Apesar dos achados, muitas questões envolvidas na prevenção da carcinogênese mamária ainda precisam ser esclarecidas por meio de estudos bem delineados. É preciso definir: 1) o tempo mínimo de lactação que exerce proteção para a neoplasia de mama; 2) a quantidade, intensidade e o período de vida em que a atividade física exerce papel protetor, visto que as informações ainda são muito heterogêneas em relação a estas variáveis; 3) a quantidade de peso corporal ganho na idade adulta, e o período da vida em que o risco é aumentado em decorrência do ganho de peso; 4) o tipo e a quantidade de bebida alcoólica associados ao risco de câncer de mama.

Com base nas informações atuais, pode-se dizer que as evidências apontadas pelo *World Cancer Research Fund* e pelo *American Institute for Cancer Research* estão sendo confirmadas para todas as variáveis analisadas neste estudo, com exceção da gordura corporal. A melhor forma de prevenção primária do câncer de mama, considerando os fatores investigados, é a amamentação e a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo prática regular de atividade física, manutenção de peso corporal adequado e consumo moderado ou ausente de álcool.

Referências

1. World Cancer Research Fund (WCRF). American Institute for Cancer Research (AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007. Report n° ISBN 978-0-9722522-2-5.
2. Adami HO, Day NE, Trichopoulos D, Willett WC. Primary and secondary prevention in the reduction of cancer morbidity and mortality. *Eur J Cancer*. 2001; 37 (suppl 8): S118-27.
3. Ministério da Saúde. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2009. Documento n° ISBN 978-85-7318-160-9.
4. Graham AC. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(4): 768-72.

5. Huo D et al. Parity and breastfeeding are protective against breast cancer in Nigerian women. *Br J Cancer*. 2008; 98(5): 992-6.
6. Beaber EF, Holt VL, Malone KE, Porter PL, Daling JR, Li CI. Reproductive factors, age at maximum height, and risk of three histologic types of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(12):3427-34.
7. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2009; 169(15): 1364-71.
8. Bessaoud F, Daurès JP. Patterns of alcohol (especially wine) consumption and breast cancer risk: a case-control study among a population in Southern France. *Ann Epidemiol*. 2008; 18(6): 467-75.
9. Gajalakshmi V, Mathew A, Brennan P, Rajan B, Kanimozhi VC, Mathews A, Mathew BS, Boffetta P. Breastfeeding and breast cancer risk in India: a multicenter case-control study. *Int J Cancer*. 2009; 125(3):662-5.
10. Lord SJ et al. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age at first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(7):1723-30.
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 9673 women without the disease. *Lancet*. 2002; 360: 187-95.
12. Nemesure B, Wu SY, Hambleton IR, Leske MC, Hennis AJ. Risk factors for breast cancer in a black population – the Barbados National Cancer Study. *Int J Cancer*. 2009; 124(1): 174-9.
13. Sprague BL et al. Lifetime and occupational physical activity and risk of *in situ* and invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(2): 236-43.
14. Lahmann PH et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(1): 36-42.
15. Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E, Slinger T, Kropp S, Obi N, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(12):3402-10.

16. Peplonska B, Lissowska J, Hartman TJ, Szeszenia-Dabrowska N, Blair A, Zatonski W, Sherman ME, Garcia-Closas M, Brinton LA. Adulthood lifetime physical activity and breast cancer. *Epidemiology*. 2008; 19(2):226-36.
17. Peters TM, Schatzkin A, Gierach GL, Moore SC, Lacey JV Jr, Wareham NJ, Ekelund U, Hollenbeck AR, Leitzmann MF. Physical activity and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18(1): 289-96.
18. Leitzmann MF, Moore SC, Peters TM, lacey JV Jr, Schatzkin A, Schairer C, Brinton LA, Albanes D. Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008; 10 (5).
19. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Fujino Y, Wakai K, Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Yatsuya H, Tamakoshi A. Effect of physical activity on breast cancer risk: findings of the Japan Collaborative Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17(12): 3396-401.
20. Mathew A et al. Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. *Br J Cancer*. 2008; 99 (1): 207-13.
21. Jiyoung A et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 2007; 167(19): 2091-102.
22. Borgquist S, Jirstrom K, Anagnostaki L, Manjer J, Landberg G. Anthropometric factors in relation to different tumor biological subgroups of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer*. 2009; 124(2): 402-11.
23. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2009; 169(10): 1251-9.
24. Cust AE, Stocks T, Lukanova A, Lundin E, Hallmand G, Kaaks R, Jonsson H, Stattin P. The influence of overweight and insulin resistance on breast cancer risk and tumour stage at diagnosis: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113(3): 567-76.
25. Palmer JR, Adamns-Campbell LL, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. A prospective study of body size and breast cancer in black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16(9): 1795-802.

26. Bardia A, Vachon CM, Olson JE, Vierkant RA, Wang AH, Hartmann LC, Sellers TA, Cerhan JR. Relative weight at age 12 and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(2): 374-8.
27. Flegal KM et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (1): 500-8.
28. Barros ACSD, Barros MAC. HER e câncer de mama: inter-relações biológicas, prognósticas e terapêuticas. São Paulo: Roche; 2006. 11p.
29. Wolf MS, Anderson HA. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999; 8(1): 179-83.
30. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Body size, hormone therapy and risk of breast cancer in Asian-American women. *Int J Cancer.* 2007; 120(4):844-52.
31. Harvie M et al. Association of gain and loss of weight before and after menopause with risk of postmenopausal breast cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(3): 656-61.
32. Lahmann PH et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Br J Cancer.* 2005; 93(5): 582-9.
33. Li CI, Littman AJ, White E. Relationship between age maximum height is attained, age at menarche, and age at first full-term birth and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16(10): 2144-9.
34. Naves MMV, Quintanilha MIGD, Inumaru LE. Nutrição e prevenção de cancer: evidências, metas de Saúde Pública e recomendações individuais. *Nutr Pauta.* 2008; 16(92):40-5.
35. Deandrea S et al. Alcohol and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(8): 2025-8.
36. Zhang SM et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(6): 667-76.
37. Berstad P, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Alcohol intake and breast cancer risk among young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 108(1): 113-20.
38. Duffy CM, Assaf A, Cyr M, Burkholder G, Coccio E, Rohan T, McTiernan A, Paskett E, Lane D, Chetty VK. Alcohol and folate intake and breast cancer risk in the WHI Observational Study. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 116(3): 551-62.

39. Brown LM, Gridley G, Wu AH, Falk RT, Hauptmann M, colonel LN, West DW, Nomura AM, Pike MC, Hoover RN, Ziegler RG. Low level alcohol intake, cigarette smoking and risk of breast cancer in Asian-American women. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 120 (1):203-10.
40. Terry MB, Knight JA, Zablotska L, Wang Q, John EM, Andrulis IL, Senie RT, Daly M, Ozelik H, Briollais L, Santella RM. Alcohol metabolism, alcohol intake, and breast cancer risk: a sister-set analysis using the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 106(2): 281-8.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão de artigos para revisão sistemática, 2010.

Inclusão	Exclusão
<ul style="list-style-type: none">▪ Artigos publicados entre os anos de 2007 e 2010▪ Conter no título o termo “<i>breast cancer</i>” ou “câncer de mama”▪ Conter no título ou resumo as seguintes variáveis: amamentação/lactação, álcool, antropometria e/ou atividade física▪ Artigos de boa qualidade metodológica, publicados em periódicos classificados como A pelos comitês de Saúde Coletiva e de Medicina II do sistema Qualis/Capes	<ul style="list-style-type: none">▪ Artigos anteriores ao ano de 2006▪ Estudos sobre aspectos bioquímicos, genéticos, moleculares, referentes à alimentação, vírus, radiação, recidivas de câncer, medicamentos, associação com outras doenças, prevenção secundária e mecanismos de carcinogênese.

Tabela 2. Fatores de risco e de proteção para o câncer de mama, segundo estudos publicados entre 2007 e 2010, em comparação com os achados do WCRF e AICR*

Variável	WCRF e AICR (2007)	Resultados dos artigos publicados entre 2007 e 2010		
		Fator de risco	Fator de proteção	Associação não significativa
Lactação	Fator convincente de proteção tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa	-	Huo et al. (2008) ⁵ , Beaber et al. (2008) ⁶ , Stuebe et al. (2009) ⁷ , Bessaoud e Daurès (2008) ⁸ , Gajalakshmi et al. (2009) ⁹ .	Nemesure et al. (2009) ¹²
Atividade física	Pré-menopausa: fator limitado/sugestivo de proteção	-	Sprague et al. (2007) ^{13**} , Lahmann et al. (2007) ¹⁴ , Suzuki et al. (2008) ¹⁹ , Peplonska et al. (2008) ¹⁶	-
	Pós-Menopausa: fator provável de proteção	-	Lahmann et al. (2007) ¹⁴ , Schmidt et al. (2008) ¹⁵ , Peters et al. (2010) ¹⁷ , Leitzmann et al. (2008) ¹⁸ , Suzuki et al. (2008) ¹⁹ , Peplonska et al. (2008) ^{16**}	-
Gordura corporal	Pré-menopausa: fator provável de proteção	Mathew et al. (2008) ²⁰ , Bessaoud e Daurès (2008) ^{8**}	Nemesure et al. (2009) ^{12**} , Palmer et al. (2007) ²⁵ , Cust et al. (2009) ^{24**}	
	Pós-menopausa: fator convincente de risco	Jiyoung et al. (2009) ²¹ , Borquist et al. (2009) ²² , Setiawan et al. (2009) ^{23***} , Bessaoud e Daurès (2008) ^{8**}	Nemesure et al. (2009) ^{12**} , Palmer et al. (2007) ²⁵ , Cust et al. (2009) ^{24**} , Setiawan et al. (2009) ^{23***}	Mathew et al. (2008) ²⁰
Gordura abdominal	Pré-menopausa: não há especificação	-	-	Mathew et al. (2008) ²⁰ , Palmer et al. (2007) ²⁵
	Pós-menopausa: fator provável de risco	Mathew et al. (2008) ²⁰ , Jiyoung et al. (2009) ²¹ , Borquist et al. (2009) ²²	-	Palmer et al. (2007) ²⁵
Ganho de peso na vida adulta	Pré-menopausa: os estudos ainda são limitados e sem conclusão	-	-	Palmer et al. (2007) ²⁵ , Wu et al. (2007) ³⁰
	Pós-menopausa: fator provável de risco	Wu et al. (2007) ³⁰ , Jiyoung et al. (2009) ²¹	-	Palmer et al. (2007) ²⁵
Altura atingida até a idade adulta	Pré-menopausa: fator provável de risco	-	-	Mathew et al. (2008) ²⁰
	Pós-menopausa: fator convincente de risco	Mathew et al. (2008) ²⁰	-	
Bebida alcoólica	Fator convincente de risco tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa	Deandrea et al. (2008) ³⁵ , Zang et al. (2007) ³⁶ , Setiawan et al. (2009) ²³ , Bestad et al. (2008) ³⁷ , Duffy et al. (2009) ³⁸	Bessaoud e Daurès (2008) ⁸	Brown et al. (2010) ³⁹ , Terry et al. (2007) ⁴⁰

*World Cancer Research Fund e American Institute for Cancer Research (2007).

**Nestes estudos, não foi feita a análise segundo o status da menopausa.

***A associação com o câncer de mama varia segundo os receptores hormonais.

CAPÍTULO 3 – ARTIGO: RISK AND PROTECTIVE FACTORS FOR BREAST CANCER IN AN EPIDEMIOLOGICAL TRANSITION AREA, BRAZIL: A CASE-CONTROL STUDY

O artigo a seguir será submetido ao periódico *Cancer Epidemiology* - até 2009 era denominado *Cancer Detection and Prevention* – e sua classificação segundo o Comitê de Medicina II é B1. As normas de instrução aos autores encontram-se no Anexo D.

Risk and protective factors for breast cancer in an epidemiological transition area, Brazil: a case-control study

Risk and protective factors for breast cancer

Lívia Emi Inumarú^a, Érika Aparecida da Silveira^a, Maria Margareth Veloso Naves^a

^a Nutrition Faculty, Federal University of Goiás, Brazil (Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás-UFG). Rua 227, quadra 68, s/nº - Setor Leste Universitário - Goiânia - Goiás - Brasil - CEP: 74.605-080

Abstract

Purpose: Most studies on the determinant factors for breast cancer have been conducted in high-income countries. Thus, some risk factors pointed by the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research may be different from that found in low-middle-income countries, such as Brazil, which has a different epidemiological profile. In Brazil and other Latin American countries, few studies have analyzed the risk and the protective factors for breast cancer. We investigated these factors among breast cancer women from a Brazilian area of epidemiologic transition. *Methods:* A case-control study of outpatient basis, carried out in 2008-2010 with 93 breast cancer cases (30-83 years old) and 186 controls (28-81 years-old), adding up 279 women. Socioeconomic, hormonal, anthropometric, and lifestyle variables were collected through a questionnaire. For all outcome-related variables, we calculated odds ratios (ORs) (significance level, 5%; confidence interval [CI], 95%). All variables with a *p*-value of <0.20 in bivariate analyses were included in multivariate analyses. *Results:* Women from rural areas were at higher risk of developing breast cancer than those from urban areas (OR= 4.93; CI= 1.65–14.73), and that ones whose per capita income was equal to or lower than ½ Brazilian minimum wage presented an OR value of 1.87 (CI=1.06-3.29), compared to those whose per capita income was higher than this value. Women with a family history of breast cancer were more likely to develop the disease than those without a family history (OR= 5.38; CI= 1.46-19.93). Active women were at lower risk of developing breast cancer (OR= 0.23; CI= 0.10-0.55) compared to sedentary women, and that ones who had practiced leisure physical activity at young age (20 years-old) were less likely to develop the disease, compared to who had ever practiced (OR= 0.13; CI= 0.03-0.54). *Conclusions:* Living in a rural area, having a low per capita income and having a family history of breast cancer in first degree are risk factors for breast cancer, whereas practicing physical activity is a protective factor for women who live in an epidemiological transition area.

Keywords: Breast cancer; risk factors; socioeconomic factors; physical activity

1. Introduction

Breast cancer has been associated with higher socioeconomic status and urbanized populations [1-3]. Family history of breast cancer and gynecological variables, such as early menarche, late menopause, not bearing children, and late first pregnancy, are well established risk factors for breast disease [1,4]. According to the World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR) [1], breastfeeding is a protective factor for breast cancer, whereas drinking alcoholic beverages is a risk factor. However, regarding the body fatness, adult attained height, abdominal fatness, adult weight gain, and physical activity, the evidences are not sufficiently clear and these variables appear to vary according to menopausal status [1].

Among commonly-studied lifestyle factors, physical activity has been the focus of numerous investigations, and most of them point this variable as a protective factor for breast cancer [5-9]. Sprague et al. [5], a case-control study carried out in United States, found a protective effect for leisure physical activity above 6 hours per week for invasive breast cancer; Schimidt et al. [6], a case-control study performed in Germany, found significant association only for leisure physical activity after 50-year-old; Bissonauth et al. [8], a nested case-control study developed with French-Canadian women, assessed the practice of leisure and household activities and found that these moderate activities had a protective effect for breast disease. This same protective effect was observed by Slattery et al. [9], who conducted a case-control study in the Southwestern United States.

As reported above, for physical activity, most studies on the determinant factors for breast cancer have been conducted in high-income countries. Thus, some risk factors pointed by the World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research [1] may be different from that found in low-middle-income countries, such as Brazil, which has a different epidemiological profile. Latin America is characterized by a heterogeneous health profile in which different countries are in varied stages of epidemiological transition. However, in most of them, the transition experience is unlike that of the developed countries and is distinguished by the coexistence of infectious diseases and chronic diseases as important causes of death. This experience is called a "transition polarized model" [10].

Furthermore, in Brazil and other Latin American countries, there are very few analytical studies on both the risk and protective factors for breast neoplasm. In Midwest Brazil, there are no published studies on this subject and, according to a 2009 report by the Brazilian National Cancer Institute [4], the estimated risk for breast cancer in Midwest Brazil was 37.68 new cases per 100 000 women for the year 2010. In Goiânia, province of Goiás (Midwest Brazil), the estimated risk was similar to the national mean estimate - 51.87 new cases versus 49.27 new cases per 100 000 women [4]. Knowledge of risk and protective factors among populations is very important to identify groups that are more susceptible and to develop strategies for primary prevention [11].

The objective of this study was to investigate some risk and protective factors for breast cancer among women from an epidemiological transition area, Brazil, with recent diagnosis of breast cancer.

2. Patients and methods

2.1 Patients

This outpatient-based case-control study was conducted in 2 reference public hospitals of Goiânia, province of Goiás State, Brazil. Goiânia is situated in Midwest Brazil and has approximately 1,281,975 inhabitants [12]. Its urbanization process was initiated in 1950 and occurred rapidly in what has been termed a “demographic explosion.” However, this urbanization was not followed by industrialization, [13] and, thus, this population does not have the same characteristics as urban areas in developed countries.

Cases were interviewed at the Conjunctive Tissue Sector and Gynecology and Breast Clinic of Araújo Jorge Hospital, a public institution that specializes in the prevention, diagnosis, and treatment of cancer and that attends people from throughout Midwest Brazil. Cases were also interviewed at the Breast Service of the General Hospital of the Federal University of Goiás (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - HC/UFG). Controls were selected among users of the Gynecology Clinic at HC/UFG. To calculate the sample size, the following criteria were considered: significance level of 5%, study power ($1-\beta$) of 80%, 2 controls for each case, an odds ratio (OR) of 2.5, and a prevalence of risk for consumption of alcohol among

controls of 14.4% [14]. According to these parameters, the total sample must include 186 controls and 93 cases of women with breast cancer.

The case inclusion criteria were the following: histopathological diagnosis given in the same data or within a week of the interview; no prior treatment (e.g., surgery, radiotherapy, chemotherapy); no previous history of cancer in other parts of the body; and breast cancer stage III or lower [15]. Age-matched control subjects (± 5 years) were selected if they did not have a medical history of cancer. The exclusion criteria (cases and controls) were the following: women who had received counseling from a registered dietitian; were pregnant or puerperal; whose menopausal status could not be determined because of the surgical extraction of their womb; those with mental or physical disabilities that would hinder the interview; and those with advanced cancer (stage IV). Stage IV cases were excluded because these patients probably would have more pronounced clinical symptoms, such as significant weight change, that could impair data quality.

This study was approved by the ethics committees of UFG (approval protocol: 026/08) and Araújo Jorge Hospital (019/08). Written informed consent was obtained from all participants.

2.2 Data collection

Data were collected between May 2008 and June 2010, through a questionnaire that had been previously tested in a pilot study. This questionnaire included socioeconomic variables (per capita income-in American dollar- education level, and area of residence), family history of cancer and breast cancer, hormonal variables (age of menarche, age of menopause, age at first full-term pregnancy, and number of children), breastfeeding information, anthropometric measures, alcoholic drink consumption, physical activity, and smoking habit. Questions about alcoholic drink consumption, smoking habit and physical activity were asked regarding the 6 months prior to the interview date. Data on body weight and physical activity were also investigated considering the young age (20 years-old).

Interviewees provided data on occurrence and duration of breastfeeding (in months) for each of their children, which were added up to provide lifetime duration of breastfeeding. Anthropometric variables included height, current and previous (at 20 years-old) body weight, waist and abdominal circumferences, current and previous body mass index (BMI), and adult weight gain. The first 4 variables were obtained according to the protocol reported by Lohman et

al. [16]. Before data collection, these measures were standardized among interviewers, according to Habicht [17]. The cut-off points used to classify nutritional status and waist circumference were established based on the World Health Organization [18]. For the abdominal circumference and height cut-off points, we used the mean value more 1 standard deviation. Weight gain in adulthood was estimated by the difference between weight at the time of research and weight at 18-20 years old [19,20].

The daily intake of ethanol was calculated as follows: the amount of each alcoholic beverage consumed per week was multiplied by its alcohol content and divided by 7 [21]. We considered only beer, because it was the only alcoholic beverage reported by consumers. The following parameters were adopted: a can of beer equivalent to 350 mL; a bottle, 600 mL; and a glass, 250 mL. We considered the alcohol content of beer to be 5 per cent (5g/100mL) [22] and consumption of more than 15 g of ethanol/day as excessive consumption [1].

The subjects were questioned about physical activity (past 6 months) and were classified into 4 categories—active, irregularly active A, irregularly active B and sedentary—according to Matsudo et al. [23], who validated the eighth version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), specific to adult women for a Brazilian sample population. Active women were that ones who practiced moderated activities ≥ 30 minutes/session and ≥ 5 days/week, or vigorous activities ≥ 20 minutes/session and ≥ 3 days/week, or any activity adding up ≥ 150 minutes/week and ≥ 5 days/week. Irregularly active A women, who reached at least one of the recommendation criteria (≥ 150 minutes/week or ≥ 5 days/week), and irregularly active B women, who did not reach any criteria recommendation. Sedentary patients were that ones who did not practice any physical activity at least 10 continuous minutes during the week [23]. We also evaluated previous physical activity (at 20 years-old), considering the practice or not of occupational, housework and leisure physical activities.

We considered smokers as those who smoked regularly for at least 1 year [24] and ex-smokers as those who had stopped smoking at least 2 years before the date of the interview [21].

2.3 Statistical methods

Data were analyzed using Statistical Software for Professional 8.0 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies, whereas quantitative variables were expressed as mean and standard deviation, or median [25].

The normality test for quantitative variables was performed using normal curves in the Stata software. Variables were analyzed in the whole sample, without considering the menopausal status [15,26-28].

In bivariate analyses, to compare the 2 groups (case and control) in relation to quantitative variables, we applied Student's *t*-test (parametric distribution) and the Mann Whitney test (non-parametric distribution). Regarding the qualitative variables, we used the chi-square test or Fisher's exact test to compare case and control groups, according to frequency distribution [25].

For all variables related to outcome, we calculated the Wald statistic and the Odds Ratio (OR), with a significance level of 5% and a confidence interval (CI) of 95% [25]. All variables with a *p*-value lower than 0.20 for bivariate analyses were included in multivariate analyses. Logistic regression was performed according to a hierarchical model structured in 2 levels. Socioeconomic variables, such as education level, per capita income, and area of residence were included in the first level (distal). Height, physical activity, family history of cancer and of breast cancer, bearing children and number of children were grouped in the second level (proximal). Bearing children and number of children, although considered as demographic variables, were included in the second level because they are influenced by socioeconomic status. Variables whose *p*-value was lower than 0.05 remained in the logistic regression model [25].

3. Results

We invited 98 cases and 186 controls to participate in research, but 5 cases (5.1%) had refused to be interviewed, adding up 279 women (93 cases and 186 controls). The average age among cases was 51.93 years (range: 30–83 years) and that among controls was 51.73 years (range: 28–81 years) (Table 1).

Socioeconomic, hormonal, and anthropometric variables are described in Table 1. There were no significant differences between the case and control groups. The median family income per capita was lower than the Brazilian minimum wage (R\$ 510 per month, approximately US\$ 300), being US\$ 147 for cases (range: US\$ 0–1,470) and US\$ 200 for controls (range: US\$ 0–1,029).

Table 2 lists the socioeconomic and hormonal variables, including family history of cancer and breast cancer. Education level, per capita income, area of residence, family history of

any kind of cancer, and family history of breast cancer in the first degree were significantly associated with breast cancer in the bivariate analysis (Table 2).

Anthropometric and lifestyle variables, such as alcohol consumption, smoking habit, and physical activity, are shown in Table 3. Physical activity (past 6 months) and previous leisure physical activity (at 20 years-old) were associated significantly with breast cancer in the bivariate analysis. Although nutritional status was not significantly associated with breast cancer, it is important to emphasize that the prevalence of current overweight (BMI \geq 25 kg/m²) in both groups (cases and controls) was greater than 60%, and the prevalence of obesity (BMI \geq 30 kg/m²) was approximately 28% among cases and 24% among controls (Table 3).

With regard to alcohol beverage consumption, it is interesting to note that for both cases and controls the prevalence of excessive alcoholic drinking intake (more than 15 g/day of ethanol) was low, under 3% (Table 3). Regarding the smoking, more than 50% of women had never smoked, and this proportion was even higher in the control group, although the difference between the 2 groups was not statistically significant (Table 3).

We considered the following variables in the multivariate analysis, because the *p*-value of each of these was lower than 0.20 in the bivariate analysis: education level, per capita income, area of residence, bearing children, number of children, family history of cancer (any type), history of breast cancer, height, physical activity (past 6 months) and previous occupational and leisure physical activities. After adjusting the OR values, per capita income, area of residence, family history of breast cancer, physical activity (past 6 months) and previous leisure physical activity remained associated with breast cancer (Table 4).

In the present sample, women whose per capita income was lower than ½ Brazilian minimum wage presented an OR value of 1.87 (CI= 1.06-3.29), compared to those whose per capita income was higher than this value. Women who lived in rural areas were at higher risk for developing breast cancer compared to those who lived in urban areas (OR= 4.93, CI= 1.65–14.73). In addition, women with a family history of breast cancer in first degree were more likely to develop the disease (OR= 5.38; CI = 1.46–19.93) compared to those without a family history. Furthermore, active women presented an OR value of 0.23 (CI= 0.10–0.55) compared to sedentary women, and women who practiced leisure physical activity at young age (20 years-old) were also at lower risk of developing breast cancer, compared to those who did not practice (Table 4).

4. Discussion

As shown in Table 1, the sample was very homogeneous concerning socioeconomic, anthropometric, and hormonal variables. This can be explained by the fact that all interviews were conducted with users of public hospitals, which serve a quite similar population.

Women in this sample are of low socioeconomic status, which makes up 29.3% of Midwest Brazil families with a per capita income of 0.5–1.0 minimum Brazilian wage [29]. Regarding the total duration of breastfeeding, we found a median of 24 months and 28 months among cases and controls, respectively (Table 1). Considering that the median number of children was 3 for both groups in this sample, the duration of breastfeeding per child (8.0 and 9.3 months among cases and controls, respectively) is under the time recommended by the World Health Organization, that is at least 24 months, of which 6 are for exclusive breastfeeding [30].

According to the literature, there is a positive association between educational level and breastfeeding [31,32], where mothers with a lower educational level, such as those in this study (Table 2), tend to breastfeed their babies for a shorter period, probably because of less access to information about the benefits of breastfeeding. Hence, it is necessary to provide a systematic campaign to educate mothers about the importance and advantages of continued breastfeeding [31].

In our bivariate analyses, education level and family history of any kind of cancer were associated significantly with breast cancer (Tables 2 and 3). However, in the multivariate model, these associations did not remain (Table 4), probably because these variables were confounded by other ones, such as per capita income, area of residence, family history of breast cancer in first degree and physical activity.

Concerning the gynecological variables, although late menarche, early menopause, early pregnancy, bearing children, and practice of breastfeeding are well-established protective factors for breast cancer [1], we did not find significant associations between these variables and breast neoplasm (Table 2).

The low consumption of alcoholic beverage may be related with the socioeconomic status of the sample (Table 3). According to Stringhini et al. [33], which assessed the profile of alcohol drinking consumption in London, people of lower socioeconomic status were more likely to abstain from alcohol beverage consumption. This may be related to cultural patterns and

affiliation to religions that advocate avoiding the use of alcohol beverages, and to the low purchasing power of this population.

In the present study, we found that having a low per capita income (under ½ Brazilian minimum wage) and living in a rural area were risk factors for breast cancer (Table 4). This result contradicts previous studies, which indicate that breast cancer is positively associated with urbanization and high socioeconomic status [1,3,4]. These associations are mainly due to variation in known risk factors, such as late pregnancy and not bearing children, found in women from urban and high-income areas [3]. One possible explanation for our surprising result may be the lesser access to health care and health information of poor women who live in rural areas. Also, in most Brazilian inner cities, including from Goiás State, where a large proportion of women are from rural area, there are no reference breast services. So that, suspected breast cancer cases move up to capital cities to receive health attendance.

Indeed, it should be emphasized that Goiânia is an epidemiological transition city of a developing country, which means that the urban lifestyle of this population may not be the same as that in large urban cities, own of developed countries. Furthermore, the Brazilian epidemiological transition model, called “transition polarized model” is different from the high-income countries models, named “classic or occidental transition model”. In the “transition polarized model”, both chronic and infectious diseases coexist as important cause of death, and the decrease in mortality rate is slower. In the “classic or occidental transition model”, there is the prevalence of chronic diseases and the mortality rate decreases progressively. Therefore, risk factors may differ according to the epidemiological profile of each population [10,34].

We also found that family history of breast cancer in first degree is a risk factor for breast cancer (Table 4), and this result is reinforced by other ones [20,35,36]. According to the “theory of two stages” in the genetic determinism of carcinogenesis, it is necessary that mutations occur at the same locus of homologous chromosomes for the development of a malignant tumor. Thus, in non-hereditary cases (also called sporadic cases), 2 mutagenic processes are required, whereas in hereditary cases 1 genetic mutation already exists and only 1 more mutation in the other chromosome is necessary [37]. According to Brandt et al. [35], 15–20% of breast cancer cases are associated with family history of breast cancer, but only 15% can be explained by mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes, known tumor suppressors that produce proteins that regulate cell proliferation. Mutations in these genes involve loss of cell cycle control and these altered

genes are transmitted hereditarily. A woman who carries a mutation in *BRCA-1* has a risk of 60–80% for developing breast cancer during her lifetime [35,37,38].

Regarding physical activity, we found that women who practiced at least ≥ 150 minutes/week and/or ≥ 5 days/week of physical activity were at lower risk of developing breast cancer, compared to sedentary women. Indeed, that ones who practiced leisure physical activity at young age (20 years-old) were also at lower risk, compared to that women who had not practiced leisure activity. These results show that physical activity, in general, may protect against breast cancer. This protective effect is supported by WCRF and AICR [1] findings and by other case-control studies that show that physical activity plays a protective role for breast cancer [5-9]. This result is very important, because WCRF and AICR [1] concluded that the protective effect of physical activity is not convincing yet (probable in postmenopausal women but limited in premenopausal women), and our study provides important supporting evidence, which may increase the consistency of this association.

Data on exercise and breast cancer are still inconsistent with regard to different aspects of physical activity (modality, intensity, and frequency), to time exposure and to menopausal status. This is mainly due to the lack of standardized measurement techniques and physical activity classification, and the difficulty in estimating the level of exercise, since it is typically reported information that depends on the memory and accuracy of the interviewee. The lack of standardization also makes it difficult to compare studies to reach a consensus.

Despite these limitations, regular physical activity probably has a protective effect on breast cancer by delaying menarche, promoting irregular and anovulatory cycles, reducing serum estrogen, increasing globulins that bind to sex hormones, reducing inflammation, improving immune function, and helping to control weight and to improve sensitivity to insulin [1,7,39]. Therefore, considering the importance of physical activity practice in prevention of breast cancer and other chronic diseases, and that health is a key determinant of development and precursor of economic growth, it is necessary to create programs aimed at promoting health lifestyle. Governments have a central role to create an environment that empowers and encourages behaviors changes by individuals, families and communities. National and local governments should frame policies and provide incentives to ensure that walking, cycling and other forms of physical activity are accessible and safe; transport policies must include non-motorized modes of transportation. Also, to implement these policies, it is necessary the collaboration between the

health sector and other key sectors, such as education, urban planning, transportation and communication [40].

Although we did not find a significant association between nutritional status and breast cancer, it is important to emphasize that the prevalence of current obesity was approximately 28% among cases, and 24% among controls. These values are higher than those found in Brazil, since the proportion of obesity in adult Brazilian women, between 2008 and 2009, was 16.9% [41]. Obesity statistic found in this sample is troubling, because excessive body fat can promote chronic diseases such as type 2 diabetes and increase the level of pro-inflammatory substances that may enhance carcinogenesis [1].

The lack of an association of some variables with breast cancer can be explained partially by recall bias, which is very common in case-control studies. Another difficulty of case-control studies is the time required to consider exposure factors. Some studies [20,26,42] considered exposure factors over 1 year. In the present study, we adopted 6 months preceding the interview to minimize memory bias. Although the exposure time considered in this study was shorter than most previous case-control studies, we interviewed cases immediately after the positive diagnosis of breast cancer to avoid misconceptions about the exposure time. In fact, it represents the major strength of the present study, since in the other studies previously cited [20,26,42], cases were interviewed 3–4 months after diagnosis.

Others breast cancer case-control studies need to be conducted on populations of higher socioeconomic status from the same region of Brazil. The risk and protective factors published by WCRF and AICR [1] may apply better to such a segment of the population, because their lifestyles are more similar to those from developed countries, where most case-control and cohort studies are performed. Furthermore, it is necessary to study the health care of the population from the same region of Brazil, and compare it between rural and urban areas to clarify the association between area of residence and breast cancer.

The present investigation is the first case-control study on the risk and protective factors for breast cancer in a population from Midwest Brazil. We identified the risk and protective factors for breast neoplasm in an urban area of epidemiological transition, and our results reinforce the associations between physical activity and breast cancer, and between family history of breast cancer in first degree and breast cancer. Indeed, our results should encourage other researchers to perform this type of study in others regions of Brazil.

In conclusion, having a low per capita income, living in a rural area and having a family history of breast cancer are risk factors for breast cancer, whereas practicing physical activity is a protective factor for the disease for women who live in an epidemiological transition area.

Conflict of interest statement

None declared.

Acknowledgements

We are grateful to the Federal University of Goiás (Universidade Federal de Goiás) for the scholarship. We thank physicians and employees of the hospitals involved in the study for assistance with data collection and, especially, the women who, even with the difficult diagnosis of breast cancer, agreed to participate in this study. We are also grateful to the Master candidate Maíra Irineu Gomes Duarte Quintanilha (University of Alberta, Canada) for the essential contribution on the planning and the initial data collection of this study.

References

- [1] World Cancer Research Fund (WCRF). American Institute for Cancer Research (AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR, 2007.
- [2] Kelsey JL. Breast cancer epidemiology: summary and future directions. *Epidemiol Rev* 1993; 15(1): 256-63.
- [3] Heck KE, Pamuk ER. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 145 (4):366-72.
- [4] Ministério da Saúde (Brasil). Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2009.
- [5] Sprague BL, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Egan KM. Lifetime and occupational physical activity and risk of in situ and invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (2): 236-43.

- [6] Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E, Slanger T, Kropp S, Obi N et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(2):3402-9.
- [7] Peplonska B, Lissowska J, Hartman TJ, Szeszenia-Dabrowska N, Blair A, Zatonski W et al. Adulthood lifetime physical activity and breast cancer. *Epidemiology* 2008; 19 (2): 226-36.
- [8] Bissonauth V, Shatenstein B, Fafard E, Maugard C, Robidoux A, Narod S et al. Weight history, smoking, physical activity and breast cancer risk among French-Canadian women non-carriers of more frequent BRCA1/2 mutations. *J Cancer Epidemiol* 2009 (ID 748367).
- [9] Slattery ML, Edwards S, Murtaugh MA, Sweeney C, Herrick J, Byers T et al. Physical activity and breast cancer risk among women in the Southwestern United States. *Ann Epidemiol* 2007;17(5):342-53.
- [10] Frenk J, Frejka T, Bobadilla JL, Stern C, Lozano R, Sepúlveda J et al. The epidemiologic transition in Latin America. *Bol Oficina Sanit Panam* 1991;111(6):485-96.
- [11] Hanf V, Gonder U. Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 123 (2):139-49.
- [12] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Bancos de dados: cidades. <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/> (accessed November 2010).
- [13] Palacín L, Moraes MAS. História de Goiás. Goiânia: UCG, 1994.
- [14] Peixoto MRG, Monego ET, Alexandre VP, Souza RGM, Moura EC. Surveillance of risk factors for chronic diseases through telephone interviews: experience in Goiânia, Goiás State, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2008; 24 (6): 1323-33.
- [15] Shahar S, Salleh RM, Ghazali AR, Koon PB, Nazaimoon W, Mohamud W. Roles of adiposity, lifetime physical activitt and serum adiponectin in occurrence of breast cancer among Malaysian women in Klang Valley. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11(1):61-6.
- [16] Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics, 1988.
- [17] Habicht JP. Estandarizacion de metodos epidemiologicos cuantitativos sobre el terreno. *Bol Oficina Sanit Panam* 1974; 76 (5): 375-81.
- [18] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series, no. 894. Geneva: WHO, 2000.

- [19] Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K, Boeing H, Tjønneland A, Olsen A et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer* 2005; 93(5): 582-9.
- [20] Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Body size, hormone therapy and risk of breast cancer in Asian-American women. *Int J Cancer* 2007;120 (4): 844-52.
- [21] Brown LM, Gridley G, Wu AH, Falk RT, Hauptmann M, Kolonel LN et al. Low level alcohol intake, cigarette smoking and risk of breast cancer in Asian-American women. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120 (1): 203-10.
- [22] Loguercio C, Tuccillo C, Federico A, Fogliano V, Del Vecchio Blanco C, Romano M. Alcoholic beverages and gastric epithelial cell viability: effect on oxidative stress-induced damage. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (suppl7): 87-92.
- [23] Matsudo SM, Matsudo VR, Araújo T, Andrade D, Andrade E, Oliveira L et al. Physical activity level of São Paulo State population: an analysis based on gender, age, socio-economic status, demographics and knowledge. *Rev Bras Ciênc Mov* 2002; 10(4): 41-50.
- [24] Magnusson C, Wedrén, Rosenberg L. Cigarette smoking and breast cancer risk: a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2007; 97(9): 1287-90.
- [25] Steel RG, Torrie JH. Principles and procedures of statistics: a biometrical approach. New York: McGraw-Hill Series, 1996.
- [26] Bessaoud, Daurès JP. Patterns of alcohol (especially wine) consumption and breast cancer risk: a case-control study among a population in Southern France. *Ann Epidemiol* 2008; 18(6): 467-75.
- [27] Nemesure B, Wu SY, Hambleton IR, Leske MC, Hennis AJ. Risk factors for breast cancer in a black population – the Barbados National Cancer Study. *Int J Cancer* 2009;124(1):174-9.
- [28] Sanderson M, Peltz G, Perez A, Johnson M, Vernon SW, Fernandez ME et al. Diabetes, physical activity and breast cancer among Hispanic women. *Cancer Epidemiology* 2010;34(5):556-61.
- [29] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais (2008). <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicsoais2008/> (accessed September 2010).

- [30] World Health Organization (WHO). The optimal duration of exclusive breastfeeding: report of an expert consultation. Geneva: WHO, 2002.
- [31] Chung W, Kim H, Nam C. Breast-feeding in South Korea: factors influencing its initiation and duration. *Public Health Nutr* 2007;11(3):225-9.
- [32] Grijbovski AM, Yngve A, Bygren LO, Sjostrom M. Socio-demographic determinants of initiation and duration of breastfeeding in northwest Russia. *Acta Paediatr* 2005;94(5):588-94.
- [33] Stringhini S, Sabia S, Shipley M, Brunner E, Nabi H, Kivimaki M et al. Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality. *JAMA* 2010;303(12):1159-66.
- [34] Huicho L, Trelles M, Gonzales F, Mendonza W, Miranda J. Mortality profiles in a country facing epidemiological transition: an analysis of registered data. *BMC Public Health* 2009; 9(47).
- [35] Brandt B, Hermann S, Straif K, Tidow N, Buerger H, Chang-Claude J. Modification of breast cancer risk in young women by a polymorphic sequence in the egfr gene. *Cancer Res* 2004;64(1):7-12.
- [36] Tessaro S, Béria JU, Tomassi E, Victora CG. Breastfeeding and breast cancer: A case-control study in Southern Brazil. *Cad Saúde Pública* 2003;19(6):1593-601.
- [37] Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1(2):157-62.
- [38] National Cancer Institute (United States). Genetics of breast and ovarian cancer: Health professional version. <http://www.cancer.gov/cancertopics> (accessed November 03, 2010).
- [39] Leitzmann MF, Moore SC, Peters TM, Lacey Jr JV, Schatzkin A, Schairer C et al. Prospective study of physical activity and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:R92.
- [40] World Health Organization (WHO). Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO, 2004.
- [41] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. <http://www.ibge.gov.br/estatistica/população> (accessed April 2011).

[42] Berstad P, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Alcohol intake and breast cancer risk among young women. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108(1):113-20.

Table 1

Socioeconomic, hormonal and anthropometric variables from women with breast cancer (cases) and respective controls, from an epidemiological transition area, Brazil (2008–2010).

Variable	Cases (<i>n</i> = 93)		Controls (<i>n</i> =186)		<i>p</i> -value ^a
	Mean	SD ^b	Mean	SD ^b	
Age (years)	51.93	10.07	51.77	9.73	0.897
Height (cm)	1.55	0.05	1.55	0.06	0.570
Current Body Mass Index - BMI (kg/m ²)	27.14	5.44	26.84	4.53	0.623
Waist circumference (cm)	86.94	11.86	86.62	10.15	0.819
Abdominal circumference (cm)	93.37	12.17	96.64	10.08	0.354
Adult weight gain (kg)	16.94	11.65	15.65	10.51	0.416
	Median		Median		<i>p</i> -value ^c
Per capita income (US\$)	147.00		200.00		0.059
Body Mass Index –BMI (kg/m ²) at 20 years-old	21.91		21.35		0.369
Age at menarche (years)	13		13		0.283
Age at menopause (years)	50		48		0.115
Age at first full pregnancy (years)	21		20		0.099
Number of children	3		3		0.719
Total breastfeeding (months)	24		28		0.557

^a Student's t-test.

^b Standard deviation.

^c Mann-Whitney test.

Table 2

Distribution of socioeconomic and hormonal variables in breast cancer women (cases) and their control subjects, from an epidemiological transition area, Brazil (2008–2010).

Variable	Cases (<i>n</i> =93)		Controls (<i>n</i> =186)		Crude OR ^a (95% CI)	<i>p</i> -value ^b
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Age (years)						
<50	40	43.01	72	38.71	1.00	-
≥50	53	56.99	114	61.29	0.84 (0.50–1.39)	0.490
Education level						
Did not study	12	12.90	9	4.84	1.00	-
≤Primary education	59	63.44	133	71.50	0.33 (0.13-0.83)	0.019
≥High school	22	23.66	44	23.66	0.37 (0.14–1.02)	0.056
Per capita income (US\$) ^c						
>½ Brazilian minimum wage	43	46.24	105	60	1.00	-
≤½ Brazilian minimum wage	50	53.76	70	40.00	1.74 (1.05-2.89)	0.032
Area of residence ^d						
Urban	67	83.75	155	96.27	1.00	-
Rural	13	16.25	6	3.73	5.01 (1.82–13.74)	0.002
Bearing children						
Yes	89	95.70	169	90.86	1.00	-
No	4	4.30	17	9.14	0.45 (0.14-1.37)	0.158
Number of children						
Nulliparity	4	4.30	17	9.14	1.00	-
1–3 children	62	66.67	108	58.06	2.44 (0.78-7.58)	0.123
>3 children	27	29.03	61	32.80	1.88 (0.58-6.12)	0.294
Total breastfeeding (months) ^e						
Never	4	4.30	3	1.64	1.00	-
≤6	12	12.90	21	11.48	0.43 (0.08–2.25)	0.316
7–12	10	10.75	20	10.93	0.37 (0.07–2.01)	0.252
>12	67	72.04	139	75.96	0.36 (0.79-1.66)	0.191
Age at first pregnancy (years) ^f						
≤30	83	93.26	155	92.81	1.00	-
>30	6	6.74	12	7.19	0.93 (0.34-2.58)	0.895
Age at menarche (years) ^g						
<12 (early)	13	14.94	28	15.30	1.00	-
≥12 (usual)	74	85.06	155	84.70	1.02 (0.50-2.09)	0.939
Age at menopause (years) ^h						
<55 (usual)	34	91.89	111	92.50	1.00	-
≥55 (late)	3	8.11	9	7.50	1.09 (.28-4.25)	0.903
Family history of cancer						
No	30	32.26	94	50.54	1.00	-
Yes	63	67.74	92	49.46	2.14 (1.27–3.61)	0.004
Family history of breast cancer (mother/sisters)						
No	85	91.40	182	97.85	1.00	-
Yes	8	8.60	4	2.15	4.28 (1.25–14.61)	0.020

^a Odds Ratio and 95% confidence interval..

^b Wald statistic

^c Brazilian minimum wage corresponds to approximately US\$ 300; 11 control subjects did not indicate their per capita income.

^d Information about this variable is unavailable for 13 cases and 25 controls.

^e 3 controls did not indicate their breastfeeding time.

^f 4 cases and 19 controls did not have children or did not indicate their age at first pregnancy.

^g 6 cases and 3 controls did not indicate their age at menarche.

^h 12 cases and 11 controls did not indicate their age at menopause; 44 cases and 55 controls were pre-menopausal.

Table 3

Distribution of anthropometric and lifestyle variables in breast cancer women (cases) and control subjects, from an epidemiological transition area, Brazil (2008–2010).

Variable	Cases (n =93)		Controls (n=186)		Crude OR ^a (95% CI)	p- value ^b
	n	%	n	%		
Adult weight gain (kg) ^c						
≤5	10	14.08	14	9.52	1.00	-
5.01–10	11	15.49	33	22.45	0.47 (0.16-1.35)	0.159
>10	50	70.43	100	68.03	0.71 (0.29-1.71)	0.441
Current nutritional status ^d						
Eutrophic	38	40.86	70	37.63	1.00	-
Pre-obesity	29	31.18	71	38.17	0.75 (0.42-1.35)	0.341
Obesity	26	27.96	45	24.19	1.06 (0.57-1.98)	0.845
Nutritional status (at 20 years-old) ^{c,d}						
Eutrophic	67	94.37	134	91.16	1.00	-
Overweight	4	5.63	13	8.84	0.61 (0.19-1.96)	0.411
Waist circumference (cm)						
<80	29	31.18	47	25.27	1.00	-
≥80	64	68.82	139	74.73	0.75(0.43–1.29)	0.296
Abdominal circumference (cm)						
≤105	78	83.87	156	84.32	1.00	-
>105	15	16.13	29	15.68	1.03 (0.52-2.04)	0.922
Height (cm)						
<160	78	83.87	138	74.19	1.00	-
≥160	15	16.13	48	25.81	0.55(0.29–1.05)	0.071
Alcohol beverage consumption ^e						
Absent or moderate	90	97.83	184	98.92	1.00	-
Excessive	2	2.17	2	1.08	204(0.28-1475)	0.478
Smoking habit						
Not smoker	53	56.99	108	58.06	1.00	-
Ex-smoker	26	27.96	46	24.73	1.15 (0.64-2.06)	0.634
Smoker	14	15.05	32	17.20	0.89 (0.44-1.81)	0.751
Physical activity (past 6 months)						
Sedentary	34	36.56	24	12.90	1.00	-
Irregularly active B	16	17.20	33	17.74	0.34 (0.15-0.76)	0.008
Irregularly active A	9	9.68	39	20.97	0.16 (0.07-0.40)	0.000
Active	34	36.56	90	48.39	0.27 (0.14-0.51)	0.000
Occupational physical activity (at 20 years-old) ^f						
No	57	72.15	99	61.88	1.00	-
Yes	22	27.85	61	38.13	0.62 (0.35-1.12)	0.118
Housework physical activity (at 20 years-old) ^f						
No	13	16.46	20	12.50	1.00	-
Yes	66	83.54	140	87.50	0.72 (0.34-1.55)	0.406
Leisure physical activity (at 20 years-old) ^f						
No	74	93.67	119	74.38	1.00	-
Yes	5	6.33	41	25.62	0.20 (0.07-0.52)	0.001

^a Odds Ratio and 95% confidence interval.

^b Wald statistic.

^c 22 cases and 39 controls did not indicate their weight at 20 years old.

^d Eutrophic: Body Mass Index (BMI) = 18.4 kg/m² to 24.9 kg/m²; pre-obesity: BMI = 25 kg/m² to 29.9 kg/m²; obesity: BMI ≥ 30 kg/m² [18].

^e 1 case did not indicate alcohol beverage intake.

^f Information about previous physical activity unavailable for 14 cases and 26 controls.

Table 4

Per capita income, area of residence, physical activity, and family history of breast cancer of women with breast cancer (cases) and respective controls, from an epidemiological transition area, Brazil (2008–2010).

Variable	Cases (<i>n</i> 93)		Controls (<i>n</i> 186)		Adjusted OR ^a (95% CI)	<i>p</i> -value ^b
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
<u>First level</u>						
Per capita income (US\$) ^c						
>½ Brazilian minimum wage	43	46.24	105	60.00	1.00	-
≤½ Brazilian minimum wage	50	53.76	70	40.00	1.87 (1.06-3.29)	0.031
Area of residence ^d						
Urban	67	83.75	155	96.27	1.00	-
Rural	13	16.25	6	3.73	4.93 (1.65–14.73)	0.004
<u>Second level</u>						
Family history of breast cancer						
No	85	91.40	182	97.85	1.00	-
Yes	8	8.60	4	2.15	5.38 (1.46-19.93)	0.012
Physical activity (past 6 months)						
Sedentary	34	36.56	24	12.90	1.00	-
Irregularly active B	16	17.20	33	17.74	0.50 (0.18-1.37)	0.178
Irregularly active A	9	9.68	39	20.97	0.26 (0.09-0.77)	0.016
Active	34	36.56	90	48.39	0.23 (0.10-0.55)	0.001
Leisure physical activity (at 20 years-old)						
No	74	93.67	119	74.38	1.00	-
Yes	5	6.33	41	25.62	0.13 (0.03-0.54)	0.005

^a Odds Ratio and 95% confidence interval. Multivariate analyses adjusted for educational level, per capita income, area of residence, bearing children, number of children, height, physical activity (past 6 months), previous occupational and leisure physical activity, family history of cancer (any type), and family history of breast cancer (mother/sisters).

^b Wald statistic.

^c Brazilian minimum wage corresponds to approximately US\$ 300; 11 control subjects did not indicate their per capita income.

^d Information about this variable is unavailable for 13 cases and 25 controls.

CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elaboração do projeto de pesquisa deste estudo foi iniciada desde a época de graduação, em 2007, sob iniciativa da ex-aluna Maíra Irineu Gomes Duarte Quintanilha e, desde então, esta pesquisa vem sendo trabalhada cuidadosamente e com muito esforço. O mesmo zelo foi tomado com as demais fases do estudo, incluindo o treinamento dos entrevistadores, a coleta e análise dos dados, a redação e a divulgação das informações obtidas.

Ao longo destes quatro anos, muitos frutos foram obtidos por meio deste estudo, como resumos, exposições orais e pôsteres apresentados em eventos regionais e nacionais. Muita foi a aprendizagem referente às análises estatísticas e ao “pensar científico”, mas nenhuma foi maior do que a aprendizagem relativa a, literalmente, “ser” humano. Durante a coleta de dados desta pesquisa, em que se entrevistavam mulheres que haviam acabado de receber o difícil diagnóstico de câncer de mama, a maior aprendizagem foi a de ouvir, a de ser não meramente um “nutricionista-pesquisador”.

Espera-se que este trabalho tenha sido, além de um estudo para contribuir para a literatura nacional e internacional, um passo, um motivo, um ponto de partida para impulsionar o desenvolvimento de outras pesquisas nesta linha, pois muitas questões ainda precisam ser respondidas e avaliadas de forma mais profunda. É preciso delimitar melhor a questão do tempo de escolaridade e o tempo de exposição a variáveis como zona de residência e consumo de bebida alcoólica. É fundamental a continuidade deste tipo de estudo em Goiânia, e sua execução também em outros locais da região Centro-Oeste e no Brasil para que os resultados obtidos possam gerar bases para fundamentar melhor as políticas públicas voltadas à prevenção primária do câncer de mama.

APÊNDICES

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice B – Questionário Câncer de Mama Feminino

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidada a participar, como voluntária, em uma pesquisa. Meu nome é Maria Margareth Veloso Naves, sou a pesquisadora responsável, e minha área de atuação é Nutrição.

Este documento contém informações importantes referentes à pesquisa. Após ler com atenção todas as informações esclarecidas, se aceitar fazer parte do estudo, assine ao final do documento, que está em duas vias. Uma das vias é sua e a outra deverá ficar com o pesquisador responsável.

Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com pesquisadores do projeto:

Pesquisador responsável: Maria Margareth Veloso Naves	(62) 3521-1824
Pesquisadores participantes: Lívia Emi Inumaru	(62) 3259-7075
Maíra Irineu Gomes Duarte	(62) 3259-0472

Em caso de dúvida sobre seus direitos como participante da pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (UFG), nos telefones: (2) 3269-8338/3269-8426 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, no telefone: (62) 3243-7050.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ DEVE SABER SOBRE A PESQUISA

As doenças de mama são um problema de saúde muito importante e estudá-las é uma das funções da Universidade. Este projeto, desenvolvido pela Faculdade de Nutrição da UFG, tem como objetivo principal investigar os fatores de risco para as doenças de mama relacionadas à Nutrição.

Para participar do estudo, você será entrevistada uma única vez pelas pesquisadoras sobre seus dados pessoais, história ginecológica, amamentação, atividade física e consumo de álcool. Você também será pesada uma única vez e sua altura e circunferência da cintura serão medidas duas vezes. Esta entrevista deverá ter duração de aproximadamente 20 minutos e, caso você sinta algum incômodo ou mal estar durante a entrevista, poderemos parar conforme sua necessidade.

A sua participação na pesquisa não lhe trará riscos, desconfortos, lesões ou prejuízos. No entanto, é importante que você entenda que não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação, pois ela é voluntária. Você poderá pleitear indenização caso haja danos comprovados decorrentes da sua participação na pesquisa.

Sua ajuda será muito importante para nós e todas as suas informações serão mantidas pelos pesquisadores em sigilo, ou seja, não serão mostradas a ninguém. Os resultados encontrados ao final da pesquisa poderão contribuir para a formulação de estratégias de prevenção do câncer de mama.

Você ainda pode escolher não participar da pesquisa (não ser entrevistada), sem que isto lhe traga prejuízos. Caso decida participar, preencha os campos abaixo e assine ao final deste documento.

Pesquisador responsável:

Profª Drª Maria Margareth Veloso Naves

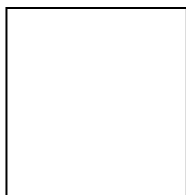
Consentimento da participação da pessoa como sujeito da pesquisa

Eu, _____, RG ou CPF: _____, abaixo assinado, concordo em participar como voluntária do estudo que avalia os fatores de risco para as doenças de mama, relacionados à Nutrição, sob responsabilidade da Profª Drª Maria Margareth Veloso Naves. Fui devidamente informada e esclarecida pelas pesquisadoras Lívia Emi Inumarú e Maíra Irineu Gomes Duarte sobre o estudo, bem como os procedimentos envolvidos. Foi-me garantido que posso não participar da pesquisa, sem que isto me traga qualquer tipo de prejuízo.

Goiânia, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura: _____

Assinatura dactiloscópica:





APÊNDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO



QUESTIONÁRIO – CÂNCER DE MAMA FEMININO

1. Nº ordem _____ |__|__|__| ORDEM
2. Prontuário (nº): _____ |__|__|__|__|__|__| PRONT
3. Data: ____/____/____ |__|__|__|__|__| DATA
4. Entrevistador: _____ |__|__| ENTREV

Identificação pessoal

5. Qual é o nome da senhora? _____ |__|__|__|__|__| NOME
6. Qual é a sua data de nascimento? ____/____/____ |__|__|__|__|__| NASC
7. Idade (calculado): _____ |__|__| IDADE
8. Em que cidade a senhora mora? _____/_____|__|__| IPROC/|__|__| IUF
9. A senhora mora em zona rural ou urbana? _____ |__|__| ZONA
10. A senhora estudou? (0) Não (1) Sim |__| ESTUDOU
11. Se estudou, até que série? _____ |__|__| ESCOLAR
12. Qual a renda de sua família no final do mês, considere a renda de todos que moram na casa?
_____|__|__|__|__|__| RENDAM
13. Quantas pessoas moram na sua casa? _____ |__|__| NPessoas
14. Renda per capita (dado calculado): _____ |__|__|__|__|__| RENDAPCAP
15. Qual seu estado civil? |__| ESTCIV
(1) Casada/amasiada (3) Solteira
(2) Separada/divorciada (4) Viúva

História ginecológica

16. Com que idade a senhora teve a primeira menstruação?(anos) _____ |__|__| IDMENA
(99) Ignorado/Não sabe
17. Com que idade a senhora entrou na menopausa (ou parou de menstruar)? _____ |__|__| IDMENO
(1) Pré-menopausa (99) Ignorado/Não sabe
18. A senhora tem ou teve filhos biológicos? (0) Não (1) Sim |__| FILHO
19. Se sim, quantos filhos a senhora tem/teve? _____ (88) Não se aplica |__|__| NFILHO
20. A senhora se lembra quantos anos tinha quando nasceu seu primeiro filho? _____
(88) Não se aplica (99) Ignorado/Não sabe |__|__| IDGESTA

Lactação

21. A senhora já amamentou? (0) Não (1) Sim (8) Não se aplica I__I LACT
22. Quantos filhos a senhora amamentou? _____ I__I__I LACTFILHOS
(88) Não se aplica (99) Ignorado/Não sabe
23. Em geral, por quanto tempo cada filho foi amamentado? _____ meses I__I__I LACTOTAL
(88) Não se aplica (99) Ignorado/Não sabe

Álcool *(Lembrar-se da exposição há 6 meses)*

24. A senhora consome algum tipo de bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim I__I ALCOOL
25. Com que frequência a senhora toma bebida alcoólica? I__I FREQALCOOL
- | | |
|------------------------------------|-----------------------|
| (1) Diariamente | (4) Quinzenalmente |
| (2) Três a quatro vezes por semana | (5) Raramente |
| (3) Somente nos finais de semana | (8) Não se aplica |
| | (9) Ignorado/não sabe |

26. Que tipo de bebida alcoólica a senhora toma? E qual a quantidade de cada bebida?

Cerveja (garrafa, copo) _____ Cachaça (dose, garrafa) _____

Vinho (cálice/copo) _____ Outros (especificar) _____

Bebidas destiladas tipo uísque*, vodka* (888) Não se aplica

(dose) _____ (999) Ignorado

* circule o tipo de bebida CODIFICAR - Gramas de etanol _____

I__I__I ETANOL

Tabagismo

27. A senhora fuma, ou já fumou? (0) Não (1) Sim, fuma (2) sim, ex-fumante I__I TAB
28. Se sim, com que idade a senhora começou a fumar? _____ I__I__I PERTAB
29. Se ex-fumante, há quanto tempo a senhora parou de fumar? _____ I__I__I PEREXTAB

História familiar

30. A senhora tem algum parente que tem ou teve algum tipo de câncer? I__I CAFAMILIA
(0) Não (1) Sim
31. Quem? I__I PESSOAFAM
- | | |
|---------------|--------------------------|
| (1) pai | (5) avô e/ou avó materno |
| (2) mãe | (6) avô e/ou avó paterno |
| (3) pai e mãe | (8) não se aplica |
| (4) irmãos | |
32. Que tipo de câncer ele(a) teve? _____ (88) Não se aplica I__I__I TIPOCA

Atividade física (IPAQ versão curta)

Agora, nós estamos interessados em saber que tipo de atividade física costuma fazer parte do seu dia a dia (Lembrar-se da exposição há 6 meses).

33. Em quantos dias de uma semana usual você **CAMINHA** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

_____ dias/ semana (8) não se aplica (9) ignorado/não sabe I__I FREQCAMI

34. Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por **dia**? horas: _____ minutos: _____

(88:88) Não se aplica (99:99) ignorado/não sabe I__I__:I__I__I DURACAMI

Para responder as próximas questões lembre-se que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

35. Em quantos dias de uma semana usual, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como, por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **MODERADAMENTE** sua respiração ou batimentos do coração?

_____ dias/ semana (8) não se aplica (9) ignorado/não sabe I__IFREQAFMOD

36. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por **dia**? horas: _____ minutos: _____

(88:88) Não se aplica (99:99) ignorado/não sabe I__I__:I__I__I DURAMOD

37. Em quantos dias de uma semana usual, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como, por exemplo, correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração?

_____ dias/ semana (8) não se aplica (9) ignorado/não sabe I__I FREQAFVIG

38. Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia? horas: _____ minutos: _____

(88:88) Não se aplica (99:99) ignorado/não sabe I__I__:I__I__I DURAVIG

Atividade física progressa

39. Tente se lembrar de quando a senhora tinha 20 anos. Naquela época a senhora tinha alguma ocupação ou trabalho que fazia fora de sua casa? (0) Não (1) Sim OCUPJOVEM

40. Se sim, quais? (ler as opções – marcar no máximo 4 opções)

Trabalho	
Vigorosas	Moderadas
Trabalho de construção pesada (1)	Levantar ou transportar pequenos objetos (2)
Levantar e transportar objetos pesados (3)	Limpar vidros (4)
Cortar lenha (5)	Varrer ou limpar o chão (6)
Serrar madeira (7)	Carregar crianças no colo (8)
Cortar grama (9)	Lavar roupas com as mãos (10)
Pintar casa (11)	
Outros: (13)	Outros: (12)

(88) não se aplica (99) ignorado/não sabe

TIPOCUP 1

TIPOCUP 2

TIPOCUP 3

TIPOCUP 4

41. Se sim, em quantos dias da semana a senhora fazia estas atividades?

Total: _____

(8) não se aplica (9) ignorado/não sabe

FREQCUPJOV

42. Agora, tente se lembrar de quando a senhora tinha 20 anos, naquela época a senhora fazia algum tipo de atividade doméstica? (0) Não (1) Sim ATVDOMJOVEM

43. Se sim, quais? (ler as opções – marcar no máximo 4 opções)

Trabalho doméstico	
Vigorosas	Moderada
Capinar (1)	Levantar e carregar pequenos objetos (2)
Cortar lenha (3)	Limpar garagem (4)
Serrar (5)	Jardinagem (6)
Pintar (7)	Caminhar ou brincar com crianças (8)
Levantar e transportar objetos pesados (9)	Limpar vidros ou janelas. Esfregar chão (10)
Cortar grama com tesoura (11)	Lavar roupas à mão Limpar banheiro (12)
	Carregar criança pequena no colo (14)
Outros: (13)	Outros: (16)

(88) não se aplica (99) ignorado/não sabe

TIPODOM 1

TIPODOM 2

TIPODOM 3

TIPODOM 4

44. Se sim, em quantos dias da semana a senhora fazia estas atividades?

Total: _____

(8) não se aplica (9) ignorado/não sabe

FREQDOMJOV

45. Tente se lembrar de quando a senhora tinha 20 anos, naquela época a senhora fazia alguma atividade de lazer ou praticava algum esporte? (0) Não (1) Sim I__I ATVVISJOV

46. Se sim, quais? (ler as opções – marcar no máximo 4 opções)

Lazer e Esporte			
Vigorosas		Moderadas	
Correr	(1)	Caminhar	(2)
Pedalar rápido	(3)	Voleibol recreativo	(4)
Remo	(5)	Hidroginástica	(6)
Esportes em geral	(7)	Dança	(8)
Nadar rápido	(9)	Pedalar ritmo moderado	(10)
Canoagem	(11)	Natação	(12)
Musculação	(13)	Ginástica	(14)
Outros:	(15)	Outros:	(16)

(88) não se aplica (99) ignorado/não sabe

I__I__I TIPOATVFIS 1

I__I__I TIPOATVFIS 2

I__I__I TIPOATVFIS 3

I__I__I TIPOATVFIS 4

48. Se sim quantos dias da semana a senhora fazia estas atividades?

Total: _____

(8) não se aplica (9) ignorado/não sabe

I__I FREQATVFISJOV

Medidas antropométricas

Agora vamos fazer algumas perguntas sobre o seu peso

49. Qual o seu peso?(kg): _____ (999,99) Ignorado/Não sabe

I__I__I,I__I__I PESOREF

50. A senhora percebeu que **emagreceu** ou **engordou** nos últimos 6 meses?

I__I__I MUDPESO

(0) Não mudou de peso

(1) Sim, emagreceu

(2) Sim, engordou

(9) Ignorado/Não sabe

51. Se sim, quantos quilos ou gramas a senhora emagreceu ou engordou (perguntar conforme a resposta acima)? _____ gramas

(88,8) Não se aplica

(99,99) Ignorado/Não sabe

I _ I _ I, I _ I QUANTMUDPESO

52. Quanto a senhora pesava quando era jovem, por volta dos 20 anos? _____ (999,9) Ignorado

I _ I _ I, I _ I PESOJOVEM

53. A senhora notou que engordou depois que ficou adulta?

(0) Não (1) Sim (9) Ignorado/Não sabe

I _ I _ I PESOADUL

54. Se sim, quantos quilos a senhora ganhou desde os 20 anos até hoje? _____

(88,8) Não se aplica (99,9) Ignorado/Não sabe

I _ I _ I, I _ I GANPESOADUL

55. Ganho de peso na vida adulta calculado _____ I _ I _ I, I _ I GANPESOADULCALC

(88,8) não se aplica (99,9) ignorado/não sabe

Agora vamos fazer as suas medidas

56. Peso (kg): _____

I _ I _ I, I _ I _ I PESOAFE

57. Altura (m): _____

I _ I _ I _ I ALT

58. IMC (kg/m²) : _____

I _ I _ I, I _ I _ I IMC

59. Circunferência da cintura (cm): _____

I _ I _ I CC

60. Circunferência abdominal (cm): _____

I _ I _ I CA

CAMPO DO ENTREVISTADOR (Assinale uma das opções abaixo)

A paciente entrevistada:

Foi encaminhada ao Hospital Araújo Jorge ciente de seu diagnóstico¹ ()

Recebeu o diagnóstico no momento da consulta ()

Ainda não teve o diagnóstico confirmado ()

¹ Neste caso, deve-se perguntar:

Há quanto tempo sabe do diagnóstico? _____

ANEXOS

Anexo A – Manual de antropometria

Anexo B – Pareceres dos Comitês de Ética

Anexo C – Instruções aos autores: Cadernos de Saúde Pública

Anexo D – Instruções aos autores: *Cancer Epidemiology*

Anexo E – Classificação dos periódicos segundo o Comitê de Medicina II

ANEXO A

MANUAL DE ANTROPOMETRIA

Orientação geral sobre a coleta de dados

1. A qualidade de seu trabalho será o maior determinante da qualidade dos resultados do estudo.
2. É importante seguir cuidadosamente as instruções que lhe forem dadas e coletar todas as informações necessárias. Ter responsabilidade, concentração e atenção durante a realização do procedimento.
3. Durante a entrevista, não demonstrar aprovação, desaprovação e/ou surpresa frente às respostas.
4. As dúvidas que surgirem no decorrer do levantamento deverão ser comunicadas e resolvidas com o supervisor da pesquisa.
5. Todas as informações obtidas na entrevista são confidenciais, fornecidas pela paciente que aceitou em participar da pesquisa e confiou em você, portanto, o que você observou não deverá ser comentado fora do âmbito da pesquisa.
6. Em caso de dúvida, consultar o supervisor de pesquisa.
7. O ANTROPOMETRISTA é a denominação para o profissional capacitado para a coleta de medidas antropométricas. Dever ser gentil, usar sempre o jaleco ou devida identificação, lavar as mãos antes do contato com cada indivíduo, limpar com álcool o adipômetro na frente da paciente. Não se esqueça de levar seu kit de higiene (toalha e sabonete).
8. Importância de um ambiente adequado para a realização das medidas.
9. Em caso de dúvidas, sempre REPETIR.
10. O valor da medida antropométrica obtida deve ser anotado IMEDIATAMENTE com segurança e com boa caligrafia.
11. Os EQUIPAMENTOS devem estar em perfeito funcionamento. O local de instalação deve oferecer clareza suficiente para uma boa leitura da escala de medidas.

Procedimentos de aferição

Peso (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988):

1. Número de vezes a realizar a medida: duas (02).
2. Equipamento: balança eletrônica.
3. Técnica: instalar a balança em superfície plana, firme e lisa e afastada da parede. Ligar a balança antes de a pessoa ser colocada sobre ela.
4. Colocar a pessoa no centro do equipamento, com o mínimo de roupa possível, descalça, ereta, pés juntos e braços estendidos ao longo do corpo. Mantê-la parada nesta posição.
5. Realizar a leitura após o valor de o peso estar fixado no visor.
6. Registrar o valor mostrado no visor, imediatamente, sem arredondamentos (ex: 75,2 kg).



Altura (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988):

1. Número de vezes a realizar a medida: duas (02).
2. Equipamento: fita métrica inelástica, esquadro de madeira, fita adesiva e fio de prumo.
3. Técnica: escolher, na casa, uma parede ou portal sem rodapé. Afixar a fita métrica inelástica, a 50 cm do solo.

3. A pessoa deverá ser colocada ereta, e, sempre que possível, calcanhares, panturrilha, escápulas e ombros encostados na parede ou portal, joelhos esticados, pés juntos e braços estendidos ao longo do corpo.
4. A cabeça deverá estar erguida (fazendo um ângulo de 90° com o solo), com os olhos mirando um plano horizontal à frente, de acordo com o plano de Frankfurt.
5. Pedir à pessoa que inspire profundamente e prenda a respiração por alguns segundos.
6. Neste momento, descer o esquadro até que este encoste na cabeça da pessoa, com pressão suficiente para comprimir o cabelo. Realizar a leitura da estatura sem soltar o esquadro.
7. Registrar o valor encontrado, imediatamente, sem arredondamentos. (ex: 1,734 m).



Circunferência da Cintura (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988):

1. Número de vezes a realizar a medida: duas (02).
2. Equipamento: fita métrica inelástica.
3. Técnica: a medida deverá ser feita na ausência de roupas na região de interesse. O indivíduo deve estar ereto, com o abdome relaxado (ao final da expiração), os braços estendidos ao longo do corpo e os pés juntos.
4. A medida deverá ser feita no plano horizontal. Posicionar-se de frente para a pessoa e localizar o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Apertar o botão central da fita e passe-a por trás do participante ao redor deste ponto.
5. Verificar se a fita está bem posicionada, ou seja, se ela está no mesmo nível em todas a extensão de interesse, sem fazer compressão na pele.
6. Pedir a pessoa que inspire e, em seguida, que expire totalmente. A medida deve ser feita neste momento, antes que a pessoa inspire novamente.
7. Registrar o valor obtido, imediatamente, sem arredondamentos, ex: 78,57 cm.

ANEXO B

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO DO ESPORTE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL

PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG N° 026/08

Goiânia, 27/03/2008

INVESTIGADOR(A) RESPONSÁVEL(IES): *Orientadora: Profª Drª Maria Margareth Veloso Naves*

Co-orientadora: *Profª Drª Érica Aparecida da Silveira*

Pesquisadoras – Acadêmicas: *Livia Emi Inamaru e Maria Irineu Gomes Duarte.*

TÍTULO: *“Fatores de Risco Para Câncer de Mama Pós-Menopausa Relacionados à Nutrição”*

Área Temática: *Grupo III*

Local de Realização: *Hospital das Clínicas/UFG – Liga da Mama e Ambulatório “*

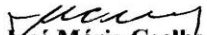
Senhor(a) Pesquisador(a),

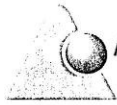
Após análise, informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal-HC/UFG, **aprovou** o projeto de Pesquisa acima referido, e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

→ **Não há** necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

→ O pesquisador responsável **deverá encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios trimestrais** do andamento da pesquisa, **data de encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).**

→ O CEPMHA/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa – Item 13*)


Farm. José Mário Coelho Moraes
Coordenador do CEPMHA/HC/UFG



ASSOCIAÇÃO DE COMBATE
AO CÂNCER EM GOIÁS



PROTOCOLO CEPACCG Nº 019/08

Goiânia, 17/06/2008

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES):

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Margareth Veloso Naves

Co – Orientadora: Prof.^a Dr.^a Érica Aparecida da Silveira

Alunos Pesquisadores: Livia Emi Inumaru e Maíra Irineu Gomes Duarte

TÍTULO: Fatores de Risco Para Câncer de Mama Relacionados à Nutrição.

Área Temática: Grupo III

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde/Nutrição

Local de Realização: Hospital Araújo Jorge/ACCG – Ginecologia e Mama


Senhor(a) Pesquisador(a),

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, após a análise do documento apresentado em resposta às pendências notificadas, aprovou o projeto de Pesquisa acima referido, e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

Não há necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEPACCG, relatórios trimestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).

O não encaminhamento de relatórios trimestrais implicará na suspensão imediata da pesquisa e comunicado à CONEP.


Dra. Juliana Castro Dourado Pinezi
Coordenadora do CEP/ACCG

Rua 239 nº206 Setor Universitário · Goiânia · GO
Fone: 62 3243-7000 · Fax: 62 3218-5513 · CEP 74605-070
www.accg.org.br

ANEXO C

Instruções aos autores

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuam ao estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a Cadernos de Saúde Pública.

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

1.1 - Revisão – revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à saúde pública (máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações);

1.2 - Artigos – resultado de pesquisa de natureza empírica, experimental ou conceitual (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.3 - Notas – nota prévia, relatando resultados parciais ou preliminares de pesquisa (máximo de 1.700 palavras e 5 ilustrações);

1.4 - Resenhas – resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras);

1.5 - Cartas – crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 1.200 palavras e 1 ilustração);

1.6 - Debate – artigo teórico que se faz acompanhar de cartas críticas assinadas por autores de diferentes instituições, convidados pelo Editor, seguidas de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);

1.7 - Fórum – seção destinada à publicação de 2 a 3 artigos coordenados entre si, de diferentes autores, e versando sobre tema de interesse atual (máximo de 12.000 palavras no total). Os interessados em submeter trabalhos para essa seção devem consultar o Conselho Editorial.

2. Normas para envio de artigos

2.1 - CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.

2.2 - Serão aceitas contribuições em português, espanhol ou inglês.

2.3 - Notas de rodapé e anexos não serão aceitos.

2.4 - A contagem de palavras inclui o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1 - Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 - Essa exigência está de acordo com a recomendação da BIREME/OPAS/OMS sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da Organização Mundial da Saúde - OMS, do International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) e do Workshop ICTPR.

3.3 - As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)
- ClinicalTrials.gov
- International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
- Netherlands Trial Register (NTR)
- UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

4. Fontes de financiamento

- 4.1** - Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.
- 4.2** - Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).
- 4.3** - No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.
- 5. Conflito de interesses**
- 5.1** - Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.
- 6. Colaboradores**
- 6.1** - Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.
- 6.2** - Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [International Committee of Medical Journal Editors](#), que determina o seguinte: o reconhecimento da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. Essas três condições devem ser integralmente atendidas.
- 7. Agradecimentos**
- 7.1** - Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo mas que não preencheram os critérios para serem co-autores.
- 8. Referências**
- 8.1** - As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>).
- 8.2** - Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).
- 8.3** - No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.
- 9. Nomenclatura**
- 9.1** - Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.
- 10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos**
- 10.1** - A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da World Medical Association.
- 10.2** - Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.
- 10.3** - Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da seção Metodologia do artigo).
- 10.4** - Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a

ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 - O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

11. Processo de submissão *online*

11.1 - Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/>.

11.2 - Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.3 - Inicialmente o autor deve entrar no sistema [SAGAS](#). Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

11.4 - Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. Envio do artigo

12.1 - A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/>. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o *link* "Submeta um novo artigo".

12.2 - A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP. O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 - Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título corrido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumo, *abstract* e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 - O título completo (no idioma original e em inglês) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 - O título corrido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 - As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), disponível: <http://decs.bvs.br/>.

12.7 - *Resumo*. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha ou Cartas, todos os artigos submetidos em português ou espanhol deverão ter resumo na língua principal e em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou em espanhol, além do *abstract* em inglês. O resumo pode ter no máximo 1100 caracteres com espaço.

12.8 - *Agradecimentos*. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 - Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 - Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 - O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 - O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 - O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumo e *abstract*; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 - Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 - *Ilustrações*. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 - Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse esse limite e também com os custos adicionais para publicação de figuras em cores.

12.17 - Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 - *Tabelas*. As tabelas podem ter 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.19 - *Figuras*. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 - Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 - Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 - As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura.



12.23 - Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 - As figuras devem ser numeradas (números arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto.

12.25 - Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 - *Formato vetorial*. O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 - *Finalização da submissão*. Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 - *Confirmação da submissão*. Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a secretaria editorial de CSP por meio do e-mail:  csp-artigos@ensp.fiocruz.br .

13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

13.1 - O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 - O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.



14. Envio de novas versões do artigo

14.1 - Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos <http://www.ensp.fiocruz.br/csp/> do sistema SAGAS, acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".

15. Prova de prelo

15.1 - Após a aprovação do artigo, a prova de prelo será enviada para o autor de correspondência por e-mail. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo site:

<http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>.

15.2 - A prova de prelo revisada e as declarações devidamente assinadas deverão ser encaminhadas para a secretaria editorial de CSP por e-mail ( cadernos@ensp.fiocruz.br ) ou por fax +55(21)2598-

2514 dentro do prazo de 72 horas após seu recebimento pelo autor de correspondência.

ANEXO D

Guide for Authors

The international journal of cancer epidemiology, detection and prevention
Formerly known as Cancer Detection and Prevention
Please visit our website at <http://www.cancerepidemiology.net>

Cancer Epidemiology accepts the following article types for publication:

Research Articles: Research articles which have not been published previously, except in a preliminary form, may be submitted as original full length research papers. Research articles must contain an abstract, a list of up to ten keywords, and are limited to between 3,500 and 5,000 words in length.

Review Articles: Review articles which are topical and are a critical assessment of any aspect of cancer epidemiology, detection and prevention are welcome. Review articles must contain an abstract, a list of up to ten keywords, and are limited to 5,000 words in length. Authors whose manuscripts exceed 5,000 words are advised to contact the Editorial Office prior to submission (cancerapi@elsevier.com).

Debate Articles: Short review-style articles which express a viewpoint are welcomed. Debate Articles may be up to 2,000 words in length. The Editors may invite another expert to publish an alternative viewpoint in the same or a subsequent issue of the journal to stimulate debate. Authors who are considering submitting a debate article should contact the Editor-in-Chief with a brief outline of the proposed article before submission. The Editor-in-Chief can be contacted at cancerapi@elsevier.com.

Commentary, Workshop Report or Editorial: Authors who are considering submitting a commentary, workshop report or editorial should contact the Editor-in-Chief with a brief outline of the proposed contribution before submission. Commentaries are welcome on any topic; however, they may also be related to work previously published in Cancer Epidemiology but with a broader scope than letters. Commentaries, workshop reports or editorials have no abstract and no keywords, and are usually restricted to 1500 words, up to 10 references and up to 2 tables or figures if not agreed otherwise with the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief can be contacted at cancerapi@elsevier.com.

Letters to the Editor: Letters to the Editor relating to published work in Cancer Epidemiology are welcome. Letters should be closely related to the contents of the article they refer to. No other (unrelated) letters will be considered for publication.

After reading the Guide for Authors, please visit our online submission system to submit your manuscript: <http://ees.elsevier.com/canep>.

Submission Checklist

It is hoped that this list will be useful during the final checking of an article prior to sending it to the journal's Editor for review. Please consult this Guide for Authors for further details of any item.

Ensure that the following items are present:

- One Author designated as corresponding Author:

E-mail address

Full postal address

Telephone and fax numbers

- All necessary files have been uploaded
- Keywords
- All figure captions
- All tables (including title, description, footnotes)

Further considerations

- Manuscript has been "spellchecked"
- References are in the correct format for this journal
- All references mentioned in the Reference list are cited in the text, and vice versa

- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)
- Colour figures are clearly marked as being intended for colour reproduction on the Web (free of charge) and in print or to be reproduced in colour on the Web (free of charge) and in black-and-white in print
- If only colour on the Web is required, black and white versions of the figures are also supplied for printing purposes

For any further information please contact the Author Support Department at authorsupport@elsevier.com

Prior to Submission

Cancer Epidemiology will consider manuscripts prepared according to the guidelines adopted by the International Committee of Medical Journal Editors ("Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals", available as a PDF from <http://www.icmje.org>). Authors are advised to read these guidelines.

All manuscripts submitted to Cancer Epidemiology are subject to peer-review. Authors may request fast-track peer-review in the covering letter which accompanies the manuscript. Fast-track peer-review is at the discretion of the Editor-in-Chief and authors must provide a justification for requesting this in their covering letter. Manuscripts which are not selected for fast-track peer-review will automatically be reviewed through the journal's usual procedure. Authors must indicate whether they would like the manuscript to be rejected if it is not accepted for fast-track peer-review.

Previous Publication

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, without the written consent of the Publisher.

Randomised Controlled Trials

All randomised controlled trials submitted for publication in Cancer Epidemiology should include a completed Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) flow chart. Please refer to the CONSORT statement website at <http://www.consort-statement.org> for more information. Cancer Epidemiology has adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require, as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. For this purpose, a clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration. Further information can be found at <http://www.icmje.org>.

Disclosure of Clinical Trial Results

In line with the position of the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider results posted in the same clinical trials registry in which primary registration resides to be prior publication if the results posted are presented in the form of a brief structured (less than 500 words) abstract or table. However, divulging results in other circumstances (e.g. investors' meetings) is discouraged and may jeopardise consideration of the manuscript. Authors should fully disclose all posting in registries of results of the same or closely related work.

Ethics

Work on human beings that is submitted to Cancer Epidemiology should comply with the principles laid down in the Declaration of Helsinki; Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975, the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989. The manuscript should contain a statement that the work has been approved by the appropriate ethical committees related to the institution(s) in which it was performed and that subjects gave informed consent to the work. Studies involving experiments with animals must state that their care was in accordance with institution guidelines. Patients' and volunteers' names, initials, and hospital numbers should not be used.

Observational studies must comply with the guidelines for reporting as outlined in the STROBE statement (von Elm et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007; 370:1453-7). More information can be found at <http://www.strobe-statement.org/>.

Conflict of Interest

At the end of text, under a subheading "Conflict of interest statement" all authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organisations that could inappropriately influence (bias) their work.

Role of the Funding Source

All sources of funding should be declared as an acknowledgment at the end of the text.

Copyright

Upon acceptance of an article, Authors will be asked to transfer copyright (for more information on copyright see <http://www.elsevier.com/authors>). This transfer will ensure the widest possible dissemination of information. A letter will be sent to the corresponding Author confirming receipt of the manuscript. A form facilitating transfer of copyright will be provided.

If excerpts from other copyrighted works are included, the Author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by Authors in these cases: contact Elsevier's Rights Department, Oxford, UK: phone +44 (0) 1865 843830, e-mail permissions@elsevier.com. Requests may also be completed on-line via the Elsevier homepage (<http://www.elsevier.com/locate/permissions>).

Authors' Rights

As an author you (or your employer or institution) retain certain rights; for details you are referred to: <http://www.elsevier.com/authorsrights>.

Manuscript Submission

Submission to this journal proceeds totally online. Use the following guidelines to prepare your article. Via the homepage of this journal (<http://ees.elsevier.com/canep>) you will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files. The system automatically converts source files to a single Adobe Acrobat PDF version of the article, which is used in the peer-review process. Authors may upload the manuscript, figures and tables as one file, but should note that the individual source files may be needed for production if the manuscript is accepted for publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail and via the author's homepage, removing the need for a hard-copy paper trail.

Presentation of Manuscript

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Italics are not to be used for expressions of Latin origin, for example, *in vivo*, *et al.*, *per se*. Use decimal points (not commas); use a space for thousands (10 000 and above).

Language Polishing

Authors who require information about language editing and copyediting services pre- and post-submission please visit <http://www.elsevier.com/wps/find/authorshome.authors/languagepolishing> or contact authorsupport@elsevier.com for more information. Please note Elsevier neither endorses nor takes responsibility for any products, goods or services offered by outside vendors through our services or in any advertising. For more information please refer to our Terms and Conditions: http://www.elsevier.com/wps/find/termsconditions.cws_home/termsconditions

Provide the following data on the title page:

Title: Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

Author names and affiliations: Where the family name may be ambiguous (e.g., a double name), please indicate this clearly. Present the Authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the Author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name, and, if available, the e-mail address of each Author.

Corresponding Author: Clearly indicate who is willing to handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that telephone and fax numbers (with country and area code) are provided in addition to the e-mail address and the complete postal address.

Present/permanent address: If an Author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a "Present address" (or "Permanent address") may be indicated as a footnote to that Author's name. The address at which the Author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract: A concise and factual abstract is required. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. A structured abstract is required. For this, a recent copy of the journal should be consulted. An abstract is often presented separate from the article, so it must be able to stand alone.

Keywords: Immediately after the abstract provide a maximum of ten keywords, to be chosen from the Medical Subject Headings from Index Medicus. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations: Define abbreviations that are not standard in this field at their first occurrence in the article: in the abstract but also in the main text after it. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Text: This should start on the third page and should be subdivided into the following sections: Introduction, Patients (or Materials) and Methods, Results, and Discussion.

References: Responsibility for the accuracy of bibliographic citations lies entirely with the authors. Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. "Unpublished data" and "Personal communications" are not allowed. As an alternative, say in the text, for example, '(data not shown)' or '(Dr F.G. Tomlin, Karolinska Institute)'. Citation of a reference as "in press" implies that the item has been accepted for publication and a copy of the title page of the relevant article must be submitted.

Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference numbers must always be given.

Number the references (numbers in square brackets) in the reference list in the order in which they appear in the text.

Examples:

1. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37(5):401-418.

2. Gullick WJ, Venter DJ. The c-erbB2 and its expression in human tumors. In: Waxman J, Sikora K, editors. *The molecular biology of cancer*. Oxford: Blackwell Scientific, 1989. p. 38-53.

3. Scully C, Cawson RA. *Medical Problems in Dentistry*. Oxford: Butterworth-Heinemann. 1998

For more than 6 authors the first 6 should be listed followed by "et al". For further details you are referred to "Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals" (*J Am Med Assoc* 1997; 277 : 927-934) (see also http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/terms_cond.html).

Figure Captions, Tables, Figures and Schemes

Present these, in this order, at the end of the article. They are described in more detail below. High-resolution graphics files must always be provided separate from the main text file (see Preparation of illustrations).

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article, using superscript Arabic numbers. Many wordprocessors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves on a separate sheet at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Table footnotes

Indicate each footnote in a table with a superscript lowercase letter.

Tables

Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text. Place footnotes to tables below the table body and indicate them with superscript lowercase letters. Avoid vertical rules. Be sparing in the use of

tables and ensure that the data presented in tables do not duplicate results described elsewhere in the article.

Nomenclature and Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other quantities are mentioned, give their equivalent in SI.

Preparation of Electronic Illustrations

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Save text in illustrations as "graphics" or enclose the font.
- Only use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Helvetica, Times, Symbol.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide all illustrations as separate files and as hardcopy printouts on separate sheets.
- Provide captions to illustrations separately.
- Produce images near to the desired size of the printed version.
- A detailed guide on electronic artwork is available on our website: <http://www.elsevier.com/authors> You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

Regardless of the application used, when your electronic artwork is finalised, please "save as" or convert the images to one of the following formats (Note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below.):

EPS: Vector drawings. Embed the font or save the text as "graphics".

TIFF: Colour or greyscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF: Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

TIFF: Combinations bitmapped line/half-tone (colour or greyscale): a minimum of 500 dpi is required.

DOC, XLS or PPT: If your electronic artwork is created in any of these Microsoft Office applications please supply "as is".

Please do not:

- Supply embedded graphics in your wordprocessor (spreadsheet, presentation) document;
- Supply files that are optimised for screen use (like GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content. If, together with your accepted article, you submit usable colour figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in colour on the Web (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to colour reproduction in print.

Captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (not on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Line drawings

The lettering and symbols, as well as other details, should have proportionate dimensions, so as not to become illegible or unclear after possible reduction; in general, the figures should be designed for a reduction factor of two to three. The degree of reduction will be determined by the Publisher. Illustrations will not be enlarged. Consider the page format of the journal when designing the illustrations. Do not use any type of shading on computer-generated illustrations.

Photographs (halftones)

Remove non-essential areas of a photograph. Do not mount photographs unless they form part of a composite figure. Where necessary, insert a scale bar in the illustration (not below it), as opposed to giving a magnification factor in the caption. Note that photocopies of photographs are not acceptable.

Preparation of Supplementary Data

Elsevier accepts electronic supplementary material to support and enhance your scientific research. Supplementary files offer the Author additional possibilities to publish supporting applications, movies, animation sequences, high-resolution images, background datasets, sound clips and more. Supplementary files supplied will be published online alongside the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect: <http://www.sciencedirect.com>. In order to ensure that your submitted material is directly usable, please ensure that data is provided in one of our recommended file formats. Authors should submit the material in electronic format together with the article and supply a concise and descriptive caption for each file. For more detailed instructions please visit our artwork instruction pages at

<http://www.elsevier.com/authors>

Funding Body Agreements and Policies

Elsevier has established agreements and developed policies to allow authors who publish in Elsevier journals to comply with potential manuscript archiving requirements as specified as conditions of their grant awards. To learn more about existing agreements and policies please visit <http://www.elsevier.com/fundingbodies>.

Sponsored Articles

Cancer Epidemiology now offers authors the option to sponsor non-subscriber access to individual articles. The access sponsorship contribution fee per article is \$3,000. This contribution is necessary to offset publishing costs – from managing article submission and peer review, to typesetting, tagging and indexing of articles, hosting articles on dedicated servers, supporting sales and marketing costs to ensure global dissemination via ScienceDirect, and permanently preserving the published journal article. The sponsorship fee excludes taxes and other potential author fees such as color charges which are additional.

Authors can specify that they would like to select this option after receiving notification that their article has been accepted for publication, but not before. This eliminates a potential conflict of interest by ensuring that the journal does not have a financial incentive to accept an article for publication.

Proofs

When your manuscript is received by the Publisher it is considered to be in its final form. Proofs are not to be regarded as "drafts".

One set of page proofs in PDF format will be sent by e-mail to the corresponding Author, to be checked for typesetting/editing. No changes in, or additions to, the accepted (and subsequently edited) manuscript will be allowed at this stage. Proofreading is solely your responsibility.

Elsevier will do everything possible to get your article corrected and published as quickly and accurately as possible. In order to do this we need your help. When you receive the (PDF) proof of your article for correction, it is important to ensure that all of your corrections are sent back to us in one communication. Subsequent corrections will not be possible, so please ensure your first sending is complete. Note that this does not mean you have any less time to make your corrections, just that only one set of corrections will be accepted.

Author Enquiries

The facility to track accepted articles and set up e-mail alerts to inform you when an article's status changes can be found at: <http://authors.elsevier.com/TrackPaper.html> There is also information on artwork guidelines, copyright information, and answers to frequently asked questions.

Electronic Offprints (e-offprints)

The corresponding author, at no cost, will be provided with a PDF file of the article via e-mail. The PDF file is a watermarked version of the published article and includes a cover sheet with the journal cover image and a disclaimer outlining the terms and conditions of use.

ANEXO E

WebQualis - Consulta Periódicos



WebQualis

[CONSULTAR](#) |
 [DOCUMENTOS DE ÁREA](#) |
 [E-MAIL DOS COORDENADORES](#) |
 [LISTA COMPLETA](#) |
 [Ajuda?](#) |
 [LOGIN](#)

Selecione o tipo de detalhamento da pesquisa:

Por ISSN do Periódico |
 Por Título do Periódico |
 Por Classificação / Área de Avaliação

[CONSULTAR](#)

* Ano-Base 2008

Título: Cadernos de Saúde Pública

ISSN	Título	Estrato	Área de Avaliação
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B2	ENGENHARIAS III
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B2	ENSINO DE CIÊNCIAS E MATEMÁTICA
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B2	GEOCIÊNCIAS
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B2	MEDICINA VETERINÁRIA
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B3	ECOLOGIA E MEIO AMBIENTE
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B3	ENGENHARIAS IV
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B3	FARMÁCIA
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B3	MATEMÁTICA / PROBABILIDADE E ESTATÍSTICA
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B3	MEDICINA I
0102-311X	Cadernos de Saúde Pública (ENSP. Impresso)	B3	MEDICINA II

Página: 3 de 5



WebQualis

[CONSULTAR](#) |
 [DOCUMENTOS DE ÁREA](#) |
 [E-MAIL DOS COORDENADORES](#) |
 [LISTA COMPLETA](#) |
 [Ajuda?](#) |
 [LOGIN](#)

Selecione o tipo de detalhamento da pesquisa:

Por ISSN do Periódico |
 Por Título do Periódico |
 Por Classificação / Área de Avaliação

[CONSULTAR](#)

* Ano-Base 2008

Título: cancer detection and prevention

ISSN	Título	Estrato	Área de Avaliação
0361-090X	Cancer Detection and Prevention	B1	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS I
0361-090X	Cancer Detection and Prevention	B1	MEDICINA I
0361-090X	Cancer Detection and Prevention	B1	MEDICINA II
0361-090X	Cancer Detection and Prevention	B1	MEDICINA III

