

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

JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO MOTA

**CÂNCER DE MAMA E ASSOCIAÇÃO COM COMPOSIÇÃO
CORPORAL, PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA,
RESISTÊNCIA À INSULINA E PERFIL LIPÍDICO: ESTUDO
CASO-CONTROLE**

Goiânia
2016

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS 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), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, 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

Nome completo do autor: JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO MOTA

Título do trabalho: Câncer de mama e associação com composição corporal, prática de atividade física, resistência à insulina e perfil lipídico: estudo caso-controle

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

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

Jordana Carolina Marques Godinho Mota
Assinatura do (a) autor (a)

Data: 16/08/2016

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO MOTA

**CÂNCER DE MAMA E ASSOCIAÇÃO COM COMPOSIÇÃO
CORPORAL, PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA,
RESISTÊNCIA À INSULINA E PERFIL LÍPIDICO: ESTUDO
CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás, como exigência para obtenção do Título de Mestre em Nutrição e Saúde.

Orientador:

Prof^a Dr^a Karine Anusca Martins

Coorientador:

Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior

Linha de Pesquisa:

Segurança Alimentar e Nutricional

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás – FAPEG (Chamada Pública 3/2014- Bolsa de mestrado)

Goiânia
2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Carolina Marques Godinho Mota, Jordana
CÂNCER DE MAMA E ASSOCIAÇÃO COM COMPOSIÇÃO CORPORAL, PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA, RESISTÊNCIA À INSULINA E PERFIL LIPÍDICO: ESTUDO CASO-CONTROLE [manuscrito] / Jordana Carolina Marques Godinho Mota. - 2016.
141 f.

Orientador: Profa. Dra. KARINE ANUSCA MARTINS; co orientadora Dra. RUFFO FREITAS JUNIOR.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Nutrição (Fanut) , Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde, Goiânia, 2016.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, tabelas, lista de tabelas.

1. Fatores de Risco. 2. Composição Corporal. 3. Resistência à Insulina. 4. Atividade Física . 5. Câncer de Mama. I. ANUSCA MARTINS, KARINE , orient. II. Título.

CDU 612.39

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

JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO

**CÂNCER DE MAMA E ASSOCIAÇÃO COM COMPOSIÇÃO
CORPORAL, PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA,
RESISTÊNCIA À INSULINA E PERFIL LÍPIDICO: ESTUDO
CASO-CONTROLE**

**Dissertação DEFENDIDA e APROVADA 14 de março de 2016, pela Banca
Examinadora constituída pelos membros:**

Profª Drª Karine Anusca Martins
FANUT/UFG

Prof. Dr. Carlos Alexandre Vieira
FEF/ UFG

Prof. Dr. Regis Resende Paulinelli
FM/ UFG

Membros suplentes:

Profª Drª Patrícia Borges Botelho
FANUT/UFG

Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior
FCT/UNESP

“Então eu te agradecerei em público e te louvarei no meio da multidão.”

Salmos 35, versículo 18

“Agradeço a Cristo Jesus, o nosso senhor, que me tem dado força para cumprir minha missão. Eu lhe agradeço, pois ele achou que eu era merecedora e por que me escolheu para servi-lo.”

1 Timóteo 1, versículo 12

Dedico esse trabalho...

À Deus, que me iluminou e me concedeu a capacidade de fazê-lo.

A minha família: esposo (João Felipe), pais (Ronaldo e Luís), mães (Tânia e Cristiane), e irmãos (Michel, Murilo, Vinicius e Vitor), sem todo o apoio de vocês nada disso seria possível.

A todas as mulheres portadoras de câncer de mama que aprendi a amar durante essa caminhada.

A todos os funcionários do Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG).

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado capacidade, amor e força para chegar até aqui e por ter colocado pessoas tão especiais em meu caminho, que fizeram toda diferença para que mais este sonho fosse concretizado.

Ao meu esposo (João Felipe Mota), por ter abdicado momentos de lazer para estar ao meu lado, por ter me corrigido em tantos momentos de imaturidade, por ser compreensivo em meus momentos de ausência, ansiedade e nervosismo e por sempre me estimular em tudo que faço e sempre reforçar que posso fazer melhor. Muito obrigada meu amor!

Aos meus pais e irmãos, que sempre apostaram nos meus sonhos, me ensinaram a ser a melhor pessoa que eu pudesse ser em qualquer situação e a fazer tudo com amor, vocês são a melhor família que Deus poderia me dar e sou privilegiada por ter quatro pais e quatro irmãos e não me canso de dizer isso.

Aos meus amigos e familiares, sogro, sogra, avôs, tios (as) e primos (as), sei que muitas vezes a correria nos afastou, mas todos estão no meu coração e fazem parte dessa conquista. Em especial quero agradecer as amigas Wanessa Borges, Camila Moura, Victória Reis, Fernanda Arruda e a prima Camila Godinho por terem me escutado e me apoiado nos momentos de angústias.

À minha orientadora Karine Anusca Martins, que, com toda serenidade, experiência, amizade e carinho acreditou em mim e me deu essa oportunidade, me proporcionando crescimento pessoal e profissional.

Ao professor Ruffo de Freitas Júnior, por abrir as portas do Programa de Mastologia para que esta pesquisa fosse realizada, pela orientação, carisma e carinho de sempre, meus sinceros agradecimentos.

À nutricionista Larissa Vaz e às acadêmicas de nutrição da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás: Cristina Camargo, Jessika Dayanne, Jessika Siqueira, Karoline Toledo, Maria Freitas, Lara Caroline e Lorena Morais pelo apoio na coleta de dados, pela confiança e dedicação de sempre em todos os momentos em que precisei. Sem vocês não seria possível.

A todas as pacientes, que muito contribuíram para a realização desta pesquisa, que confiaram em mim em diversos sentidos, que me ensinaram a ter fé na vida sempre e a manter a alegria, a serenidade, o amor, a calma e a confiança no

coração “apesar dos pesares” e que por menor que seja minha contribuição, ela sempre valerá a pena quando realizada com amor.

Aos colegas de trabalho do Programa de Mastologia do HC-UFG e em especial aos médicos: Dr. Régis, Dra Elisa, Dr Leonardo, Dra Rosemar e Dr. João, e outros pelo apoio e convivência diária; às psicólogas Márcia, Ana Carolina, Mayara e estagiárias da psicologia em especial a Larissa; à assistente social Denise e às enfermeiras Marta e Araly, que tanto me apoiaram e me "acudiram" nos momentos de angústia.

A Unidade de Pesquisa Clínica do HC-UFG, por ter nos cedido espaço físico para atender as pacientes envolvidas na pesquisa.

Aos colegas de trabalho Diogo Guimarães Almeida, gerente do Serviço em Arquivo Médico e Informação em Saúde (SAMIS) do HC-UFG; Edilene de Souza Aguiar assessora de gerência da “Gerência de Procedimentos de Média Complexidade” da SMS; Nilmar Alves da Silva digitador da Radiologia do HC-UFG e a todas as atendentes do Laboratório Romulo Rocha da UFG em especial à Angela Maria Alves e Flávia Maria Di Araújo, sem vocês esses resultados não seriam possíveis: muito obrigada de coração, por todo apoio na realização dos exames laboratoriais e pelo vínculo e amizade que criamos.

Aos professores das disciplinas de pós-graduação pelas dicas, sugestões e todo o conhecimento que proporcionaram durante o mestrado, em especial à Professora Maria do Rosário que tanto me ajudou nas vezes que “bati à sua porta” com dúvidas sobre estatística.

À técnica do Laboratório de Investigação Clínica e Esportiva (LABINCE) Walkiria Toledo pela alegria, presteza e cuidado com as pacientes da pesquisa.

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia não melanoma mais comum e a principal causa de morte entre mulheres brasileiras, com etiologia multi-causal. Diante da sua crescente incidência e da complexidade dos seus fatores de risco objetivou-se comparar entre mulheres com e sem câncer de mama a prática de atividade física, composição corporal, perfis glicêmico e lipídico de mulheres goianas. Trata-se de um estudo caso-controle com 90 mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama e 164 controles, realizado entre agosto/2014 a janeiro/2016. Os dados foram coletados utilizando-se um questionário pré-testado e padronizado, a composição corporal avaliada por meio do método *absorciometria radiológica de feixe duplo* (DXA) e amostras de sangue foram coletadas para caracterizar os perfis glicêmico e lipídico. Banco de dados estruturado em dupla entrada no *Epi-InfoTM 2014* e as análises estatísticas realizadas no software *Stata for Windows* (versão 12.0). As comparações das diferenças das médias entre os grupos foram analisadas pelo teste *U- Mann Whitney*, para as variáveis categóricas utilizou-se o qui-quadrado de Pearson, posteriormente, estimou-se o *Odds Ratio* através da regressão logística. Os resultados foram divididos conforme estado menopausal. Nas análises por estado menopausal obteve-se que na pré-menopausa possuir maior percentual de massa corporal magra e ser fisicamente ativa foi inversamente associado ao diagnóstico de câncer de mama. Por outro lado, possuir um elevado percentual de gordura corporal total e androide, avaliado pelo DXA, aumentou as chances em 2,17 (IC95%= 1,04-4,52) e 2,27 (IC95%= 1,09-4,74) vezes, respectivamente. Na pós-menopausa mulheres fisicamente ativas reduziram pela metade as chances de apresentarem câncer de mama (OR= 0,51; IC95%= 0,29-0,92). Entre o perfil glicêmico, lipídico e os marcadores de gordura corporal foram diretamente associados ao câncer de mama a glicemia de jejum, insulina, *Homeostasis model assessment-insulin resistance* (HOMA-IR) e Índice de Adiposidade Visceral (VAI). Apenas o HDL-colesterol foi inversamente associado ao câncer de mama, na amostra total. Mulheres fisicamente inativas, com um maior índice de conicidade apresentam maior chance de desenvolver câncer de mama. Além disso, resistência à insulina, valores superiores ao percentil 50 para o VAI e HDL-colesterol abaixo de 50 mg/dL também foram associados ao desfecho câncer de mama.

Palavras chaves: Fatores de Risco, Composição Corporal, Resistência à Insulina, Estado Pré-diabético, Atividade Física, Câncer de Mama.

ABSTRACT

Breast cancer and association with body composition, physical activity, insulin resistance and lipid profile: case-control study.

Breast cancer is the most common nonmelanoma cancer and the leading cause of death among Brazilian women, with multi-causal etiology. Due to its increasing incidence and complexity of the risk factors it aimed at comparing women with and without breast cancer physical activity, body composition, glycemic and lipid profiles in goianas women. This is a case-control study with 90 women newly diagnosed with breast cancer and 164 controls carried out from August / 2014 to January / 2016. Data were collected using a pre-tested and standardized questionnaire, body composition assessed by radiographic absorptiometry method dual beam (DXA) and blood samples were collected to characterize glycemic and lipid profiles. Database was structured in double entry in Epi-Info™ 2014 and statistical analysis were performed using Stata for Windows (version 12.0). Comparisons of differences in means between groups were analyzed using Mann Whitney U-test for categorical variables we used the chi-square Pearson, later the odds ratio was estimated using logistic regression. The results were divided according to menopausal status. In analyzes by menopausal status it was found that premenopausal women have higher lean body mass percentage and those who were physically active was inversely associated with breast cancer diagnosis. On the other hand, having a high percentage of total body fat and android, assessed by DXA, increased the odds 2.17 (CI 95% = 1.04 - 4.52) and 2.27 (CI 95% = 1.09 4.74) times, respectively. In postmenopausal physically active women reduced the chances in half of having breast cancer (OR = 0.51; CI 95% = 0.29 - 0.92). Among the glycemic profile, lipid and body fat markers were directly linked to breast cancer fasting plasma glucose, insulin, homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) and Visceral Adiposity Index (VAI). Only HDL cholesterol was inversely associated with breast cancer in the total sample. Physically inactive women with higher conicity index have a greater chance of developing breast cancer. In addition, insulin resistance values above the 50th percentile for the VAI and HDL cholesterol below 50 mg / dL were also associated with breast cancer outcome.

Key words: Risk Factors, Body Composition, Insulin Resistance, State Pre-diabetic, Physical Activity, Breast Cancer.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Valores referenciais do perfil lipídico, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e HOMA-IR.....	43
Artigo 1		
Tabela 1.	Diferenças entre perfil glicêmico e lipídico e marcadores da gordura abdominal entre casos e controles.....	78
Tabela 2	Associação entre perfil glicêmico e lipídico, marcadores da gordura abdominal e o risco de câncer de mama em mulheres.....	79
Artigo 2		
Table 1.	Differences in body composition and level of physical activity between cases and controls according to menopausal status.....	91
Table 2	Association of body composition, physical activity, and breast cancer risk in women according to menopausal status.....	92

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Índice de Massa Corporal (IMC) para idosos (a partir de 60 anos).....	40
Quadro 2.	Índice de Massa Corporal (IMC) para maiores de 18 anos (WHO, 1997).....	40
Quadro 3.	Critério para classificação de mulheres, segundo o percentual de gordura corporal e faixa etária.....	41
Quadro 4.	Classificação da prática de atividade física leve, moderada e intensa conforme IPAQ, 2005.....	44
Quadro 5.	Equivalente metabólico (METS) atribuído à categoria de atividade física caminhada, moderada e vigorosa conforme IPAQ, 2005.....	44

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AICR	<i>American Institute for Cancer Research</i>
BRCA1	<i>Breast Cancer 1 gene</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer 2 gene</i>
CC	Circunferência da Cintura
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEU	<i>Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico</i>
CRASPI	Centro de Referência em Atenção à Saúde da Pessoa Idosa
CT	Colesterol Total
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry (Absorciometria por Duplo Feixe de Raios X)
ER	Receptor do Estrogênio
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
ETM	Erro técnico de medição
FANUT/UFG	Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HC-UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de Alta Densidade)
HGF	<i>Hepatocyte Grow Factor</i> (Fator de Crescimento dos Hepatócitos)
HOMA- β	<i>Homeostasis model assessment</i> (Modelo de avaliação da homeostase)
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assessment–insulin resistance</i> (Modelo de Avaliação da Homeostase)
HR	<i>Hazard Ratios</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional de Investigação do Cancer)
IC	Índice de Conicidade
IGF-1	<i>Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor</i> (Fator de crescimento semelhante à insulina 1)
IGFBP-1	<i>Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1</i> (Proteína de Ligação ao Fator de crescimento semelhante à insulina 1)
IGFBP-2	<i>Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 2</i> (Proteína de Ligação ao Fator de crescimento semelhante à insulina 2)
IL-1beta	<i>Interleukin 1 beta</i> (Interleucina 1 beta)
IL-6	<i>Interleukin 6</i> (Interleucina 6)
INCA	<i>Instituto Nacional de Câncer</i>
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
LABINCE/UFG	Laboratório de Investigação Nutricional e Esportiva da Universidade Federal de Goiás
LAP	<i>Lipid Accumulation Product</i> (Produto de Acumulação Lipídica)
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de baixa-densidade)
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i> (Proteínas quimio-atrativas de monócitos 1)
MET	<i>Estimation of Metabolic Equivalent</i> (Estimativa do Equivalente Metabólico)
PCR	<i>C- Reactive Protein</i> (Proteína C Reativa)
PM-HC-UFG	Programa de Mastologia do Hospital das clínicas da Universidade

	Federal de Goiás
RCEST	Razão Cintura Estatura
SHBG	<i>Sex Hormone-Binding Globulin</i> (Globulina ligadora de hormônio sexual)
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos/ Triglicérides
TLR4	Toll-like4
TNF-alfa	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> (Fator de necrose tumoral alfa)
UFG	Universidade Federal de Goiás
UNATI-UEG	Universidade Aberta da Terceira Idade da Universidade Estadual de Goiás
VAI	<i>Visceral Adiposity Index</i> (Índice de Adiposidade Visceral)
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	14
1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 CÂNCER DE MAMA: FISIOPATOLOGIA	16
2.2 CÂNCER DE MAMA: ETIOLOGIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	17
2.3 CÂNCER DE MAMA: EXCESSO DE PESO E RESISTÊNCIA À INSULINA	19
2.4 CÂNCER DE MAMA E PERFIL LIPÍDICO	26
2.5 CÂNCER DE MAMA: COMPOSIÇÃO CORPORAL, COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA.....	28
3 OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GERAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4 METODOLOGIA	34
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	34
4.2 POPULAÇÃO, LOCAL E AMOSTRA DO ESTUDO	34
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	35
4.4 COLETA DE DADOS	35
4.5 VARIÁVEIS DE INTERESSE PARA O ESTUDO	38
4.5.1 Variáveis sociodemográficas	38
4.5.2 Status menopausal	39
4.5.3 Avaliação antropométrica e de composição corporal	39
4.5.3.1 Avaliação antropométrica	39
4.5.3.2 Composição corporal	41
4.5.4 Perfil glicêmico, resistência à insulina e perfil lipídico	41
4.5.5 Prática de atividade física	43
4.6 BANCO E ANÁLISE DE DADOS	44
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	45
REFERÊNCIAS	46
CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
CAPÍTULO 2	62
ARTIGO CIENTÍFICO 1	62
ARTIGO CIENTÍFICO 2	80
APÊNDICE	93

ANEXOS	123
---------------------	------------

CAPÍTULO 1

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama atinge principalmente o sexo feminino e é considerado um relevante problema de saúde pública, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a; WHO, 2015). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou que no ano 2016, em todo território brasileiro, serão identificados 57.960 casos novos de câncer de mama, sendo este o tipo de neoplasia maligna mais frequente em todas as regiões do país, exceto para o norte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Considerando-se o biênio 2014/2015 o Ministério da Saúde estimou 3.800 novos casos/ano na Região Centro-Oeste e 1.500 e 210 no estado de Goiás e na capital Goiânia, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b).

O aumento da incidência dessa neoplasia insere-se no processo de transições epidemiológica e nutricional, decorrente das alterações alimentares, estilo de vida e aumento da expectativa de vida da população brasileira. No caso das mulheres, as alterações são mais expressivas devido, em partes, à dupla jornada de trabalho, gestações tardias ou nulas, inexistência ou tempo reduzido de amamentação que acompanhadas de alterações alimentares, hormonais, metabólicas e psicológicas influenciam direta e indiretamente em seu adoecimento (ARAÚJO, 2012).

Nesse contexto, nos últimos anos atenção especial tem sido direcionada para o estudo de possíveis associações entre as alterações na composição corporal (EICHHOLZER et al., 2012; GALLAGHER; LEROITH, 2013; HAIR et al., 2015; OGUNDIRAN et al., 2012; PINHEIRO et al., 2014), atividade física (CORNIER et al., 2011;), resistência à insulina (BUYSSCHAERT; SADIKOT, 2013; CAN et al., 2013; GALLAGHER; LEROITH, 2013), perfil lipídico (ALIKHANI et al., 2013; KIM et al., 2013; LLAVERIAS et al., 2011) e o aumento da incidência do câncer de mama.

Assim, diante desse cenário no Brasil e no mundo e da complexidade dos fatores relacionados à etiologia multicausal do câncer de mama, o presente estudo caso-controle possui como principal propósito identificar a associação dos possíveis fatores de riscos potencialmente modificáveis supracitados entre as mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama, investigar a relação entre eles e compará-los com mulheres sem a doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER DE MAMA: FISIOPATOLOGIA

O Câncer é um termo genérico empregado para um amplo grupo de doenças que podem afetar diferentes partes do corpo e é definido pela Organização Mundial de Saúde como um processo de crescimento e disseminação descontrolado das células. Frequentemente, este crescimento pode invadir tecidos vizinhos e se espalhar para pontos distantes do organismo, processo conhecido como metástase, o qual é responsável pela maioria das mortes causadas por esta doença (WHO, 2015).

A carcinogênese surge em decorrência do acúmulo de mutações genéticas que as células sofrem. Há uma lenta mutação em um gene responsável pela regulação celular levando vários anos para que uma célula saia do equilíbrio entre proliferação e morte celular e origine um tumor. A interação entre genética e fatores ambientais, conhecidos como oncoacelerados ou carcinógenos, é a base para o aparecimento da neoplasia (INCA, 2016).

Esta ocorre em três estágios, sendo o primeiro deles chamado de iniciação, no qual o DNA de uma célula normal sofre um dano que pode ser provocado por agentes carcinógenos (agentes químicos, físicos ou biológicos capazes de causar alterações no gene das células), seguido pela promoção, as células “iniciadas” darão origem à novas células com as modificações genéticas sob ação dos agentes oncopromotores. O terceiro estágio é a progressão e se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células malignas, evoluindo para os primeiros sintomas da doença (INCA, 2016).

Durante o processo de formação do tumor as células adquirem algumas características como (HANAHAN; WEINBERG, 2011):

- 1) autossuficiência para sinais de crescimento;
- 2) insensibilidade à supressores de crescimento;
- 3) elevada capacidade de invasão tecidual e metástase;
- 4) potencial replicativo infinito;
- 5) sustentação da angiogênese a fim de nutrir o tumor e
- 6) evasão da apoptose.

A susceptibilidade a uma doença ou condição é definida pelo material genético conjuntamente com as exposições que são capazes de modificar, potencializar ou iniciar alterações nesse sítio. Fatores ambientais, como alimentação, exercício, consumo excessivo de álcool e tabaco, entre outros, determinam quem, entre os suscetíveis, irá desenvolver a doença. Muitos dos casos de câncer são atribuídos ao fator “hereditariedade”, os quais correspondem aos casos que podem ser explicados por interações genes-ambiente, ou seja, características familiares que são compartilhadas pela carga genética e fatores ambientais que podem resultar em padrões semelhantes no processo saúde-doença (SIMOPOULOS, 2010).

Considera-se o câncer de mama uma enfermidade crônica, caracterizada pelo crescimento desordenado de células neoplásicas (malignas) com potencial invasivo e metastático, que se dá a partir de alterações genéticas e epigenéticas, as quais podem ser hereditárias (mutações nos genes supressores de tumor Breast Cancer 1 gene (BRCA1) e Breast Cancer 2 gene (BRCA2) são responsáveis por aproximadamente 5,0-10,0% dos casos de câncer de mama) e/ou adquiridas, ocasionadas por fatores ambientais e hormonais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a; NAROD et al., 2015; WCRF; AICR, 2007).

O câncer de mama apresenta diferentes variações clínicas, morfológicas e genéticas e, conseqüentemente, respostas terapêuticas distintas. Denomina-se carcinoma *in situ*, quando as células estão localizadas, e *infiltrante*, quando essas invadem áreas vizinhas e têm potencial para atingir linfonodos e outros órgãos. Podem ser classificados em *ductal*, quando tem origem nos ductos mamários (com diferentes subtipos - compreende entre 80,0 e 90,0% do total de casos) ou *lobular*, quando originado nos lóbulos (responsáveis pela produção do leite materno - representa cerca de 5,0 a 10,0% dos casos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a).

2.2 CÂNCER DE MAMA: ETIOLOGIA E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A etiologia do câncer de mama é multicausal, porém os fatores desencadeantes ainda não estão totalmente esclarecidos (ANJOS; ALAYALA; HOFELMANN, 2012). Contudo, sabe-se que há uma interação de diferentes fatores de risco que aumentam a incidência da doença e podem ser classificados em:

- 1- não modificáveis (idade, a história familiar e pessoal de câncer de mama e a etnia) (MAVADDAT et al., 2010);
- 2- potencialmente modificáveis (socioeconômicos, demográficos, exposição à radiação, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, primeira gestação tardia, ausência de amamentação, uso de contraceptivos e terapia de reposição hormonal) (ANJOS; ALAYALA; HOFELMANN, 2012; FREITAS-JÚNIOR et al., 2010; PINHO; COUTINHO, 2007; WCRF; AICR, 2007);
- 3- modificáveis (sedentarismo, gordura corporal total e abdominal, ganho de peso na idade adulta e consumo excessivo de álcool) (GALLAGHER; LEROITH, 2013; HARVIE; HOWELL; EVANS, 2015; WCRF; AICR, 2010).

A incidência do câncer de mama eleva-se com o envelhecimento, enquanto até os 30 anos de idade, uma em cada 227 mulheres são susceptíveis de apresentá-lo, o risco eleva-se para 1:42 (mulheres com 50 anos) e 1:26 (mulheres com idade igual ou superior a 70 anos). Isso ocorre, provavelmente, em decorrência da exposição cumulativa a fatores de risco que podem contribuir para seu desenvolvimento (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

Além da sua elevada incidência no Brasil e no mundo, o câncer de mama é classificado como a quinta principal causa de morte (522 mil mortes em 2012) considerando as mortes por todos os tipos e câncer. É a causa mais frequente de morte por câncer, em mulheres, em países menos desenvolvidos (324 mil mortes, 14,3% do total em 2012) e a segunda naqueles mais desenvolvidos (198 mil, 15,4% do total) (FERLAY et al., 2015).

No Brasil, infelizmente, cerca de 60,0% dos tumores malignos da mama são diagnosticados em estágios avançados, além disso, há uma tendência histórica de aumento da incidência dessa neoplasia. O *International Agency for Research on*

Cancer (IARC) estima que em 2030 existirão 104.617 casos novos de câncer de mama em mulheres brasileiras, das quais 26.792 evoluirão para morte (IARC, 2016).

Percebe-se que é de suma importância a avaliação da associação dos fatores de risco modificáveis, já que se observa uma mudança no estilo de vida das mulheres, o qual favorece redução da prática de atividade física, excesso de peso corporal, hiperadiposidade abdominal e presença de comorbidades associadas. Esses fatores representam um foco potencial para serem explorados nas diferentes políticas de prevenção do câncer de mama a fim de reduzir o aumento expressivo na incidência de casos novos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016; WCRF; AICR, 2010).

Diferentes pesquisas levantam a hipótese de que a obesidade (CALLE; KAAKS, 2004; JAMES et al., 2015) o estado inflamatório e a presença de resistência à insulina (BUYSSCHAERT; SADIKOT, 2013; GIOVANNUCCI et al., 2010; THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, 2011; SCHOTT; SCHNEEWEISS; SOHN, 2010) em mulheres, principalmente na pós-menopausa, também elevam o risco de desenvolvimento do câncer de mama, além de piorarem o prognóstico e se relacionar com o aparecimento de comorbidades, principalmente, cardiovasculares (JAMES et al., 2015; YERRABOTHALA et al., 2014).

Sabe-se que a carcinogênese pode ser desencadeada por alterações genéticas e epigenéticas as quais podem ser hereditárias e/ou adquiridas devido fatores ambientais e hormonais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a; WCRF; AICR, 2007) e que a etiologia do câncer de mama é multifatorial (ANJOS; ALAYALA; HOFELMANN, 2012). Desta forma, torna-se necessário investigar os fatores de riscos modificáveis para o seu desenvolvimento, entre eles o excesso de peso e outros aspectos da composição corporal, sedentarismo, resistência à insulina e perfil lipídico.

2.3 CÂNCER DE MAMA: EXCESSO DE PESO E RESISTÊNCIA À INSULINA

Desde a década de 1980 a população mundial passa por um processo de transições nutricional e epidemiológica, no qual as doenças tradicionalmente infectocontagiosas, a fome e a desnutrição coexistem com o excesso de peso e as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) correlacionadas (COSTA-OSÓRIO et al., 2009). Este processo envolve países desenvolvidos e emergentes, como o Brasil.

Resultados da última pesquisa "Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico" (VIGITEL), realizada no Brasil, identificou uma prevalência de 49,1% de excesso de peso em mulheres na idade adulta, das quais, 18,2% encontravam-se obesas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c).

O excesso de peso é um termo abrangente que engloba tanto indivíduos classificados com sobrepeso quanto obesos, tais condições são caracterizadas por adiposidade excessiva para a dimensão corporal (WHO, 1997). O excesso de peso possui etiologia multifatorial e está fortemente relacionado aos fatores genéticos e ambientais, tais como ingestão alimentar excessiva e pouco saudável e estilo de vida sedentário (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014c). Além disso, se associa positivamente às enfermidades vasculares, distúrbios metabólicos, alterações ortopédicas, doenças do aparelho digestivo e neoplasias, gerando direta e/ou indiretamente danos fisiológicos e psicossociais, com elevado impacto e custos à saúde pública (GALLAGHER; LEROITH, 2013).

A medida antropométrica mais comumente utilizada para definir sobrepeso e obesidade é o Índice de Massa Corporal (IMC), calculado pelo quociente do peso corporal (em quilogramas) pela altura elevada ao quadrado (em metros). Valores entre 25,00 e 29,99 kg/m² referem-se a diagnósticos de sobrepeso e valores iguais ou superiores a 30 kg/m² indicam obesidade (WHO, 1997).

Apesar do IMC correlacionar-se bem com a gordura corporal total em estudos populacionais, há uma grande heterogeneidade individual em relação à discriminação dos componentes do peso corporal total devido à limitação deste método em diferenciar a composição corporal (massa gorda, massa livre de gordura,

água corporal total e massa mineral óssea) e para avaliar a distribuição da gordura corporal. Portanto, um mesmo IMC pode representar proporções diferentes dos elementos corporais, os quais também podem variar de acordo com a idade, sexo, etnia, genética, alimentação e níveis de atividade física (CORNIER et al., 2011; OKORODUDU et al., 2010).

A distribuição da gordura corporal parece influenciar a relação com o risco de câncer, principalmente quanto aos cânceres de ovário, mama e intestino. A gordura corporal é usualmente separada em: 1) adiposidade central ou androide, gordura distribuída no tronco e parte superior do corpo, a qual reflete a gordura visceral e a gordura subcutânea abdominal. Este tipo de gordura representa um maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama por possuir características pró-inflamatórias associadas à produção de hormônios relacionados à essa neoplasia e 2) adiposidade periférica ou ginoide, a qual reflete a gordura em torno do quadril e parte inferior do corpo, sendo que parece exercer um papel protetor (JAMES et al., 2015).

O tecido adiposo visceral é um órgão secretor de hormônios relacionados à homeostase energética. Os adipócitos produzem hormônios como a leptina, citocinas pró-inflamatórias via ativação do receptor toll-like4 (TLR4) que, em conjunto, estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e favorecem um estado inflamatório crônico de baixo grau associado ao maior risco de doenças proliferativas, como o câncer de mama (ALEXAKI et al., 2009; GUNTER et al., 2015).

Dentre as variáveis antropométricas para o diagnóstico da obesidade abdominal destaca-se a circunferência da cintura, medida antropométrica de fácil execução e baixo custo, a qual pode ser utilizada como indicador de acúmulo de gordura abdominal e obesidade central. Valores acima de 88 centímetros, em mulheres, representam um risco muito aumentado para doenças cardiovasculares e complicações metabólicas (WHO, 1997), condição que fortalece a hipótese de que a distribuição de gordura corporal é mais relevante do que a gordura corporal total para o desenvolvimento de enfermidades (KONING et al., 2007).

Além disso, algumas pesquisas sugerem que a utilização da razão cintura estatura (RCEST) e do Índice de Conicidade (IC) seria melhor para identificar a obesidade abdominal (COSTA et al., 2009; COSTA et al., 2012; EZEUKWU; AGWUBIKE, 2014; KIM et al., 2000; TONDING et al., 2014; VALDEZ et al., 1993).

Embora não sejam capazes de distinguir a obesidade visceral e a gordura subcutânea, esses índices parecem ser alternativas úteis, em virtude de suas fórmulas utilizarem a circunferência da cintura ajustada pela estatura, no primeiro caso, e no segundo caso, para altura e peso, o que permite melhor ajuste e comparação entre indivíduos e populações (TONDING et al., 2014).

O Índice de Adiposidade Visceral/"*Visceral Adiposity Index*" (VAI) é outro indicador, facilmente aplicável que pode ser utilizado na avaliação indireta da gordura visceral. Baseia-se nos valores de circunferência da cintura (CC), IMC, triglicérides (TG) e lipoproteína de alta-densidade (HDL-C) e apresenta maior especificidade e sensibilidade do que quando esses parâmetros são avaliados isoladamente. Pode ser útil na prática clínica e em estudos epidemiológicos para avaliar o risco cardiometabólico associado à obesidade central (AMATO et al., 2010).

No entanto, a maioria dos estudos que avalia a relação da gordura corporal e o risco de câncer de mama utilizam o Índice de Massa corporal (IMC) como indicador de sobrepeso e obesidade, a razão cintura quadril e a circunferência da cintura para avaliar a distribuição da gordura corporal (EICHHOLZER et al., 2012; GALLAGHER; LEROITH, 2013; HAIR et al., 2015; OGUNDIRAN et al., 2012; PINHEIRO et al., 2014). Nota-se que esses indicadores antropométricos são comumente utilizados em virtude da facilidade na utilização, mensuração, reprodutibilidade e baixo custo, contudo, são considerados imprecisos (LUKASKI, 1987).

Outro método indireto de avaliação da composição corporal é a Absorciometria por Duplo Feixe de Raios X (DXA) baseado na avaliação dos três compartimentos, o qual mensura as massas corporais livre de gordura, gordurosa e mineral óssea. Além de ser um método padrão-ouro para avaliar a composição corporal, não é invasivo, apresenta-se com baixa exposição à radiação, boa reprodutibilidade, precisão, exatidão e fácil execução. Possui capacidade de estimar a composição corporal por região, como a gordura nas regiões androide e ginoide, além da razão entre elas (SOUZA et al., 2014). Constitui-se, portanto, uma importante alternativa na avaliação da composição corporal de mulheres com câncer de mama já que para a etiologia dessa doença a constituição corporal e a distribuição da gordura podem ser mais relevantes.

Diante da elevada prevalência de excesso de peso e suas consequências na composição corporal, ressalta-se a preocupação em investigar as possíveis relações desta condição e os diferentes tipos de câncer. Quanto à associação entre a obesidade e o câncer de mama, o *World Cancer Research Fund e American Institute for Cancer Research* estabelecem que a gordura corporal total é um convincente fator de risco para mulheres na pós-menopausa, enquanto a gordura abdominal e o ganho de massa corporal na idade adulta são prováveis fatores de risco (WCRF; AICR, 2010).

Pesquisadores atribuem essa associação à maior expressão da enzima aromatase no tecido adiposo, a qual se torna a principal fonte de estrogênio, por converter precursores androgênicos em estrogênio livre bioativo e possuir efeito anti-apoptótico, pró-angiogênico e indutor da proliferação celular em células tumorais, via ligação com o receptor de estrogênio (ER) nas células mamárias (AMADOU; HAINAUT; ROMIEU, 2013; COSTA-OSÓRIO et al., 2009; GALLAGHER; LEROITH, 2013; LE et al., 2012; PERGOLA; SILVESTRIS, 2013; ROHAN et al., 2013).

Além disso, mulheres obesas na pós-menopausa, são mais propensas a apresentarem tumores de maior grau, com envolvimento dos linfonodos axilares e pior prognóstico, com risco 30,0% maior de mortalidade (PARK et al., 2014; SONG; SUNG; HA, 2008). Observa-se que uma perda ponderal intencional, de dez ou mais quilos, em mulheres após a menopausa, reduz o risco de câncer de mama em até 50,0% devido, em parte, às mudanças de estilo de vida, assim como à menor conversão de estrogênios a partir de precursores androgênicos (LAWRENCE et al., 2012).

Todavia, na pré-menopausa, a gordura corporal total é reconhecida como provável fator de proteção (WCRF; AICR, 2010), porém os mecanismos para explicar essa associação ainda não estão claros. Estudos sugerem que há uma tendência de mulheres jovens obesas terem ciclos menstruais mais longos e anovulatórios, reduzindo os níveis de estrógenos e progesterona circulatórios, o que acarretaria menor exposição a esses hormônios que possuem toxicidade à glândula mamária e estimulam a carcinogênese (CALLE; KAAKS, 2004; JAMES et al., 2015).

A relação do excesso de peso com a causalidade de diferentes tipos de câncer também pode ser associada à resistência à insulina (BUYSSCHAERT; SADIKOT, 2013; GIOVANNUCCI et al., 2010; SCHOTT; SCHNEEWEISS; SOHN, 2010). Estima-se que aproximadamente 16,0% dos pacientes com câncer de mama

são diabéticos (THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION, 2011; YERRABOTHALA et al., 2014).

Em geral, pacientes com câncer, em especial de cólon, fígado, pâncreas e de mama e que apresentam diabetes tipo 2 ou algum grau de resistência à insulina possuem um risco aumentado de mortalidade. A hiperinsulinemia é um fator de risco que contribui para a morte, uma vez que há uma relação de proliferação celular em resposta aos fatores de crescimento, como o Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1), em especial em pacientes com câncer de mama, independente do estadiamento (COUGHLIN et al., 2004; LEE et al., 2012; SESHASAI et al., 2011).

Uma revisão sistemática com objetivo de calcular as taxas de riscos para morte de alguns tipos de cânceres (fígado, pâncreas, pulmão, ovário e mama), associados à presença de diabetes ou resistência à insulina encontrou que mesmo após ajuste por idade, sexo, tabagismo e IMC, pacientes diabéticos tiveram um risco 25,0% maior de apresentar mortalidade associada ao câncer, quando comparados aqueles sem a doença. As análises foram realizadas a partir de 97 estudos de coorte de diferentes países (Espanha, EUA, Israel, Itália, Noruega, Suécia, Canadá, Alemanha, França, Caribe, Japão, Turquia, Holanda, Escócia e Irlanda) tendo 820.900 sujeitos avaliados e 123.205 mortes no período de acompanhamento. Os autores destacaram a importância de acompanhar pacientes em risco potencial para desenvolver a enfermidade diante do alto custo que esta representa direta e indiretamente (SESHASAI et al., 2011).

A resistência à insulina consiste na redução da ação da insulina em tecidos periféricos, conduzindo à hiperinsulinemia compensatória, a qual precede o desenvolvimento do diabetes (FORMICA et al., 2012). O método padrão ouro para mensurá-la seria *clamp euglicêmico hiperinsulinêmico* (CEH) que é capaz de determinar a captação de glicose em resposta à insulina corporal, incluindo o metabolismo da glicose e o efeito biológico da insulina, além da eliminação periférica e da supressão da insulina na produção hepática de glicose. Porém possui alto custo e exige bom conhecimento técnico para a obtenção de resultados específicos e sensíveis (LEVY; MATTHEWS; HERMANS, 1998). O *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) é uma alternativa, com boa correlação com o método supracitado e baseia-se em uma fórmula derivada das avaliações em jejum da glicemia e insulina sérica (CAPASSO et al., 2010; HASEEN et al., 2015;

HERNANDEZ et al., 2014; LU et al., 2014; ROMERO-FIGUEROA et al., 2013; SIERI et al., 2012).

Uma explicação plausível para a associação entre resistência à insulina e o câncer, independente do tipo, é que a idade avançada, obesidade, sedentarismo, tabagismo e hábitos alimentares inadequados, como o excesso de ingestão de calorias, de gorduras, açúcares e de alimentos industrializados podem predispor o desenvolvimento de ambos (COUGHLIN et al., 2004). Além disso, há explicações metabólicas que a associam ao aparecimento de diferentes tipos de câncer (GOODWIN et al., 2008; HOME, 2013).

O excesso de tecido adiposo favorece o desenvolvimento de resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória pelo fato deste tecido ser considerado um ambiente pró-inflamatório (FORMICA et al., 2012). Isso se explica por ser o tecido adiposo metabolicamente ativo e a presença de obesidade, principalmente abdominal, induzir a um estado de inflamação crônica, com aumento das concentrações de leptina e citocinas pró-inflamatórias locais e sistêmicas, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), Interleucina seis (IL-6), Interleucina 1- beta (IL-1 β), proteína c reativa (PCR), e proteína quimio-atrativa de monócito 1 (MCP-1) (ALLAVENA et al., 2008; BUYSSCHAERT; SADIKOT, 2013; CAN et al., 2013).

A *Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1* (IGFB-1) e *Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 2* (IGFB-2) são proteínas produzidas em nível hepático e extra-hepático, respectivamente, e, de forma antagônica, a insulina exerce um controle inibitório sobre elas. Com a indução da resistência à ação da insulina há uma hiperprodução compensatória desse hormônio e uma redução de IGFB-1 e 2, o que conseqüentemente aumenta a biodisponibilidade do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1) livre bioativo (AMADOU; HAINAUT; ROMIEU, 2013; COSTA-OSÓRIO et al., 2009).

O IGF-1 por sua vez, pode agir conjuntamente com outros fatores de crescimento sobre células pré-neoplásicas e neoplásicas, induzindo a proliferação celular, por meio da estimulação da síntese de material genético e indução da mitose, ações decorrentes da ligação com seu receptor ou com o receptor da insulina, ambos frequentemente super expressos nas células mamárias neoplásicas tanto em pacientes na pré como na pós-menopausa. Quando as concentrações de insulinas são normais, a síntese de IGFB-1 e 2 são mantidas e as taxas de IGF-1

livre são reduzidas, com conseqüente redução de sua atividade carcinogênica (PERGOLA; SILVESTRIS, 2013; ROHAN et al., 2013).

Além disso, as concentrações elevadas de insulina e IGF-1 em mulheres com quadro de resistência à insulina, inibem a síntese da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG). A baixa concentração plasmática de SHBG resulta em aumento da disponibilidade de estrogênio livre bioativo, que por sua vez é importante na etiologia do câncer de mama (COSTA-OSÓRIO et al., 2009).

Observa-se que diferentes estudos sugerem associação positiva da obesidade com concentrações hormonais e de proteínas inflamatórias que aumentam o risco de câncer de mama, em mulheres. É importante ressaltar que essas alterações podem estar relacionadas não somente com a massa de gordura corporal total, mas também com sua distribuição, de forma que os dois fatores podem se relacionar à etiologia dessa enfermidade (CALLE; KAAKS, 2004; JAMES et al., 2015).

Tendo isso em vista, torna-se útil avaliar a distribuição de gordura total, androide e ginoide e sua relação com desenvolvimento do câncer de mama com métodos mais precisos de avaliação da composição corporal capazes de realizar essa diferenciação.

Estabelecer um possível vínculo entre a resistência à insulina e o câncer de mama é necessário para priorizar esse público em ações preventivas, bem como o diagnóstico precoce. Ressalta-se que ações multiprofissionais podem auxiliar no controle de diferentes doenças crônicas, com destaque ao câncer de mama. Elenca-se como primordiais, nesse contexto, estratégias para manutenção do peso saudável.

Sabe-se que essas medidas também são necessárias para manutenção de um perfil lipídico dentro da faixa de normalidade, principalmente na peri-menopausa, momento em que a mulher apresenta importantes alterações hormonais, que conjuntamente com a hiperadiposidade corporal, sedentarismo, consumo alimentar e predisposição genética podem contribuir para alterações significativas nos níveis de lipídeos séricos (KUMAR et al., 2015). Portanto, é imprescindível realizar análise laboratorial detalhada a fim de identificar e interpretar possíveis alterações lipídicas, bem como sua relação com a etiologia do câncer de mama.

2.4 CÂNCER DE MAMA E PERFIL LIPÍDICO

A avaliação laboratorial é imprescindível para identificar possíveis alterações bioquímicas em pacientes com diferentes tipos de câncer que podem estar inter-relacionadas com o desenvolvimento do tumor. Além disso, um monitoramento constante dos exames bioquímicos é essencial para identificar precocemente possíveis alterações durante o tratamento e prognóstico do paciente (MARTIN et al., 2015).

As concentrações séricas de lipídios plasmáticos como colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e lipoproteínas de baixa-densidade (LDL-C) e de alta-densidade (HDL-C) são influenciadas tanto por fatores genéticos, quanto por condições de risco modificáveis que incluem elevado peso corporal, consumo dietético, sedentarismo, tabagismo e consumo de bebida alcoólica (KUMAR et al., 2015), os quais, em sua maioria, são mencionados na causalidade do câncer de mama (WCRF; AICR, 2010).

Alguns estudos experimentais (ANTALIS et al., 2011; ANTALIS et al., 2010; DANILO et al., 2013; PAN et al., 2012a; PAN et al., 2012b; PAN et al., 2012c), bem como ensaios clínicos (ALIKHANI et al., 2013; KIM et al., 2013; LLAVERIAS et al., 2011), apontam para uma possível relação entre as altas concentrações plasmáticas de lipídios na indução da proliferação e migração de células neoplásicas mamárias. Possivelmente, as taxas de CT possuem papel importante nessa etiologia, por ser um importante precursor do estrogênio livre bioativo, o que pode elevar diretamente o risco de câncer de mama (KUMAR et al., 2015). Além disso, o pico de incidência da doença ocorre alguns anos antes do aparecimento da menopausa, quando a prevalência da dislipidemia em mulheres também aumenta (SANTOS; FONSECA; DIAS, 2014).

Alguns estudos não encontraram relação (FAGHERAZZI et al., 2010; HA; SUNG; SONG, 2009; MARTINS et al., 2012), outros relação inversa e/ou parcial (CHANG et al., 2007; KUMAR et al., 2015), bem como aumento do risco de câncer de mama, com maiores concentrações de TG, CT e LDL-C e menores concentrações de HDL-C (ABDELSALAM; HASSAN; SADIG, 2012; GUPTA et al., 2012; MARTIN et al., 2015).

Uma metanálise realizada com objetivo de investigar associação entre os níveis de CT, LDL-C e HDL-C e o risco de câncer de mama foi conduzida avaliando 24 estudos prospectivos indexados na base de dados PubMed até janeiro de 2014.

Os autores calcularam Hazard Ratios (HR) sumarizado e o intervalo de confiança 95,0% e encontraram que apenas o HDL-C estaria associado, inversamente, à doença, por apresentar propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, além da capacidade de inibir a proliferação celular (TOUVIER et al., 2015).

Assim, diante da dificuldade de constatar a hipótese de que o perfil lipídico alterado pode promover a iniciação, progressão e até mesmo pior prognóstico de pacientes com câncer de mama, foi proposto esse estudo a fim de avaliar, no momento do diagnóstico, possíveis alterações no perfil lipídico e glicêmico, em um grupo de mulheres com idade e IMC semelhantes, sem câncer de mama, quando comparadas à mulheres recém-diagnosticadas com esta patologia.

Além disso, há uma relação intrínseca entre a hipercolesterolemia não hereditária e o sedentarismo, bem como valores reduzidos de HDL- colesterol. Estudos têm investigado uma possível associação positiva da inatividade física e o câncer de mama, no entanto, não foram encontrados estudos que avaliassem essa associação em mulheres goianas. Diante disso torna-se importante investigar essa eminente associação, nessa população.

2.5 CÂNCER DE MAMA: COMPOSIÇÃO CORPORAL, COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

O comportamento sedentário está cada vez mais presente nos tempos modernos e é definido como o tempo gasto com atividades diárias com baixo gasto energético ($\leq 1,5$ equivalentes metabólicos (METs), tais como assistir televisão, utilizar o computador, trabalhar na maioria do tempo sentado, entre outros (TREMBLAY, 2012; YINGCHUN et al., 2015).

Comparado com indivíduos ativos, os sedentários possuem maior risco de sofrerem de doença coronariana, hipertensão, infarto, diabetes tipo 2, síndrome metabólica e diferentes tipos de câncer, dentre eles, o de colón, endométrio e de mama. Existem alguns mecanismos biológicos que sustentam o comportamento sedentário associado ao risco aumentado de desenvolver câncer de mama, incluindo seus possíveis efeitos sobre o ganho de peso/ excesso de adiposidade corporal, a hiperinsulinemia, a resistência à insulina e a redução da capacidade de resposta do sistema imune (ALIBEGOVIC et al., 2009; LIU et al., 2015; SCHÜZ et al., 2015; YINGCHUN et al., 2015).

Em particular, o estilo de vida sedentário tem um impacto crítico em mulheres na pós-menopausa, quando os ovários já não produzem estrogênios e progesterona e a conversão de androgênios em estrogênios pela enzima da aromatase no tecido adiposo se torna a principal fonte daquele hormônio (FORNEY et al., 1981; KEY et al., 2003; MORIMOTO et al., 2002; SI et al., 2015).

A atividade física é definida como movimento corporal produzido pela contração do músculo esquelético que substancialmente aumenta o gasto energético e engloba todos os tipos de atividades e é descrita pelo *World Cancer Research Fund (WCRF)* e *American Institute for Cancer Research (AICR)* como um provável fator de proteção para o câncer de mama (IARC, 2015; MAGNÉ et al., 2011).

A Organização Mundial de Saúde recomenda uma prática de pelo menos duas horas e 30 minutos de atividade física de intensidade moderada por semana ou uma hora e 25 minutos de atividade física vigorosa ou ainda combinações entre as duas que podem ser exercidas no lazer, no trabalho ou nas atividades domésticas (FRIEDENREICH et al., 2010; SCHÜZ et al., 2015; SABISTON et al., 2014; WHO, 2010).

Normalmente, a avaliação da prática de atividade física em estudos epidemiológicos, baseia-se na duração e na intensidade da atividade física. O padrão-ouro é a medida do equivalente metabólico (MET), com a classificação em três níveis de atividades: leve (3,3 MET), moderada (4,0 MET) e vigorosa (8,0 MET) (AINSWORTH et al., 2000; IPAQ, 2005).

Em média, há uma redução de 20,0 a 25,0% no risco de desenvolver câncer de mama entre mulheres fisicamente ativas em comparação àquelas sedentárias (expresso em horas por semana ou MET's-horas por semana) independente do status menopausal (AINSWORTH et al., 2000; BERNSTEIN et al., 2005; LYNCH; NEILSON; FRIEDENREICH, 2011; NEILSON et al., 2009; PEPLONSKA et al., 2008). Além disso, estudos recentes apontam para os benefícios da atividade física durante toda a vida e após a menopausa, sobre a resposta terapêutica ao câncer de mama e aumento da sobrevida (LIU et al., 2015; SCHÜZ et al., 2015; WCRF; AICR, 2010).

Em adolescentes e jovens, a atividade física afeta padrões menstruais e a produção de hormônios ovarianos, o que possivelmente protege contra o desenvolvimento do câncer de mama (CAMPBELL et al., 2007; MCTIERNAN, 2008; SI et al., 2015). Uma vez que a menarca precoce aumenta o risco de desenvolver a doença, provavelmente como consequência de um início mais precoce da ovulação e exposição cíclica a hormônios sexuais femininos, e, portanto, um aumento cumulativo a exposição a estes hormônios ao longo da vida (ALEGRE et al., 2013).

Estudos com atletas jovens mostraram que altos níveis de atividade física moderada a vigorosa durante os anos reprodutivos, podem afetar marcadores de exposição a hormônios ovarianos que resultam em atraso da menarca, aumento da probabilidade de amenorreia secundária, ciclos menstruais irregulares ou anovulatórios, e fase lútea encurtada. Assim, a atividade física está associada com concentrações mais baixas de estradiol, progesterona, e hormônio folículo estimulante que circulam no sangue, particularmente durante a adolescência. Contudo, há outros mecanismos associados à redução de risco, já que, para haver supressão de ciclos seria necessária uma extensa e contínua exposição a exercícios físicos de alta intensidade (BERNSTEIN et al., 2005; BONEN et al., 1981).

Outros mecanismos biológicos têm sido propostos para justificar o fator de proteção da atividade física e o desenvolvimento do câncer de mama, devido ao seu impacto potencial em hormônios séricos (como estrogênio e insulina e,

indiretamente leptina e adiponectina), na massa corporal adiposa e na sensibilidade à insulina (COLDITZ; BOHLKE, 2014; FRIEDENREICH; CUST, 2008; NEILSON et al., 2009). Nesse sentido, observa-se que o estrogênio e a insulina podem estimular o desenvolvimento de tumores mamários devido à capacidade de estimularem a mitose das células epiteliais da mama, regular a proliferação celular e inibir apoptose de células iniciadas (ALEGRE et al., 2013). Com a prática de atividade física os níveis de ambos podem ser reduzidos (COLDITZ; BOHLKE, 2014).

Ser fisicamente ativo resulta em uma redução significativa de estradiol livre e em um aumento de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), possivelmente relacionado a uma maior sensibilidade à insulina e menores concentrações de insulina no soro, já que este hormônio é conhecido por elevar a biodisponibilidade dos hormônios sexuais e reduzir SHBG, o que reforça a hipótese do risco diminuído de câncer de mama entre mulheres ativas (COLDITZ; BOHLKE, 2014; FRIEDENREICH et al., 2010).

Outra explicação é que as adipocitocinas leptina e adiponectina podem estar envolvidas no desenvolvimento do câncer de mama (FRIEDENREICH; CUST, 2008). A leptina é produzida principalmente pelos adipócitos e desempenha um papel fundamental na regulação da ingestão de energia e metabolismo (YOKOTA et al., 2000). É reconhecida por estimular o crescimento dessa neoplasia, aumentar a proliferação de células epiteliais da mama por meio de ativação de vias de sinalização celular, da promoção da angiogênese ou do aumento da síntese de estrogênios no tecido mamário por meio de uma maior expressão da enzima aromatase (HEE, 2009; LORINCZ; SUKUMAR, 2006; ROSE; KOMNINOU; STEPHENSON, 2004; VONA- DAVIS; ROSE, 2007).

Por outro lado, a adiponectina possui efeitos inibitórios na tumorigênese do tecido mamário pelas vias de sensibilização à insulina, antiproliferativa e atividade apoptótica e, possivelmente, a modulação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , interleucina-6 (IL-6) e fator de crescimento de hepatócitos (HGF) (ROSE; KOMNINOU; STEPHENSON, 2004; VONA- DAVIS; ROSE, 2007; YOKOTA et al., 2000). Além disso, pode agir como um regulador negativo de crescimento progenitor mielomonocítica e inibir significativamente as funções de macrófagos maduros (YOKOTA et al., 2000).

Ainda que a regulação precisa de níveis de adiponectina ainda não esteja clara, observa-se que tanto a atividade física moderada como a intensa podem

influenciar os níveis de adiponectina em circulação e a expressão de receptores de adiponectina (BLUHER et al., 2006; ST-PIERRE et al., 2006), embora outros estudos não relataram esse efeito (BOBBERT et al., 2007; POLAK et al., 2006).

Como as adipocitocinas são produzidas no tecido adiposo, a atividade física pode modificar os níveis de leptina e adiponectina por redução da massa gordurosa (FRIEDENREICH; CUST, 2008) e, por consequência, diminuir o risco de desenvolver câncer de mama.

Apesar da compreensão da contribuição da atividade física para a sobrevida do paciente com câncer de mama, ainda não há clareza no que se diz respeito à relação entre o exercício e a iniciação e progressão do tumor, possivelmente diferenças na composição corporal entre mulheres ativas e inativas podem exercer papel crucial. No entanto, sabe-se que uma regulação epigenética desempenha um papel importante, provavelmente pelo aumento da expressão de genes supressores de tumores. Além disso, o exercício aumenta a metilação de uma partícula de proteína associada à apoptose, que sugere a possibilidade de supressão da inflamação, a qual pode inibir a progressão do tumor, além de melhorar a sobrevida (ALLAVENA et al., 2008; DENARDO; COUSSENS, 2007; NAKAJIMA et al., 2010; ZENG et al., 2012)

Sobreviventes de câncer de mama que são fisicamente ativas durante e após o tratamento mostram-se mais propensas a viver mais tempo do que as que não são fisicamente ativas (CHLEBOWSKI, 2013; DAVIES; BATEHUP; THOMAS, 2011; IBRAHIM; AL-HOMAIDH, 2011; SABISTON et al., 2014). Esta redução no risco de morte é independente dos fatores de risco para a recorrência da doença, que incluem a idade no momento do diagnóstico, o estágio da doença, o estado de menopausa, o IMC, o histórico familiar da doença e o tipo de tratamento (ZENG et al., 2012).

Esclarecer os mecanismos biológicos por meio dos quais a atividade física pode exercer um efeito protetor sobre o risco de câncer de mama é um desafio, em parte por causa de dificuldades na medição precisa da atividade física e também porque os mecanismos biológicos podem diferir, por exemplo, de acordo com a intensidade, duração, período da vida, entre outros.

Apesar do interesse crescente dos pesquisadores em estudar o câncer de mama, seus fatores de risco e prognósticos, poucos estudos abordam especificamente a população goiana. Além disso, os métodos utilizados, em estudos

brasileiros, para avaliar a composição corporal são menos precisos e muitas vezes incapazes de diferenciar a distribuição de gordura corporal. Portanto, o presente estudo possui como vantagens utilizar o método absorptometria por dupla emissão de raios-X (DXA) para composição corporal, além de investigar, concomitantemente, outros fatores como a resistência à insulina e prática de atividade física na etiologia da neoplasia mamária e uma abordagem prospectiva (as mulheres com câncer de mama serão acompanhadas até o final do tratamento quimioterápico) que possibilitará avaliação de como o diagnóstico/tratamento interfere nos quatro objetos de análise deste: composição corporal, atividade física, perfil glicêmico e lipídico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar possíveis associações entre câncer de mama feminino e composição corporal, resistência à insulina, perfil lipídico e atividade física.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar a associação entre as variáveis analisadas e a ocorrência de câncer de mama.

- ✓ Comparar entre casos e controles:
 - Circunferência da Cintura, Razão Cintura Estatura, Índice de Conicidade, Índice de Adiposidade Visceral e Produto de Acumulação Lipídica.
 - Composição corporal medida por *absortometria por dupla emissão de raios-X* (DXA).
 - Resistência à insulina avaliada segundo *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR).
 - Capacidade funcional das células β pancreáticas segundo *homeostasis model assessment* (HOMA- β).
 - Perfil lipídico (colesterol total, lipoproteína de alta densidade, lipoproteína de baixa densidade e triglicerídeos).
 - Prática de atividade física.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma pesquisa caso-controle, integrante do projeto matriz (coorte) intitulado: “Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama”, que apresenta como objetivo geral “Avaliar o impacto do tratamento quimioterápico adjuvante e neoadjuvante sobre a composição corporal, os perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama atendidas no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG)”.

4.2 POPULAÇÃO, LOCAL E AMOSTRA DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por dois grupos: casos - mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama atendidas no Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (PM-HC-UFG) e controles – mulheres livres da doença, conforme critérios de inclusão e exclusão. Os dados da amostra foram coletados no período de agosto/2014 a janeiro/2016.

O PM-HC-UFG é um Centro de referência para diagnóstico e tratamento de câncer de mama e atende em média 400 mulheres/mês. O atendimento inclui consultas, exames complementares e procedimentos cirúrgicos, com atividades distribuídas entre a equipe multidisciplinar composta por médicos (mastologia, ginecologia, obstetrícia, oncologia e cirurgia plástica), residentes de medicina, enfermeiros, técnicos em enfermagem, psicólogos, assistentes sociais, fisioterapeutas e nutricionistas (FREITAS-JÚNIOR et al., 2005).

Para o dimensionamento da amostra considerou-se uma estimativa de desvio padrão de 8,8 para a variável gordura corporal total avaliada pelo DXA (um dos desfechos primários) (DORGAN et al., 2012). Além disso, foi introduzido, na análise, uma probabilidade de erro Tipo I de 0,05 (α 5%), um poder de rejeição da hipótese de nulidade de 80% e uma composição de dois controles para cada caso a fim de encontrar uma diferença significativa, se o valor absoluto da diferença entre os dois grupos for de 4,0% (ROSNER, 2011a). Considerou-se uma provável perda de 30%

(PEREIRA, 2005) obtendo-se uma amostra mínima necessária de 75 casos e 150 controles, totalizando 225 mulheres na amostral total.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram estabelecidos como critérios de inclusão para a participação no estudo ser do sexo feminino, ter idade mínima de 30 anos e máxima de 80 anos, conforme idades de maior prevalência para o câncer de mama e possuir cartão SUS (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015). Definiu-se como critérios de exclusão possuir qualquer dificuldade cognitiva, que impossibilitaria a compreensão sobre o trabalho e a coleta das informações necessárias (ex: diagnóstico de doenças psiquiátricas ou dificuldades cognitivas), amputação ou problemas ortopédicos que comprometeriam o estado nutricional e/ou impossibilitariam a realização das medidas antropométricas e a presença de diabetes tipo 1 ou 2 referida ou avaliada após a realização dos exames bioquímicos (glicemia de jejum superior a 126 mg/d) (ADA, 2014).

Além disso, especificamente para o grupo caso, as participantes deveriam ser recém-diagnosticadas com câncer de mama, antes do início do tratamento quimioterápico com possibilidade de intervenção curativa (adjuvante e neoadjuvante), possuir estadiamento entre IA e IIIC (UICC, 2002), não possuir outra neoplasia concomitante e/ou anterior ao diagnóstico de câncer de mama e não ter recebido tratamentos para qualquer neoplasia.

Já para o grupo controle as mulheres foram pareadas por idade (quinqüênio) e classificação do estado nutricional (faixa de $IMC \pm 2,0$ kg/m²) com as mulheres do grupo caso; ter realizado mamografia no último ano (laudo sem alterações); nunca submetidas a qualquer tipo de tratamento quimioterápico, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia e/ou diagnosticadas previamente com qualquer neoplasia maligna.

4.4 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados utilizando-se um questionário pré-testado (estudo piloto) e padronizado (Apêndice A), o qual foi aplicado presencialmente, antes das

pacientes do grupo caso se submeterem à quimioterapia e em paralelo àquelas do grupo controle que se enquadravam nos critérios de inclusão.

A entrevista foi realizada por uma equipe de seis entrevistadores (nutricionista e estudantes de nutrição) previamente treinados para este fim, com a utilização do Manual do Entrevistador (Apêndice B).

Para garantir adequação, acurácia e precisão das medidas dos dados antropométricos e de composição corporal realizaram-se treinamento e padronização das antropometristas, tendo como referência um "padrão-ouro" externo à pesquisa, seguindo a técnica de padronização de antropometria preconizada por Habicht (1974). Esta técnica permite que o resultado das medidas realizadas seja analisado pelo cálculo do erro técnico de medição (ETM), além de realizar avaliação do grau de precisão ao executar e repetir as medidas antropométricas (intra-observador) e compará-las a de outros avaliadores (inter-observador). Das oito antropometristas que passaram pela padronização cinco foram consideradas aptas para aferição das medidas, uma vez que obtiveram baixo ETM intra e inter-observador (HABICHT, 1974).

Imediatamente antes do início da coleta de dados, foi realizado um estudo piloto, momento em que cada uma das seis entrevistadoras realizou entrevista com cinco mulheres maiores de 18 anos usuárias dos diferentes serviços ambulatoriais do HC-UFG. Concomitantemente, as antropometristas (cinco) realizaram todas as medidas antropométricas necessárias (em triplicata), sob supervisão da pesquisadora responsável, a fim de:

- 1) padronizar a forma de abordagem das pacientes dos grupos casos e controles;
- 2) treinar a aplicação dos instrumentos e técnica correta da antropometria na população alvo;
- 3) avaliar o tempo médio gasto durante a entrevista e coleta das medidas antropométricas;
- 4) alterar possíveis perguntas que não fossem autoexplicativas e de fácil entendimento;
- 5) avaliar o grau de interesse e envolvimento das entrevistadas;
- 6) corrigir possíveis erros durante a abordagem do público.

A seleção das pacientes do grupo caso ocorreu de acordo com fluxograma de triagem (Figura 1). As pacientes eram agendadas antes da realização da primeira

sessão de quimioterapia, quando isso não era possível, a paciente era imediatamente excluída da amostra.

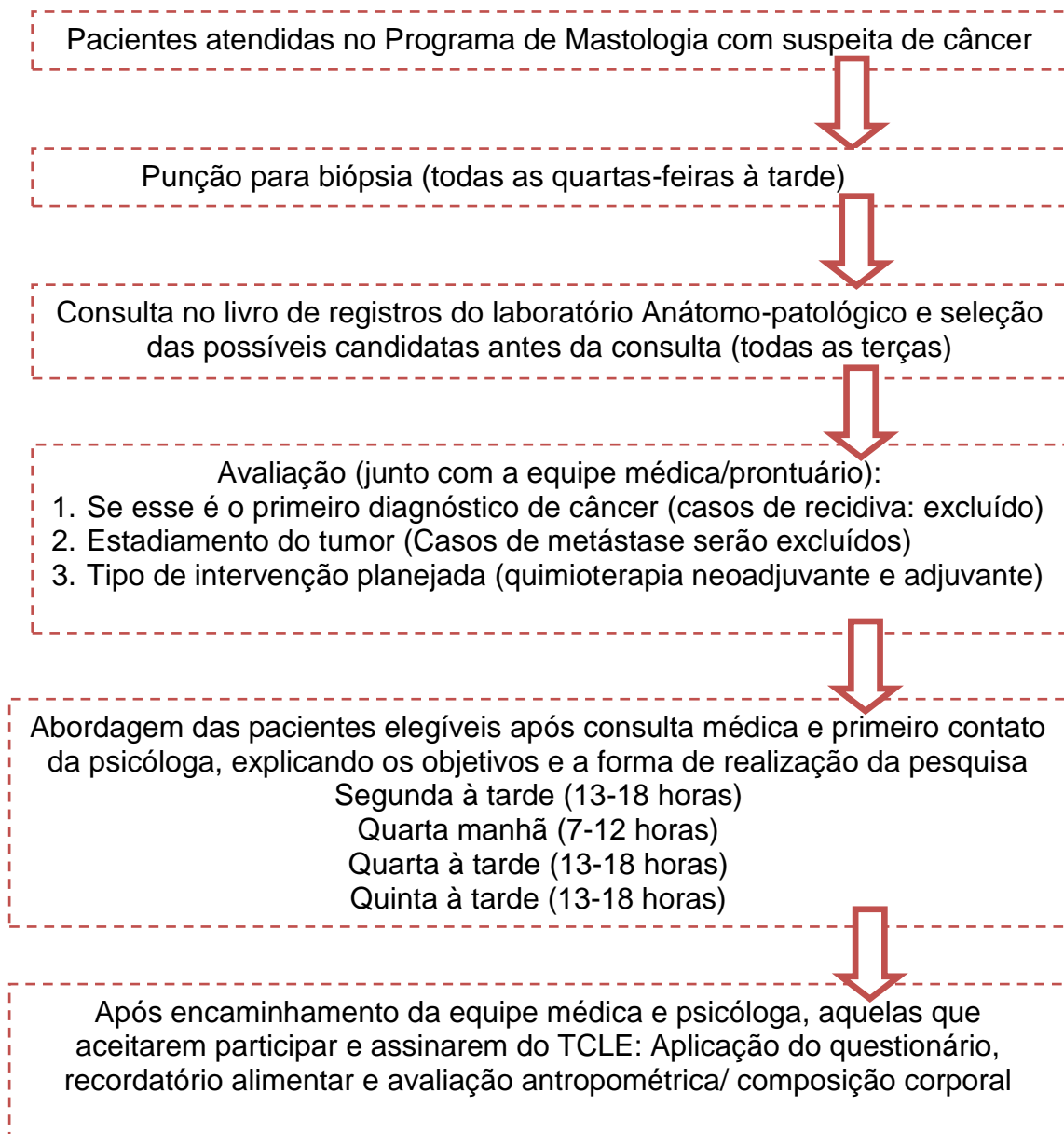


Figura 1. Fluxograma de triagem das pacientes “casos”. Goiânia, 2014-2016.

Já o grupo controle, foi recrutado a partir das mulheres atendidas em outros ambulatorios do HC-UFG, que não o de mastologia; profissionais e estudantes do local e dos diferentes cursos da UFG; idosas da Universidade Aberta da Terceira Idade da Universidade Estadual de Goiás (UNATI-UEG); idosas do Centro de Referência em Atenção à Saúde da Pessoa Idosa (CRASPI) de Goiânia, dentre outros espaços institucionais ou não, sempre se atentando aos critérios de inclusão e exclusão da amostra.

Aquelas que preenchiam os critérios de inclusão do estudo e concordavam em participar, mediante assinatura de um consentimento escrito, eram agendadas, com posterior ressarcimento dos gastos com transporte, além da oferta do desjejum, após a realização do exame de sangue e bioimpedância.

4.5 VARIÁVEIS DE INTERESSE PARA O ESTUDO

4.5.1 Variáveis sociodemográficas

- ✓ Cor da pele ou raça: declarada pela voluntária, com as seguintes opções de resposta: branca, preta; amarela; parda ou indígena (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2010);
- ✓ Idade: em anos completos, calculada a partir da data de nascimento até a data da entrevista (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2010);
- ✓ Estado Civil atual: de acordo com descrição realizada pelo Ministério da Saúde (2005), que indica que: a) casada/união Consensual: quando a pessoa vive conjugalmente com outra pessoa (homem ou mulher), com quem é casado (a) no civil ou religioso, somente no civil ou somente no religioso; ou quando a pessoa vive em companhia de cônjuge com quem não casou no civil ou religioso; b) divorciada/desquitada/separada: quando a pessoa tiver o estado conjugal de divorciado(a), desquitado(a) ou separado(a), homologado por decisão judicial ou não; c) solteira: quando a pessoa declarou que não vive em companhia de cônjuge, companheiro(a) ou parceiro(a); d) viúva: para a pessoa cujo cônjuge faleceu (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). Posteriormente, para análise estatística, foi categorizada em “com companheiro” e “sem companheiro”.
- ✓ Naturalidade: Investigou-se a naturalidade em relação ao município e à Unidade da Federação (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2009).
- ✓ Anos de estudo: obtido registrando-se em números sequenciais (1) para o primeiro ano do ensino fundamental até (12) para o último ano do ensino médio. Para as análises estatística categorizou em menos que oito anos de estudo e maior

ou igual a oito anos (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2009).

4.5.2 Status menopausal

Ambos os grupos, foram separados conforme estado menopausal em pré-menopausa quando a mulher referia manutenção da menstruação ou ausência da menstruação por período inferior a 12 meses. As mulheres incluídas na sub-amostra pós-menopausa referiam amenorreia prévia por período mínimo de 12 meses independente da idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

4.5.3 Avaliação antropométrica e de composição corporal

4.5.3.1 Avaliação antropométrica

✓ Peso atual (kg): peso obtido mediante pesagem em balança eletrônica, da marca Tanita®, portátil, com capacidade de 150 kg, graduação de peso 0,1 kg (100g), instalada em superfície plana, firme e lisa e afastada da parede. Sempre realizada na mesma balança (do Laboratório de Investigação Nutricional e Esportiva-LABINCE/UFG), estando a entrevistada em pé, no centro da plataforma da balança, com os pés paralelos, os braços estendidos ao longo do corpo, a cabeça ereta, olhando para frente (GIBSON, 2005; LOHMAN et al., 1988).

✓ Altura (m): medida com uma fita métrica com extensão de 200 cm e precisão de 1,0 mm, afixada a uma parede sem rodapé, para garantir superfície lisa para efetuar a medida. Com a ajuda de um fio de prumo realizou-se a conferência do posicionamento da fita. A entrevistada era posicionada próxima à fita métrica garantindo que a cabeça, ombros, quadril e panturrilha estivessem rentes à parede, descalças e com o peso igualmente distribuído entre os pés, mantendo pernas e costas eretas, braços ao longo do corpo, calcanhares juntos, cabeça tocando o esquadro de madeira, formando um ângulo de 90° grau entre a fita e o esquadro. A cabeça fica ereta, com os olhos fixos para frente ou no plano horizontal de *Frankfort*. Além disso, qualquer adorno utilizado nos cabelos da paciente foi retirado e solicitado que esta inspirasse profundamente e prendesse a respiração por alguns segundos, e nesse momento coletou-se a altura em metros (GIBSON, 2005; LOHMAN et al., 1988).

✓ Índice de Massa Corporal (IMC): também conhecido como índice de Quetelet, utilizado para classificar o estado nutricional, a partir da fórmula peso (kg) /altura (m)², que resulta em um valor expresso em kg/m², sendo os parâmetros utilizados para avaliação apresentado nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1. Índice de Massa Corporal (IMC) para maiores de 18 anos

Estado Nutricional	IMC (kg/m²)
Magreza grau III	< 16,0
Magreza grau II	16,0 - 16,99
Magreza grau I	17,0 - 18,49
Normal (Eutrófico)	18,5 - 24,99
Sobrepeso	25,0 - 29,99
Obesidade I	30,0 - 34,99
Obesidade II	35,0 - 39,99
Obesidade III	≥ 40,0

Fonte: WHO, 1997.

Quadro 2. Índice de Massa Corporal (IMC) para idosos (a partir de 60 anos)

Estado Nutricional	IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 22,0
Eutrofia	22,0-27,0
Excesso de peso	> 27,0

Fonte: LIPSCHITZ ,1994.

✓ Circunferência da Cintura (cm): com a entrevistada em pé, ereta, com o abdome relaxado, com os braços soltos ao longo do corpo e preferencialmente sem roupas na região a ser medida. Realizada com fita métrica inextensível, ao final de uma expiração normal, circulando o ponto médio entre a porção inferior da última costela e a crista ilíaca (GIBSON, 2005; LOHMAN et al., 1988). A medida possibilitou a classificação de risco de complicações metabólicas associado com obesidade, mulheres com até 80 cm apresentam um risco de complicações metabólicas normal, > 80 cm e < 88 cm risco aumentado de complicações metabólicas e > 88 cm risco muito aumentado (WHO, 1997).

✓ Razão Cintura Estatura (RCEST): obtida pelo quociente entre a circunferência da cintura (cm) e a estatura/altura (cm) (ASHWELL; HSIEH, 2005).

✓ Índice de Conicidade (IC): obtido pela formula (VALDEZ et al., 1993):

$$IC: \text{Circunferência da Cintura (m)} / [0,109 \times \sqrt{\text{peso(kg)}/\text{altura(m)}}]$$

4.5.3.2 Composição corporal

Para a determinação da composição corporal da população estudada foi utilizado o DXA equipamento modelo DPX NT GE®, disponível no Laboratório de Investigação em Nutrição Clínica e Esportiva (LABINCE) da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás (FANUT/UFG). Para a avaliação, foram adotados procedimentos padrões para o posicionamento em decúbito dorsal das voluntárias durante a realização do exame, com roupas leves, sem objetos de metal ou sapatos (ISCD, 2007). Além disso, as pacientes foram orientadas que no dia da análise não poderiam receber contraste ou realizar procedimento radioativo.

Ao final da avaliação foram coletados os valores em kg e porcentagem da massa livre de gordura (massa magra), gordura corpórea total, gordura ginoide e androide, bem como a razão gordura androide/ginoide. Para a determinação do estado nutricional das pacientes de acordo com o percentual de gordura corporal foi adotado a classificação segundo Gallagher et al. (2000) (Quadro 3).

Quadro 3. Critério para classificação de mulheres, segundo o percentual de gordura corporal e faixa etária

Faixa etária (anos)	SOBREPESO (% de gordura corporal)	OBESIDADE (% de gordura corporal)
20-39	33 a 38,9	≥ 39,0
40-59	34 a 39,9	≥ 40,0
≥60	36 a 41,9	≥ 42,0

Fonte: Gallagher et al., 2000

4.5.4 Perfil glicêmico, resistência à insulina e perfil lipídico

Para definição das variáveis perfil glicêmico, resistência à insulina e perfil lipídico foram coletadas amostras de sangue de veia periférica após jejum de 12 horas, ausência de esforço físico vigoroso (24 horas precedentes ao exame) e consumo de bebida alcoólica (72 horas precedentes ao exame). As amostras eram coletadas no período matutino, no Centro de Análises Clínicas "Rômulo Rocha" da Faculdade de Farmácia/UFG.

Após a coleta realizou-se separação do plasma foi em centrífuga a 3000 rpm por 10 minutos (COMBATE®, C.E.L.M). As concentrações de colesterol total, HDL-

colesterol, TG e glicemia de jejum foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico por meio do analisador automático System VitrosChemistry 950 Xrl (Johnson e Johnson). A concentração de LDL foi calculada segundo a fórmula de *Friedewald*, para valores de TG até 400mg/dL, onde $LDL = CT - HDL - TG/5$ (FRIEDEWALD; LEVY; FREDERICKSON, 1972). A determinação de hemoglobina glicada foi realizada por método turbidimétrico em equipamento automatizado A-25 Biosystems®. A insulina foi analisada pela metodologia ELISA. A partir da insulinemia e glicemia, ambas de jejum, calculou-se o índice de HOMA-IR com a finalidade de determinar a resistência à insulina, pela fórmula: $Glicemia\ jejum \times 0,0555 \times Insulina\ jejum / 22,5$ (LEVY; MATTHEWS; HERMANS, 1998).

Os valores referenciais para o perfil lipídico, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e HOMA-IR estão descritos na Tabela 1.

✓ Índice de Adiposidade Visceral/"Visceral Adiposity Index" (VAI) foi obtido pela fórmula: $CC / (39,68 + 1,88 \times IMC) \times (TG / 0,81) \times (1,52 / HDL)$. Onde CC= circunferência da cintura em centímetros; IMC= Índice de Massa corpórea em Kg/m²; TG= Triglicerídeos em mmol/L; HDL= Hdl-colesterol mmol/L. Seu calculo foi realizado a fim de avaliar indiretamente a gordura visceral (AMATO et al., 2010).

✓ Produto da Acumulação Lipídica/ "Lipid Accumulation Product" (LAP) calculado pela fórmula: $LAP = (CC [cm] - 58) \times (TG [mmol/L])$, para mulheres. Onde CC= Circunferência da Cintura e TG: Triglicerídeos (KAHN, 2005).

4.5.5 Prática de atividade física

Utilizou-se a versão resumida do *Questionário Internacional de Atividade Física* (IPAQ) (ANEXO A) para estimar a prática de atividade física na amostra estudada. Consideraram-se os gastos oriundos das atividades de lazer, de esportes, no trabalho e como meio de transporte, quando praticada por no mínimo 10 minutos seguidos/dia (HASKELL et al., 2007; WHO, 2010). As quais foram classificadas em três categorias conforme a intensidade e o esforço exigido (IPAQ, 2005) (Quadro 4).

A partir do tempo médio e dias da semana que cada participante referiu para cada uma das atividades (caminhada-leve, moderada e vigorosa) calculou-se o Equivalente Metabólico (MET) o qual é um sistema de classificação de atividade física que contabiliza a intensidade da atividade física (AINSWORTH, et al., 2000), resultando em um escore em MET-minutos. Para se chegar o valor de escore em

MET-minuto, basta multiplicar o MET score atribuído a cada categoria de atividade física pelos dias da semana e minutos praticados (Quadro 5).

Tabela 1. Valores referenciais do perfil lipídico, glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e HOMA-IR

Parâmetros	Valores	Categoria
Perfil Lipídico¹		
Colesterol Total (mg/dL)	< 200	Desejável
	≥ 200	Aumentado
HDL-Colesterol (mg/dL)	≥ 50	Desejável
	< 50	Baixo
Triglicerídeos (mg/dL)	<150	Desejável
LDL-colesterol (mg/dL)	≥150	Aumentado
	< 130	Desejável
	≥130	Aumentado
Glicemia e Hemoglobina Glicada²		
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	Normal
	> 100 a < 126	Tolerância à glicose Diminuída
HbA1c (%)	Entre 5,7% e 6,4%	Elevado risco para desenvolver Diabetes Mellitus
	> 6,5% †	Diabetes Mellitus
Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR)³		
Homa-IR	≤ 2,7	Normal
	> 2,7	Resistência à insulina

HbA1c: Hemoglobina Glicada.

¹Fonte: V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2013 (SBC, 2013).

²Fonte: Adaptado de Standards of Medical Care in Diabetes-2014 (ADA, 2014).

³Fonte: (CAN et al., 2013); (GALL et al., 2010).

† Confirmada com outra coleta, dispensável no caso de sintomas ou glicemia > 200mg/dL.

Quadro 4. Classificação da prática de atividade física leve, moderada e intensa conforme IPAQ, 2005.

<u>Leve</u>	O esforço físico exigido é mínimo e mal chega a alterar a frequência cardíaca e não atinge nenhum dos critérios das categorias moderada ou intensa
<u>Moderada</u>	Precisa de algum esforço físico, acelera um pouco mais a frequência cardíaca e que atinge um dos critérios abaixo: * Três ou mais dias de atividades intensas pelo menos 20 minutos por dia ou * Cinco ou mais dias de atividades moderadas e/ou caminhar pelo menos 30 minutos/dia * Cinco ou mais dias de alguma combinação entre caminhada, atividades de intensidade moderada ou intensa atingindo um mínimo 600 de Equivalentes Metabólicos (MET)-minutos/semana
<u>Intensa</u>	Precisa de um grande esforço físico e aumenta demasiadamente a frequência cardíaca e atinge pelo menos um dos critérios abaixo: * Atividades de intensidade vigorosa pelo menos três dias da semana, atingindo um mínimo de 1500 MET-minutos/semana ou * Sete ou mais dias de alguma combinação entre caminhada, atividades moderadas ou vigorosas atingindo um mínimo de 3000 MET-minutos/semana.

Fonte: IPAQ, 2005

Quadro 5. Equivalente metabólico (METS) atribuído à categoria de atividade física caminhada, moderada e vigorosa conforme IPAQ, 2005.

Caminhada (atividade leve)	3,3 METs
Moderada	4,0 METs
Vigorosa	8,0 METs

Fonte: AINSWORTH et al., 2000; IPAQ, 2005

Posteriormente as mulheres da amostra foram classificadas conforme o cálculo de MET/minutos/semana em *fisicamente inativas* para as que alcançaram menos que 600 de Equivalentes Metabólicos (MET)-minutos/semana e *fisicamente ativas* para aquelas que atingiram no mínimo 600 MET/minutos/semana (CZERNIAK; DEMUTH; SKRZYPCZAK, 2014; IPAQ, 2005).

4.6 BANCO E ANÁLISE DE DADOS

A construção do banco de dados com as variáveis de interesse para o estudo proposto foi realizada no programa Epi-Info™ 2014 (Versão 7.1.5), em dupla entrada a fim de reduzir a probabilidade de erros na digitação dos dados coletados. A análise

dos dados foi realizada no programa software Stata for Windows (versão 12.0), considerando como variável desfecho o diagnóstico de câncer de mama.

Utilizou-se o teste “*Kolmogorov-Smirnov*” para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas, considerando-se distribuição normal quando o $p > 0,05$. Para comparar as variáveis contínuas entre os grupos (casos e controles) aplicou-se o teste *T-student* para amostras independentes (distribuição paramétrica) ou o teste de *U- Mann Whitney* (distribuição não paramétrica). Já para as variáveis categóricas utilizou-se o *qui-quadrado de Pearson*.

Realizou-se análise de regressão logística para obter-se o *Odds Ratio* (OR) bruto e Intervalo de Confiança de 95,0%. (IC95%). Foram consideradas associadas ao desfecho câncer de mama as variáveis cujo nível de significância foi menor a 0,05 ($\alpha < 5\%$) (ROSNER, 2011b).

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto matriz, o qual o presente trabalho integra, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) pelo parecer número 751.387, do dia 14 de agosto de 2014 (ANEXO A) e atende as normas da Resolução 466/2012 (BRASIL, 2012).

As pacientes que apresentaram os critérios de inclusão na amostra foram informadas previamente dos objetivos da pesquisa, seus potenciais benefícios e riscos, quanto à confiabilidade e a privacidade dos procedimentos, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico/financeiros, lhes sendo facultado o direito de aceitar ou recusar-se a participar do estudo (BRASIL, 2012). Todas as participantes que aceitaram fazer parte do estudo assinaram o TCLE (Apêndice C).

REFERÊNCIAS

ABDELSALAM, K. E.; HASSAN, I. K.; SADIG, I. A. The role of developing breast cancer in alteration of serum lipid profile. **Journal of Research in Medical Sciences**, Mumbai, v.17, n.6, p.562-565, 2012.

ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 37, n.S1, p.S14-S77, 2014.

AINSWORTH, B. E.; KASKELL, W. L.; WHITT, M. C.; IRWIN, M. L.; SWARTZ, A. M.; SRATH, S. J. Compendium of physical activities: up date of activity codes and MET. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v. 32, p. S498–S504, 2000.

ALEGRE, M. M.; KNOWLES, M. H.; ROBISON, R.A.; O'NEILL, K. L. Mechanics behind Breast Cancer Prevention- Focus on Obesity, Exercise and Dietary Fat. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 14, n. 4, p. 2207 – 2212, 2013.

ALEXAKI, V. I.; G. NOTAS, V.; PELEKANOU, M.; KAMPA, M.; VALKANOU, P.;THEODOROPOULOS, E. N.; STATHOPOULOS, A.; TSAPIS, E.; CASTANAS. Adipocytes as immune cells: differential expression of TWEAK, BAFF, and APRIL and their receptors (Fn14, BAFF-R, TACI, and BCMA) at different stages of normal and pathological adipose tissue development. **Journal of Immunology**, Baltimore, v.183, n. 9, p. 5948–5956, 2009.

ALIBEGOVIĆ, A. C.; HOBJERRE, L.; SONNE, M. P.; HALL, G. V.; STALLKNEECHT, B.; DELA F.; VAAG, A. Impacto f 9 Days of Bed Rest on Hepatic and Peripheral Insulin Action, Insulin Secretion, and Whole- Body Lipolysis in Healthy Young Male Offspring of Patients With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, Indianapolis, v. 58, p. 2749-2756, n.12, 2009.

ALIKHANI, N.; FERGUSON, R. D.; NOVOSYADLYY, R.; GALLAGHER, E. J.; SCHEINMAN, E. J.; YAKAR, S.; LEROITH, D. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model. **Oncogene**, Basingstoke, v. 32, n. 8, p. 961-967, 2013.

ALLAVENA P.; SICA A.; SOLINAS G.; PORTA C.; MANTOVANI A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Boca Raton, v.66, n.1, p. 1–9, 2008.

AMADOU, A.; HAINAUT, P.; ROMIEU, I. Role of Obesity in the Risk of Breast Cancer: Lessons from Anthropometry. **Journal of Oncology**, New York, v. 2013, n. 2, p. 1-19, 2013.

AMATO, M. C.; GIORDANO, C.; GALIA, M.; CRISCIMANNA, A.; VITABILE, S.; MIDIRI, M. et al. Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function

associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**, Indianapolis, v.33, n.4, p.920-922, 2010.

ANJOS, J. C.; ALAYALA, A.; HOFELMANN, D. A. Fatores associados ao câncer de mama em mulheres de uma cidade do Sul do Brasil: estudo caso-controle. **Cadernos de Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 3, p. 341-350, 2012.

ANTALIS, C. J.; ARNOLD, T.; RASOOL, T.; LEE, B.; BUHMAN, K. K.; SIDDIQUI, R. A. High ACAT1 expression in estrogen receptor negative basal-like breast cancer cells is associated with LDL-induced proliferation. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v.122, n.3, p.661–670, 2010.

ANTALIS, C. J.; UCHIDA, A.; BUHMAN, K. K.; SIDDIQUI, R. A. Migration of MDA-MB-231 breast cancer cells depends on the availability of exogenous lipids and cholesterol esterification. **Clinical and Experimental Metastasis**, London, v.28, n.8, p.733–741, 2011.

ARAUJO, J. D. Polarização epidemiológica no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.21, n.4, p.533-538, 2012.

ASHWELL, M.; HSIEH, S. D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, Basingstoke, v. 56, n.5, p. 303-307, 2005.

BERNSTEIN, L.; PATEL, A.V.; URSIN, G. et al. Lifetime recreational exercise activity and breast cancer risk among black women and white women. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 97, n.22, p. 1671-1679, 2005.

BLUHER, M.; BULLEN, J. W. J.; LEE et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 91, n. 6, p. 2310–2316, 2006.

BOBBERT, T.; WEGEWITZ, U.; BRECHTEL et al. Adiponectin oligomers in human serum during acute and chronic exercise: relation to lipid metabolism and insulin sensitivity. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 28, n.01, p. 1–8, 2007.

BONEN, A.; BELCASTRO, A. N.; LING, W. Y.; SIMPSON, A. A.; Profiles of selected hormones during menstrual cycles of teenage athletes. **Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology**, Bethesda, v. 50, n. 3, p. 545-551, 1981.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012**. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2012.

BUYSSCHAERT, M. SADIKOT, S. Diabetes and cancer: 2013 synopsis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, Bruxelles, v. 7, p. 247-250, 2013.

CALLE, E.E.; KAAKS, R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. **Nature Reviews Cancer**, London, v.4, n.8, p.579–591, 2004.

CAMPBELL, K. L.; WESTERLIND, K. C.; HARBER, V. J.; BELL, G. J.; MACKEY, J. R.; COURNEYA, K. S. Effects of aerobic exercise training on estrogen metabolism in premenopausal women: a randomized controlled trial. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 16, p. 731 – 773, 2007.

CAN, A.; ALACACIOGLU, A.; KUCUKZEYBEK, Y.; ERTEN, C.; COKMERT, S.; DEMIR, L. et al. The relationship of insulin resistance and metabolic syndrome with known breast cancer prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients. **Journal of Buon**, Atenas, v. 18, n. 4, p. 845-850, 2013.

CAPASSO, I.; ESPOSITO, E.; PENTIMALLI, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. **Cancer Biology and Therapy**, v. 10, n.12, p. 1240-1243, 2010.

CHANG, S. J.; HOU, M. F.; TSAI, S. M.; WU, S. H.; HOU, L. A; MA, H.; SHANN, T. Y.; WU, S. H.; TSAI, L. Y. The association between lipid profiles and breast cancer among Taiwanese women. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Berlin, v.45, n.9, p.1219-1223, 2007.

CHLEBOWSKI, R. T. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. **The Breast**, Tokyo, v.22, n. S2, p. S30 – S37, 2013.

COLDITZ, A. M. D.; BOHLKE, K. Priorities for the Primary Prevention of Breast Cancer. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 64, n.3, p. 186- 194, 2014.

CORNIER, M. A.; CHAIR, M. D.; DESPRÉS, J. P. et al. Assessing Adiposity: A Scientific Statement From the American Heart. **Journal of The American Heart Association**, v.1, n. 18, p. 1996-2019, 2011.

COSTA, E. C.; SOARES, E. M. M.; LEMOS, T. M. A. M.; MARANHÃO, T. M. O.; AZEVEDO, G. D. Índices de Obesidade Central e Fatores de Risco Cardiovascular na Síndrome dos Ovários Policísticos. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, São Paulo, p. 1-6, 2009.

COSTA, E. C.; SÁ, J. C. F.; SOARES, E. M. M.; LEMOS, T. M. A. M.; MARANHÃO, T. M. O.; AZEVEDO, G. D. Anthropometric indices of central obesity how discriminators of syndrome in Brazilian Women with polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**, Carnforth, v. 28, n.1, p. 12-15, 2012.

COSTA-OSÓRIO, F.; ROCHA, G. Z.; DIAS, M. M.; CARVALHEIRA, J. B. C. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer.

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 213-226, 2009.

COUGHLIN SS, CALLE EE, TERAS LR, PETRELLI J, THUN MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. **American Journal of Epidemiology**, Oxford, v.159, n.12, p.1160–1167, 2004.

CZERNIAK, U.; DEMUTH, A.; SKRZYPCZACH, M. Associations of physical activity and inactivity with body tissue composition among healthy Polish women and women after mastectomy. **Journal of Comparative Human Biology**, Amsterdam, v. 65, n. 5, p. 423-431, 2014.

DANILO, C.; GUTIERREZ-PAJARES, J. L.; MAINIERI, M. A.; MERCIER, I.; LISANTI, M. P.; FRANK, P. G. Scavenger receptor class B type I regulates cellular cholesterol metabolism and cell signaling associated with breast cancer development. **Breast Cancer Research**, London, v.15, n.5, p.1-13, 2013.

DAVIES, N. J.; BATEHUP, L.; THOMAS, R. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. **British Journal of Cancer**, London, v. 105, n. S-1, p. S52- S73, 2011.

DENARDO, D. G.; COUSSENS, L. M. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. **Breast Cancer Research**, London, v. 9, n. 4, p. 212-222, 2007.

DORGAN, J. F.; KLIFA, C.; SHEPHERD, J. A.; EGGLESTON, B. L.; KWITEROVICH-JÚNIOR, P. O.; HIMES, J. H. et al. Height, adiposity and body fat distribution and breast density in young women. **Breast Cancer Research**, London, v.14, n.107, p. 1-12, 2012.

EICHHOLZER, M.; SCHMID, S. M.;BOVEY, F.; JORDAN, P.; ROHRMANN, S.; HUANG, J.; ROCHLITZ, C.; GUTH, U. Impact of overweight and obesity on postmenopausal breast cancer: analysis of 20-year data from Switzerland. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, Muchen, v.285, p.797–803, 2012.

EZEUKWU, O. A.; AGWUBIKE, E. O. Anthropometric measures of adiposity as correlates of atherogenic index of plasm in non-obese sedentary Nigerian males. **Libyan Journal of Medicine**, v.9, p.1-5, 2014.

FAGHERAZZI, G.; FABRE, A.; BOUTRON-RUAULT, M. C.; CLAVEL-CHAPELON, F. Serum cholesterol level, use of a cholesterol-lowering drug, and breast cancer: results from the prospective E3N cohort. **European Journal of Cancer Prevention**, Oxford, v.19, n.2, p.120-125, 2010.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; ERVIK, M.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D. M.; FORMAN, D.; BRAY, F. GLOBOCAN 2012: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, New York, .v. 136, n.5, p.e359-e386, 2015.

FORMICA, V.; TESAURO, M.; CARDILLO, C.; ROSELLI, M. Insulinemia and the risk of breast cancer and its relapse. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, São Francisco, v. 14 p.1073–1080, 2012.

FORNEY, J.P.; MILEWICH, L.; CHEN, G.T. et al. Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 53, n.1, p.192–9, 1981.

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.

FREITAS-JÚNIOR, R.; PEIXOTO, E. M. L.; SANTOS, D. L.; CAMPOS, A. C. C.; MELO, A. F. B.; RAHAL, R. M. S. **Programa de Mastologia: um desafio de mudança no Ensino Superior**. Revista da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, v.7, n.2, 2005.

FRIEDENREICH, C. M.; CUST, A. E. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. **British Journal of Sports Medicine**, Loughborough, v. 42,p. 636–647, 2008.

FRIEDENREICH, C. M.; WOOLCOTT, C. G.; McTIERNAN et al. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long physical activity intervention among postmenopausal women. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 28, n. 9, p. 1458 – 1466, 2010.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDERICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, New York, v.18, p.499-502, 1972.

GALLAGHER, D.; HEYMSFIELD, S. B.; HEO, M.; JEBB, A. S.; MURGATROYD, P.R.; SAKAMOTO, Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.72, p.694-701, 2000.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. **Diabetes Care**, Indianapolis, v.36, n. S2, p.233-239, 2013.

GALL, W. E.; BEEBE, K.; LAWTON, K. A.; ADAM, K. P.; MITCHELL, M. W.; NAKHLE, P. J; et al. A-Hydroxybutyrate Is an Early Biomarker of Insulin Resistance and Glucose Intolerance in a Nondiabetic Population. **Plos One**, São Francisco, v.5 n.5, p.1-11, 2010.

GIBSON, R. S. **Principles of nutritional assessment**. Oxford: 2.ed. University Press, 2005. 908 p.

GIOVANNUCCI, E.; HARLAN, D. M.; ARCHER, M. C.; BERGENSTAL, R. M.; GAPSTUR, S. M.; HABEL, L. A.; POLLAK, M.; REGENSTEINER, J. G.; YEE, D. Diabetes and cancer: a consensus report. **Diabetes Care**, Indianapolis, v.33, n.7, p. 1674-1685, 2010.

GOODWIN, P. J.; PRITCHARD, K. L.; ENNIS, M.; CLEMONS, M.; GRAHAM, M.; FANTUS, I. G. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, Dallas, v. 8, n. 6, p. 501-505, 2008.

GUNTER, M. J.; XLE, X.; XUA et al. Breast Cancer Risk in Metabolically Healthy but Overweight Postmenopausal Women. **Cancer Research**, Baltimore, v.1, n.75, p. 270-274, 2015.

GUPTA, R. K.; PATEL, A. K.; KUMARI, R.; CHUGH, S.; SHRIVASTAV, C.; MEHRA, S.; SHARMA, A. N. Interactions between oxidative stress, lipid profile and antioxidants in breast cancer: a case control study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v.13, n.12, p.6295-6298, 2012.

HA, M.; SUNG, J.; SONG, Y. M. Serum total cholesterol and the risk of breast cancer in postmenopausal Korean women. **Cancer Causes Control**, Oxford, v.20, n.7, p.1055-1060, 2009.

HABICHT, J. P. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. **Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana**, Washington, v. 76, p.375-384, 1974.

HAIR, B. Y.; XU, Z.; KIRK, E. L.; HARLID, S.; SANDHU, R.; ROBINSON, W.R.; WU, M. C.; OLSHAN, A. F.; CONWAY, K.; TAYLOR, J. A.; TROESTER M. A. Body mass index associated with genome-wide methylation in breast tissue. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 151, n. 2, p. 453-463, 2015.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell**, Oxford, v. 144, n.5, p. 646-674, 2011.

HARVIE, M.; HOWELL, A.; EVANS, D. G. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence? **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, Estados Unidos, v. 35, p. 66-73, 2015.

HASEEN, S. D.; KHANAM, A.; NAHEED, S.; SULTAN, N.; IDREES, F.; AKHTAR, N.; IMTIAZ, F. Elevated Fasting Blood Glucose is Associated With Increased Risk of Breast Cancer: Outcome of case-control Study Conducted in Karachi, Pakistan. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v.16, n.2, p.675-677, 2015.

HASKELL, W. L.; LEE, I. M.; PATE, R. R.; POWELL, K. E.; BLAIR, S. N.; FRANKLIN, B. A.; MACERA, C. A.; HEATH, G. W.; THOMPSON, P. D.; BAUMAN, A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Madison, v. 39, n. 8, p. 1423-1434, 2007.

HEE, S. K. Leptin and Leptin Receptor Expression in Breast Cancer. **Cancer Treatment and Research**, New York, v.41, n.3, p. 155-163, 2009.

HERNANDEZ, A. V.; GUARNIZO, M.; MIRANDA, Y et al. Association between Insulin Resistance and Breast Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Plos One**, São Francisco, v. 9, n. 6, p. 1-10, 2014.

HOME, P. Insulin therapy and cancer. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 36, n.S2, p. S240–S244, 2013.

IARC. AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx> Acesso em: 14 jan 2016.

IBRAHIM, E. M.; AL-HOMAIDH, A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: a meta-analysis of published studies. **Medical Oncology**, Houndmills, v.28, n. 3, p. 753-765, 2011.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. **Como é o processo de carcinogênese**. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319. Acesso em: 06 jan 2016.

IPAQ. **Guidelines for the data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire-** Revised November 2005. Sweden: IPAQ; 2005.

ISCD. International Society for Clinical Densitometry. **Official Positions Combined Adult and Pediatric 2007**. 17 p. 2007.

JAMES, F. R.; WOOTTON, A. J.; WISEMAN, M.; COPSON, E. R.; CUTRESS, R. I. Obesity in breast cancer- What is the risk factor? **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 51, n. 6, p. 705-720, 2015.

KAHN,H. S. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. **BMC cardiovascular Disorders**, London, v. 5, n. 26, p.1-10, 2005.

KEY, T. J.; APPLEBY, P. N.; REEVES, G. K. et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. **Journal of the National Cancer Institute**, Cary, v. 95, n. 16, p. 1218–1226, 2003.

KIM, I. C.; LEE, J. H.; BANG, G.; CHOI, S. H.; KIM, Y. H.; KIM, Y. H.; KIM, H. K., RO, J. Lipid profiles for HER2-positive breast cancer. **Anticancer Research**, Athens, v. 33, n.6, p.2467-2472, 2013.

KIM, K. S.; OWEN, W. L.; WILLIAMS, D.; ADAMS-CAMPBELL, L. L. A comparison between BMI and Conicity Index on Predicting Coronary Heart Disease: The Framingham Heart Study. **Annals of Epidemiology**, New York, v.10, n.7, p. 424-431, 2000.

KONING, L.; MERCHANT, A. T.; POGUE, J.; ANAND, S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. **European Heart Journal**, London, v. 28, n. 7, p. 850-856, 2007.

KUMAR, V.; SINGH, A.; SIDHU, D. D.; PANAG, K. M. D. S. A Comparative Study to Evaluate the Role of Serum Lipid Levels in etiology of Carcinoma Breast. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, Delhi, v. 9, n. 2, p.1-3, 2015.

Lawrence et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention. **Cancer Journal for Clinicians**, New York, v.62, n.1, p.30-67, 2012.

LEE, I. M.; SHIROMA, E. J.; LOBELO, F.; PUSKA, P.; BLAIR, S. N.; KATZMARZYK, P. T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **Lancet**, London, v. 380, n.9838, p. 219-229, 2012.

LE, T.N.; NESTLER, J.E.; STRAUSS, J.F.; WICKHAM, E.P. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v.23, n.1, p. 32-40, 2012.

LEVY, J.; MATTHEWS, D. R.; HERMANS, M. P. Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. **Diabetes Care**, Indianapolis, v.21, p.2191-2192, 1998.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, Philadelphia, v. 21, n.1, p.55-67, 1994.

LIU, L.; SHI, Y.; LI, T.; QIN, Q.; YIN, J.; PANG, S.; NIE, S.; WEI, S. Leisure time physical activity and cancer risk: evaluation of the WHO's recommendation based on 126 high-quality epidemiological studies. **British Journal of Sports Medicine**, Loughborough, v.10, p. 1-9, 2015.

LLAVERIAS, G.; DANILO, C.; MERCIER, I.; DAUMER, K.; CAPOZZA, F.; WILLIAMS, T. M.; SOTGIA, F.; LISANTI, P. M.; FRANK, P. G. Role of Cholesterol in the Development and Progression of Breast Cancer. **American Journal of Pathology**, New York, v. 178, n.1, p. 402-412, 2011.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Abridged Edition. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988. 89 p.

LORINCZ, A. M.; SUKUMAR, S. Molecular links between obesity and breast cancer. **Endocrine-Related Cancer**, Woodlands, v. 13, p. 279–292, 2006.

LU, L. J.; GAN, L.; HU, J. B.; RAN, L.; CHENG, Q. F.; WANG, R. J.; JIN, L. B.; REN, G. S.; LI, H. Y.; WU, K. N.; KONG, L. Q. On the Status of B-cell dysfunction and insulin resistance of breast cancer patient without history of diabetes after systemic treatment. **Medical Oncology**, Houndmills, v.31, n.956, p. 1-5, 2014.

LUKASKI, H. C. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 46, n.4, p. 537-556, 1987.

LYNCH, B. M.; NEILSON, H. K.; FRIEDENREICH, C. M. Physical activity and breast cancer prevention. **Recent Results in Cancer Research**, Berlin, v. 186, p. 13-42, 2011.

MAGNÉ, N.; MELIS, A.; CHARGARI, C.; CASTADOT, P.; GUICHARD, J. B.; BARANI, D.; NOURISSAT, A.; LARGILLIER, R.; JACQUIN, J. P.; CHAUVIN, F.; MERROUCHE Y. Recommendations for a lifestyle which could prevent breast cancer and its relapse: Physical activity and dietetic aspects. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Boca Raton, v. 80, n.3, p. 450–459, 2011.

MARTÍNEZ-SALINAS, A. M.; FLORES-CORTÉS, L. I.; CHAVARRÍA-CARDONA, J. M.; HERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, B.; ABUDINS, A.; VÁSQUEZ-LARA, J.; GONZÁLEZ-GUAJARDO, E. E. Prediabetes, Diabetes, and Risk of Breast Cancer: A case-control study. **Archives of Medical Research**, México, v. 45, p. 432-438, 2014.

MARTIN, J. L.; MELNICHOUK, O.; HUSZTI, E.; CONNELLY, P. W.; GREENBERG, C. V.; MINKIN, S.; BOYD, N. F. Serum Lipids, Lipoproteins, and risk of breast cancer: A Nested Case-Control Study Using Multiple Time Points. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v. 107, n. 5, p. 1-9, 2015.

MARTINS, K. A.; FREITAS-JÚNIOR, R; MONEGO, E. T.; PAULINELLI, R. R. Antropometria e perfil lipídico em mulheres com câncer de mama: um estudo caso-controle. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v.39 n. 5, p. 358-363, 2012.

MAVADDAT, N. et al. Familial relative risk for breast cancer by pathological subtype: a population-based cohort study. **Breast Cancer Research**, London, v.12, p.R-10, 2010.

MCTIERNAN, A. Mechanisms linking physical activity with cancer. **Nature Reviews Cancer**, London, v.8, p. 205–211, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Brasil. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). **As mulheres e o Câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014a. 49p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer (CONPREV). **Estimativas 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014b. 126p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer (CONPREV). **Estimativas 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2016, 51p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). **Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: MANUAL DO ENTREVISTADOR**. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 114p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Brasil. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de ações Programáticas Estratégicas. **Manual de atenção à mulher no climatério: Menopausa**. 1. ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 192p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Brasil. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico- VIGITE Brasil 2014c**. 33p.

MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO. MPOG. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Censo Demográfico 2010: Características Gerais da amostra**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. 235p.

MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO. MPOG. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de domicílios: Síntese dos indicadores 2009**. Rio de Janeiro: IBGE, 2009. 288p.

MORIMOTO, L. M.; WHITE, E.; CHEN, Z.; CHLEBOWSKI, R. T.; HAYS, J.; KULLER, L.; LOPEZ, A. M.; MANSON, J.; MARGOLIS, K. L.; et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 13, n. 8, p. 741–745, 2002.

NAKAJIMA, K.; TAKEOKA, M.; MORI et al. Exercise effects on methylation of ASC gene. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 31, n. 9, p. 671–675, 2010.

NAROD, S. A.; KHARAZMI, E.; FALLAH, M.; SUNDQUIST, K.; HEMMINKI, K. The risk of contralateral breast cancer in daughters of women with and without breast cancer. **Clinical Genetics**, Copenhagen, v.29, n.5 p.1-5, 2015.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Breast Cancer Risk in American Women**. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/types/breast/risk-fact-sheet#q2>>. Acesso em 20 de dezembro de 2015.

NEILSON, H. K.; FRIEDENREICH, C. M.; BROCKTON, N.T.; MILLIKAN, R. C. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biological mechanisms and areas for future research. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 18, p. 11-27, 2009.

OGUNDIRAN, T. O.; HUO, D.; ADENIPEKUN, A.; CAMPBELL, O.; OYESEGUN, R.; AKANG, E.; ADEBAMOWO, C.; OLOPADE, O. I. Body fat distribution and breast cancer risk: findings from the Nigerian breast cancer study. **Cancer Causes and Control**, Oxford, v.23, n. 4, p.565-574, 2012.

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

PAN, B.; REN, H.; HE, Y.; LV, X.; MA, Y.; HUANG, L.; YU, B.; KONG, J.; NIU, C.; ZHANG, Y.; SUN, W.B.; ZHENG, L. HDL of patients with type 2 diabetes mellitus elevates the capability of promoting breast cancer metastasis. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, v.18 n.5, p.1246-1256, 2012a.

PAN, B.; REN, H.; LV, X.; ZHAO, Y.; YU, B.; HE, Y.; MA, Y.; NIU, C.; KONG, J.; YU, F.; SUN, W.B.; ZHANG, Y.; WILLARD, B.; ZHENG, L. Hypochlorite-induced oxidative stress elevates the capability of HDL in promoting breast cancer metastasis. **Journal of Translational Medicine**, London, v. 10, n.65, p. 1-13, 2012 b.

PAN, B.; REN, H.; MA, Y.; LIU, D.; YU, B.; JI, L.; PAN, L.; LI, J.; YANG, L.; LV, X.; SHEN, X.; CHEN, B.; ZHANG, Y.; WILLARD, B.; HE, Y.; ZHENG, L. High-density lipoprotein of patients with type 2 diabetes mellitus elevates the capability of promoting migration and invasion of breast cancer cells. **International Journal of Cancer**, New York, v. 131, n.1, p.70–82, 2012c.

PARK, J.; MORLEY, T. S.; KIM, M.; CLEGG, D. J.; SCHERER, P. E. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. **Nature reviews: Endocrinology**, London, v.10, n.8, p.455-465, 2014.

PEPLONSKA, B.; LISSOWSKA, J.; HARTMAN, T. J.; SZESZENIA-DABROWSKA, N.; BLAIR, A.; ZATONSKI, W. et al. Adulthood lifetime physical activity and breast cancer. **Epidemiology**, Baltimore, v.19, n.2, p.226-236, 2008.

PERGOLA, G; SILVESTRIS, F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. **Journal of Obesity**, London, v. 2013, p. 1-11, 2013.

PEREIRA, M.G. **Epidemiologia Teoria e Prática**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. 598p.

PINHEIRO, A. B.; BARRERO-NETO, N. J.; RIO, J. A.; CRUSOÉ, N. S. D. R.; PINTO, R. M. O.; SANTOS, I. O.; PITHON, C.; MACHADO, C. A. C.; CORREIA, L. C. L. Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 24, n.3, p.76-81, 2014.

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.

POLAK, J.; KLIMCAKOVA, E.; MORO et al. Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women. **Metabolism Clinical and Experimental**, Baltimore, v.55, n.10, p.1375–1381, 2006.

ROHAN, T. E.; HEO, M.; CHOI, L.; DATTA, M.; FREUDENHEIM, L. J.; KAMENSKY, V.; OCHS-BALCOM; QI, L.; THOMSON, C. A.; VITOLINS, M. Z.; WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; KABAT, G. C. Body Fat and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women: A longitudinal Study. **Journal of Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 2013, p. 1-13, 2013.

ROMERO-FIGUEROA, M. D. S.; GARDUNO-GARCIA, J. D. M.; MATUTE-GONZÁLEZ, G. M.; VILLANUEVA, G.; CRUZ-VARGAS, J. D. L. Insulin and Leptin Levels in Obese Patients with and without Breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, Dallas, v. 12, p. 482-485, 2013.

ROSE, D. P.; KOMNINO, D.; STEPHENSON, G. D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 5, p. 153–165, 2004.

ROSNER, B. Hypothesis Testing: Two-Sample Inference. In: _____. **Fundamentals of Biostatistics**. 7 ed. Boston: Brooks/Cole, 2011a. Cap. 8, p. 269-297.

ROSNER, B. Hypothesis Design and Analysis Techniques for Epidemiologic Studies-Multiple Logistic Regression. In: _____. **Fundamentals of Biostatistics**. 7 ed. Boston: Brooks/Cole, 2011b. Cap. 13.8, p. 628-648.

SABISTON, C. M.; BRUNET, J.; VALLANCE, J. K.; METERISSIAN, S. Prospective Examination of Objectively Assessed Physical Activity and Sedentary Time after Breast Cancer Treatment: Sitting on the Crest of the Teachable Moment. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 23, n. 7, p. 1324-1330, 2014.

SANTOS, R. C.; FONSECA, L. DIAS, S.; ALMEIDA, J. C. M. Plasma level of LDL-cholesterol at diagnosis is a predictor factor of breast tumor progression. **Bio Med Central cancer**, London, v. 14, n. 132, p. 1-10, 2014.

SBC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 101, n.4, supl 1, p. 1-22, 2013.

SCHOTT, S.; SCHNEEWEISS, A.; SOHN, C. Breast cancer and diabetes mellitus. **Experimental and clinical endocrinology & diabetes**, Heidelberg, v.118, n. 10, p. 673-677, 2010.

SCHÜZ, J.; ESPINA, C.; VILLAIN et al. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v.39, n. S1, p. S1-S10, 2015.

SESHASAI, S. R.; KAPTOGE, S.; THOMPSON, A.; DI, A. E.; GAO, P.; SARWAR, N. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. **New England Journal of Medicine**, New England, v. 364, n. 9, p. 829-841, 2011.

SI, S.; BOYLE, T.; HEYWORTH, J.; GLASS, D. C.; SAUNDERS, C.; FRITSCHI, L. Lifetime physical activity and risk of breast cancer in pre-and post-menopausal women. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v.152, n.2, p. 449-462, 2015.

SIERI, S.; MUTI, P.; CLAUDIA, A.; BERRINO, F.; PALA, V.; GRIONI, S et al. Prospective study on the role of glucose metabolism in breast cancer occurrence. **International Journal of Cancer**, New York, v. 130, p. 921–929, 2012.

SIMOPOULOS, A. P. Nutrigenetics/Nutrigenomics. **Annual Review of Public Health**, Palo Alto, v.31, p. 53-68, 2010.

SONG, Y. M.; SUNG, J.; HA, M. Obesity and risk of cancer in postmenopausal Korean women. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v.26, n.20 p.3395-3402, 2008.

SOUZA, R. G. M.; GOMES, A. C.; PRADO, C. M. M.; MOTA, J. F. Métodos de análise da composição corporal em adultos obesos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v.27, n.5, p.569-583, 2014.

ST-PIERRE, D. H.; FARA, J. M.; KARELIS et al. Lifestyle behaviours and components of energy balance as independent predictors of ghrelin and adiponectin in young nonobese women. **Diabetes and Metabolism**, Paris, v. 32, n.2, p.131–139, 2006.

THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n.9, p.829-841, 2011.

TONDING, S. F.; SILVA, F. M.; ANTONIO, J. P.; AZEVEDO, M. J.; CANANI, L. H. S.; ALMEIDA, J. C. Adiposity markers and risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Nutrition Journal**, London, v. 13, n. 124, 1-7, 2014.

TOUVIER, M.; FASSIER, P.; MATHILDE, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **British Journal of Nutrition**, London, v. 114, p.347-357, 2015.

TREMBLAY, M. Letter to the Editor: Standardized use of the terms “sedentary” and “sedentary behaviours. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, Ottawa, Vol. 37, p. 540- 542, 2012.

UICC. International Union Against Cancer (United States). **TNM Classification of malignant tumors**. 6th ed. New York: John Wiley & Sons, 2002.

VALDEZ, R.; SEIDELL, J. C.; AHN, Y. I.; WEISS, K. M. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease: a cross-population study. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, London, v. 17, n.2, p. 77-82, 1993.

VONA-DAVIS, L.; ROSE, D. P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. **Endocrine-related Cancer**, Woodlands, v. 14, n.2, p.189-206, 2007.

WCRF. WORLD CANCER RESEARCH FUND. AICR. AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Breast Cancer 2010-** Report: Food, Nutrition, Physical Activity, and Prevention of Breast cancer. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2010. 33 p.

WCRF. WORLD CANCER RESEARCH FUND. AICR. AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, Nutrition, Physical Activity, and Prevention of cancer:** a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2007. 517 p.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer.** Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Acesso em: 06 dez. 2015.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global recommendations on physical activity for health.** Geneva: WHO, 2010. 60p.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity:** preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity, 1997. 158 p.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Regional office for Europe, Cancer.** Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/diseases-and-conditions/cancer>. Acesso em: 06 ab. 2014.

YERRABOTHALA, S.; SHAABAN, H.; CAPO, G.; MAROULES, M.; DEBARI, V.A. The impact of diabetes mellitus on breast cancer outcomes: a single center retrospective study. **Pathology Oncology Research**, Budapest, v. 20, n.1, p. 209-214, 2014.

YINGCHUN, Z. M. D.; HONGYAN, Z. M. D.; CHHENG, P. M. D. Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 25, p. 687 – 697, 2015.

YOKOTA, T.; ORITANI, K.; TAKAHASHI et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. **Blood: the Journal of Hematology**, New York, v.96, n.5, p.1723–1732, 2000.

ZENG, H.; IRWIN, M. L.; LU, L.; RISCH, H.; MAYNE, S.; UM, L.; DENG, Q.; SCARAMPI, L.; MITIDIERI, M.; KATSAROS, D.; YU, H. Physical activity and breast cancer survival: an epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v.133, p. 127 – 135, 2012.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O interesse pelo tema desta dissertação se deu em virtude da elevada incidência de câncer de mama nas mulheres brasileiras com perspectiva de aumento nos próximos anos. Sabe-se que o câncer é uma doença multicausal e que pode ser influenciada por diferentes fatores de risco. Investigamos aqui fatores de risco potencialmente modificáveis com o intuito de fortalecer as evidências sobre o tema, propor alternativas úteis para o rastreamento de mulheres a partir dos 30 anos, idade que coincide com o aumento do risco da doença.

Além disso, tendo em vista que os fatores de risco podem diferir entre mulheres na pré e na pós-menopausa as análises realizadas foram divididas conforme status menopausal. Outro aspecto positivo é que a pesquisa foi realizada utilizando-se homogeneização da amostra por dois fatores de risco bem estabelecidos para o câncer de mama, idade e IMC, com a finalidade de reduzir os possíveis efeitos de ambos nos resultados encontrados.

Além disso, a utilização do DXA (padrão ouro para avaliação da composição corporal) pode ser vista como ponto forte já que a maioria dos estudos que abordam a adiposidade corporal como fator de risco para o câncer de mama utilizam IMC, CC, Circunferência abdominal e do quadril e Razão cintura quadril para classificação do estado nutricional. Esses índices por mais que apresentem boa aplicabilidade em populações não são capazes de diferenciar massa livre de gordura e massa gordurosa.

Os resultados encontrados nessa pesquisa reforçam que metodologias de baixo custo e fácil execução devem ser inseridas como ferramentas de triagem na avaliação do risco do câncer de mama, assim como podem ser úteis para acompanhar mulheres já diagnosticadas com câncer de mama e avaliar o risco para outras co-morbidades e prever mortalidade.

Os índices de Conicidade, Adiposidade Visceral e Acumulação Lipídica são derivados de medidas antropométricas e exames bioquímicos rotineiramente utilizados nos ambulatórios e hospitais brasileiros e foram associados ao risco de câncer de mama. Um dos aspectos inovadores desse estudo foi aplicar essas metodologias para avaliar associações com câncer de mama já que estas são tradicionalmente utilizadas em doenças cardiovasculares e metabólicas.

Estudos recentes levam a hipótese de que a resistência à insulina seria um fator de risco para o câncer de mama, no entanto, permanecem as discussões e os mecanismos potenciais ainda não estão totalmente descritos. Além disso, os diferentes estudos utilizam diferentes pontos de corte para o HOMA-IR. Não foram encontrados estudos com mulheres brasileiras (e/ou goianas) que utilizassem essa metodologia. O HOMA-IR ($> 2,7$) foi diretamente associado ao câncer de mama em mulheres na pós-menopausa nessa pesquisa.

A prática de atividade física foi inversamente associada ao câncer de mama independentemente do *status* menopausal. Contudo, ressalta-se que a não adesão das participantes ao uso do acelerômetro foi um fator limitante, apesar da tentativa. E sugere-se que novas pesquisas são necessárias utilizando-se essa metodologia que possui maior acurácia que os questionários tradicionais utilizados para mensuração indireta da atividade física.

Estudos com amostras maiores e de seguimento ainda são necessários para que se entenda melhor a relação entre os fatores aqui investigados e o risco de câncer de mama. E assim, propor a utilização do IC independentemente do *status* menopausal, VAI e LAP na pré-menopausa, assim como o HOMA-IR na pós-menopausa para prever o risco de câncer de mama.

Ressalta-se a importância de novos estudos, a fim de intensificar ações voltadas à prevenção do câncer de mama focadas nesses fatores de risco além de reforçar a necessidade de aumentar as políticas públicas, estratégias de educação continuada não apenas nos serviços de saúde, mas também nas principais formas de mídias (televisão, rádio, internet entre outros) a fim de informar, de maneira simples, os fatores de risco modificáveis para o câncer de mama e os mecanismos de prevenção primária como alimentação saudável e prática de exercício físico com a finalidade de reduzir a acumulação lipídica e a resistência à insulina.

CAPÍTULO 2

Adiposidade visceral e resistência à insulina aumentam o risco de câncer de mama:
estudo caso-controle

Jordana Carolina Marques Godinho Mota^{1,2*}

Larissa Vaz Gonçalves^{1,2}

Leonardo Ribeiro Soares¹

Karine Anusca Martins²

João Felipe Mota²

Ruffo Freitas-Junior¹

¹Programa de Mastologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

² Laboratório de Investigação em Nutrição Clínica e Esportiva, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

* Autor para correspondência: Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás, Rua 227 Qd. 68 s/nº - Setor Leste Universitário - Goiânia - Goiás - Brasil - CEP: 74.605-080. E-mail: jordana.godinho@hotmail.com. Telefone (62) 3209-6270

RESUMO

Objetivo: avaliar se a resistência à insulina, alterações no lipidograma e marcadores de adiposidade visceral se associam ao maior risco de câncer de mama. . **Métodos:** Estudo de caso- controle com 116 mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama e 226 controles saudáveis. Foram avaliados índice de massa corporal, circunferência da cintura, colesterol total, HDL, LDL, VLDL, triglicerídeos, hemoglobina glicada, HOMA-IR, HOMA- β e os índices produto de acumulação lipídica (LAP) e de adiposidade visceral (VAI). Logistic regression adjusted for BMI and age quantified the association between breast cancer risk and insulin resistance, dyslipidemias, and visceral adiposity. **Resultados:** O grupo caso apresentou maior resistência à insulina ($p < 0,001$), LAP ($p = 0,012$) e VAI ($p = 0,004$), e menores concentrações de HDL ($p = 0,024$) e função pancreática ($P = 0,010$) quando comparado ao controle. A resistência à insulina (OR = 2,53; IC95% = 1,52 - 4,21, $p < 0,001$) e o maior índice de adiposidade visceral (OR = 1,74; IC95% = 1,09 - 2,79, $p = 0,020$) foram associados ao câncer de mama, enquanto que a maior concentração de HDL-c reduz as chances do câncer em 40% (IC95% = 0,37 - 0,94, $p = 0,026$). **Conclusões:** A resistência à insulina e o acúmulo de gordura visceral aumentam o risco de câncer de mama.

Palavras-chaves: câncer de mama, resistência à insulina, adiposidade visceral, perfil lipídico.

SUMMARY

Objective: To evaluate whether insulin resistance, lipid profile changes and visceral adiposity markers are associated with increased risk of breast cancer. **Methods:** Study of case-control with 116 women newly diagnosed with breast cancer and 226 healthy controls. They assessed body mass index, waist circumference, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, triglycerides, glycated hemoglobin, HOMA-IR, HOMA- β and the product indices of lipid accumulation (LAP) and visceral adiposity (VAI). Logistic regression adjusted for BMI and age quantified the association between breast cancer risk and insulin resistance, dyslipidemias, and visceral adiposity. **Results:** The study group showed greater resistance to insulin ($p < 0.001$), the LAP ($P = 0.012$) and VAI ($p = 0.004$), and lower concentrations of HDL ($p = 0.024$) and pancreatic function ($P = 0.010$) when compared to control. Insulin resistance (OR = 2.53, CI 95% 1.52 - 4.21, $p < 0.001$) and increased visceral adiposity index (OR = 1.74, CI 95% 1.09 - 2.79, $p = 0.020$) were associated with breast cancer, while the highest concentration of HDL-c reduces the chances of cancer by 40% (CI 95% = 0.37 - 0.94, $p = 0.026$). **Conclusions:** Insulin resistance and visceral fat accumulation increases the risk of breast cancer.

Keywords: Breast Cancer, insulin resistance, visceral adiposity, lipid profile

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente na população feminina em todo o mundo, excluindo o câncer de pele e a primeira causa de morte por câncer¹. Segundo estimativas do *American Institute for Cancer Research* (AICR), nos próximos 14 anos é esperado um aumento de 1,8 vezes na prevalência de câncer de mama em mulheres brasileiras, com uma estimativa de 104.617 casos novos em 2030².

Nas últimas décadas, diversos fatores de risco modificáveis ou potencialmente modificáveis foram associados à carcinogênese mamária, como o sedentarismo, a adiposidade corporal e a distribuição da gordura corporal^{3,4}. No entanto, alguns estudos ainda são contraditórios ao tentar estabelecer uma relação entre a adiposidade e o câncer de mama. Um dos possíveis motivos seria a utilização de instrumentos que não diferenciam os componentes da massa corporal total assim como a distribuição destes em compartimentos corporais^{3,4-9}.

O acúmulo de gordura abdominal contribui com a resistência à ação da insulina e alterações lipídicas, os quais são fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares^{7,8}. No entanto, a associação destas alterações com o câncer de mama permanece incerta, e recentemente, algumas pesquisas têm demonstrado o papel das alterações no lipidograma caracterizadas pela hipertrigliceridemia, ldl-colesterol elevado e hdl-colesterol reduzido, na etiopatogenia do câncer de mama^{9,10}.

Entre as mulheres obesas, o risco de câncer de mama possivelmente se associa às alterações hormonais. Tanto que, mulheres obesas, porém com uma sensibilidade à insulina normal poderiam ter um menor risco para o câncer de mama¹¹. Diante disso, o presente estudo pretende investigar a associação entre câncer de mama, resistência à insulina, alterações lipídicas e marcadores da gordura abdominal.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo caso-controle, realizado em um hospital universitário de referência o diagnóstico e o tratamento do câncer de mama com os dados coletados no período entre agosto de 2014 e junho de 2016.

Foram incluídas no estudo mulheres com idade entre 30 e 80 anos. No grupo caso, consideraram-se elegíveis aquelas com diagnóstico recente de câncer de mama, anteriormente ao início de tratamento quimioterápico com exclusão das portadoras de doença metastática ou com histórico de outras neoplasias. No grupo controle foram incluídas mulheres que realizaram mamografia recentemente e/ou de exame físico das mamas sem alterações, sem histórico de neoplasia mamária ou em outros sítios anatômicos. Definiu-se como critério de exclusão, para ambos os grupos, a presença de qualquer dificuldade cognitiva ou psiquiátrica, que impossibilitaria a compreensão sobre o trabalho e a coleta das informações necessárias, presença de patologias clínicas que comprometem o estado nutricional e/ou prejudicam a realização de atividades físicas e presença de Diabetes *Mellitus*¹². Os dois grupos foram pareados por idade (quinqüênio) e por estado nutricional, o qual foi inicialmente classificado através do índice de massa corpórea (IMC).

Para o cálculo amostral do presente estudo considerou-se uma prevalência esperada de resistência à insulina, avaliada pelo HOMA-IR, de 34,0% em mulheres sem o diagnóstico de câncer de mama e de 52,6% para aquelas recém-diagnosticadas¹³ com câncer de mama, um nível de significância de 5,0%, poder de rejeição da hipótese de nulidade de 80,0% e uma composição de dois controles para cada caso. A amostra mínima necessária estimada foi de 83 casos e 166 controles, totalizando 249 mulheres na amostra total.

Parâmetros antropométricos e bioquímicos

Realizou-se um estudo piloto para adequação, acurácia e precisão das medidas antropométricas e de composição corporal, utilizando como referência a técnica de padronização de antropometria preconizada por Habicht (1974)¹⁴.

Para avaliação do peso corporal (kg) foi utilizada a balança antropométrica digital, com precisão de 0,1 kg e capacidade de 150 Kg e estadiômetro com precisão de 0,1cm para obter a estatura. Ambos foram realizados com os procedimentos descritos por Heyward & Stolarczyk (2000)¹⁵. O IMC foi calculado pela razão do peso (kg) pelo quadrado da altura

(m). Foram utilizados os pontos de corte recomendados pela WHO (1997)¹⁶. A circunferência da cintura (CC) foi mensurada em triplicata com fita milimétrica inextensível e inelástica com precisão de 0,1 cm, no ponto médio entre a crista ilíaca anterior superior e a última costela, ao nível da linha axilar média¹⁷.

Para avaliação do perfil glicêmico e lipídico foram coletadas, no período matutino, amostras de sangue de veia periférica após 12 horas de jejum, 24 horas de ausência de esforço físico vigoroso e 72 horas sem consumo de bebida alcoólica. Após a coleta realizou-se separação do plasma em centrífuga a 3000rpm por 10 minutos (COMBATE©, C.E.L.M).

As concentrações de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG) e glicemia de jejum (GJ) foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico por meio do analisador automático System VitrosChemistry 950 Xrl (Johnson e Johnson). A concentração de LDL foi calculada segundo a fórmula de *Friedewald*, para valores de TG até 400mg/dL, onde $LDL = CT - HDL - TG/5$ ¹⁸. A determinação de hemoglobina glicada foi realizada por método turbidimétrico em equipamento automatizado A-25 Biosystems®. A insulina foi analisada pela metodologia ELISA (Kits Monobind Inc. ©).

Os índices HOMA-IR e HOMA-β foram calculados a fim de avaliar a resistência a insulina e a capacidade funcional das células beta pancreáticas, respectivamente¹⁹. As pacientes que apresentaram valores maiores que 2,7 foram classificadas como resistentes à insulina²⁰.

The Visceral Adiposity Index" (VAI) e o lipid accumulation product (LAP) foram obtidos, respectivamente, pelas formulas: $VAI = CC / (36,58 + 1,89 \times IMC) \times (TG / 0,81) \times (1,52 / HDL)$ ⁶; $LAP = (CC [cm] - 58) \times TG [mmol/L]$ ⁵.

Com a finalidade de garantir uma boa confiabilidade dos resultados obtidos na mensuração de adiposidade visceral foram excluídas, dessas análises, todas as pacientes que apresentaram valores de triglicerídeos superior a 279 mg/dL, obesidade mórbida (IMC acima 39,99 kg/m²) e abdômen avental⁶.

Os valores de VAI, LAP e HOMA-β foram categorizados conforme a distribuição da amostra total em menor ou igual ao percentil 50 e acima do percentil 50.

Análise de dados e Aspectos éticos

Trata-se de um estudo caso-controle realizado em um Hospital Universitário com coleta de dados entre agosto de 2014 e janeiro de 2016. O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás,

parecer 751.387/2014. Todas as participantes foram informadas sobre os procedimentos da pesquisa e aquelas que aceitaram participar assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O banco de dados foi digitado em dupla entrada no programa Epi-InfoTM (Versão 7.1.5) e a análise dos dados no *Software Stata for Windows* (versão 12.0), considerando como variável desfecho o diagnóstico de câncer de mama.

Utilizou-se o teste *Kolmogorov-Smirnov* para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas. Para comparar as variáveis contínuas entre os grupos, aplicou-se o teste *U- Mann Whitney* (distribuição não paramétrica). Posteriormente, realizou-se análise de regressão logística ajustada por idade e IMC a fim de obter o *Odds Ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Considerou-se associado ao desfecho câncer de mama as variáveis cujo nível de significância foi menor que 0,05 ($\alpha < 5,0\%$).

Resultados

Participaram do estudo 342 mulheres, 116 recém-diagnosticadas com câncer de mama e 226 saudáveis, com média de idade de $52,36 \pm 11,05$. A maioria (61,11%) encontrava-se na pós-menopausa, a idade média da menopausa não diferiu entre os grupos [Casos: $46,82 (\pm 6,41)$ anos; Controles: $47,61 (\pm 6,52)$ anos; $p=0,400$]. Houve predomínio de excesso de peso (67,84%; $n=232$) em ambos os grupos com IMC médio de $27,26 (\pm 4,87)$ e de $26,68 (\pm 5,06)$ entre casos e controles, respectivamente.

Na tabela 1 é possível observar que entre as variáveis de perfil glicêmico, apenas a média da hemoglobina glicosilada não foi estatisticamente diferente entre os grupos. As mulheres com câncer de mama apresentaram maior índice de adiposidade visceral ($1.95 [1.29-2.77]$ vs. $1.58 [1.03-2.52]$, $p=0.004$) e Produto da Acumulação Lipídica ($27.17 [18.55-37.96]$ vs. $23.07 [17.06-32.70]$, $p=0.012$) e menor HDL-colesterol ($52.00 [44.00-61.00]$ vs. $56.00 [48.00-66.00]$, $p=0.004$) quando comparadas as controles.

É possível observar que houve maior prevalência de mulheres do grupo caso com insulinemia de jejum acima do percentil 50 quando comparadas as mulheres saudáveis (OR=2,39; IC95%=1,47-3,89). Resultados semelhantes foram encontrados para as categorias intolerância à glicose avaliada pela glicemia de jejum (OR=1,94; IC95%=1,12-3,34) e resistência á insulina (OR= 2,53; IC95%=1,52-4,21). Possuir VAI acima do percentil 50 aumentou em 74% as chances de apresentar o câncer de mama (OR=1,74; IC95%=1,09-2,79). Diferentemente, possuir HDL-colesterol acima de 50 mg/dL reduziu em 49% as chances para esse desfecho (Tabela 2).

Discussão

Foi avaliado a associação dos perfis glicêmico e lipídico e marcadores da gordura abdominal e o câncer de mama em estágio inicial. O principal achado obtido nessa amostra foi que, valores superiores de glicemia e insulinemia de jejum e de HOMA-IR, que caracterizam um quadro de resistência à insulina, assim como um acúmulo de gordura na região visceral, avaliada pelo indicador VAI, são diretamente associadas ao desfecho. Além disso, possuir um HDL-colesterol superior a 50 mg/dL foi inversamente relacionado ao câncer de mama. Trata-se do primeiro estudo a utilizar os indicadores VAI e LAP na avaliação desse tipo de paciente. Atualmente, esses indicadores são representativos de um risco superior no desenvolvimento e mortalidade de doenças cardíacas, diabetes e hipertensão, em diferentes populações^{7, 8, 21}.

O tecido adiposo é um órgão endócrino composto principalmente pelo Tecido Adiposo Subcutâneo (TAS), localizado na hipoderme, e pelo Tecido Adiposo Visceral (TAV), o qual se encontra na camada mais profunda do abdômen, em volta dos órgãos. Observa-se aumento do TAV com o envelhecimento, com o sedentarismo e após a menopausa, principalmente em decorrência de alterações hormonais. O tecido adiposo relaciona-se diretamente à um maior risco de doenças cardiovasculares e metabólicas, mas sua associação à fisiopatologia do câncer de mama permanece incerta^{22,23,24}.

Entre as justificativas para a associação entre TAV e câncer de mama, destaca-se o processo de inflamação sistêmica crônica, em decorrência de maior produção de citocinas pró-inflamatórias tais como a proteína C reativa, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6), via ativação do receptor *toll-like4* (TLR4), bem como à produção de espécies reativas de oxigênio^{22,23,24}. Ainda, apresenta-se com adipócitos maiores, de maior atividade lipolítica e ação contra insulínica, a qual resulta em uma hiperinsulinemia compensatória⁹⁻¹¹. No estudo atual, que utilizou os índices VAI e LAP para a avaliação do TAV, observou-se associação significativa às chances de possuir câncer de mama, possivelmente em decorrência ao processo pró-inflamatório e de resistência à insulina.^{22,23,24}

Além disso, os adipócitos da região androide elevam a disponibilidade de estrogênio livre bioativo através da conversão de hormônios androgênicos pela enzima aromatase. Dessa forma, trata-se de um fator de risco importante para o câncer de mama, por possuir efeito anti-apoptótico, pró-angiogênico e indutor da proliferação celular via ligação com o receptor de estrogênio (ER) nas células mamárias⁹. Alguns estudos observaram ainda maior secreção

local de cortisol e de adipocinas, que elevam o risco de doenças proliferativas, como o câncer de mama¹¹.

Dessa forma, todos esses mecanismos podem explicar a associação encontrada entre o câncer de mama e maiores valores de VAI. A inserção desse índice na prática clínica pode contribuir para a identificação de pacientes com maior chance de desenvolver câncer de mama e ser útil no acompanhamento daquelas portadoras da patologia sem elevar os custos com a saúde, já que são derivados de exames e medidas rotineiras que geralmente são utilizadas no atendimento de mulheres em nível ambulatorial, por exemplo.

Apesar da existência de estudos sobre uma possível associação entre as alterações glicêmicas e resistência à insulina e a carcinogênese mamária, os estudos ainda não são conclusivos. Contudo, as evidências mais recentes corroboram com os resultados dessa pesquisa^{21,24-26}.

A resistência à insulina consiste na redução da ação deste hormônio em tecidos periféricos, concorrendo com um quadro de hiperglicemia que conseqüentemente conduz a uma hiperinsulinemia compensatória a qual, geralmente, ocorre silenciosamente antes do diagnóstico do diabetes mellitus. Mesmo com suas ações hipoglicemiantes reduzidas, esse hormônio é descrito por agir em genes específicos de transcrição e modulação do crescimento e diferenciação celular os quais muitas vezes são super-expressos nos casos de câncer de mama²⁵.

Além disso, o aumento da insulina sérica livre reduz a produção das proteínas ligadoras, *Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 1* (IGFB-1) e *Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 2* (IGFB-2), o que pode aumentar a disponibilidade do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1) livre bioativo com alterações concomitantes no ambiente celular favorecendo a formação do tumor²⁵⁻²⁷.

Ocorre que IGF-1 livre bioativo irá se ligar ao seu receptor e ao receptor de insulina, estimulando a síntese de DNA e a mitose das células mamárias pré-neoplásicas e neoplásicas^{26,27}. Assim, tanto o receptor do fator de crescimento semelhante à insulina quanto o receptor da insulina estão frequentemente super-expressos nas células mamárias neoplásicas, e também se associam ao tamanho do tumor e à mortalidade pela doença²⁵.

Outra justificativa para a associação entre o câncer de mama e o metabolismo da insulina envolve a etiologia hormonal da neoplasia. A concentração sérica elevada de insulina e de IGF-1 em mulheres com quadro de resistência à insulina inibe a síntese da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG). Essa baixa concentração plasmática de SHBG pode

resultar em um aumento da disponibilidade de estrogênio livre bioativo, o que aumenta a estimulação e a densidade do parênquima mamário^{10,13}.

Recentemente, um estudo caso-controle realizado com 124 mulheres mexicanas recém-diagnosticadas com câncer de mama e 197 controles saudáveis objetivou identificar qual o efeito da resistência à insulina ($\text{HOMA-IR} \geq 3,5$) no desenvolvimento da neoplasia. Contudo, o HOMA-IR não foi associado ao diagnóstico de câncer de mama, independentemente do estado-menopausal²⁸. Uma possível explicação na diferença do achado é que em nossa pesquisa, foi considerado como referência o valor de HOMA-IR superior a 2,7. Dessa forma, a reavaliação dos valores de referência utilizados em estudos prévios pode acrescentar novas informações sobre a associação entre câncer de mama e a resistência à ação da insulina.

A hiperglicemia que precede o diagnóstico diabetes também foi associada ao diagnóstico de câncer de mama. Sabe-se que a glicose é a principal fonte energética das células tumorais as quais são capazes de alterar o metabolismo da glicose a fim de priorizar rápida proliferação celular e o crescimento desordenado do tumor efeito conhecido por “efeito Warburg” e conjuntamente com a resistência à insulina, gordura visceral elevada e baixo HDL- colesterol foram relacionados ao câncer de mama nesse estudo^{24,29-32}.

A associação entre o perfil lipídico e o câncer de mama tem sido investigada em diferentes grupos populacionais^{33,34,35}. No presente estudo, observou-se uma maior prevalência de HDL baixo entre as mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama ($p=0,026$). Possivelmente por essa fração apresentar propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, além da capacidade de inibir a proliferação celular³⁶. Além disso, elevados níveis de estrogênios endógenos são inversamente associados ao HDL-colesterol.³⁷

Além disso, o HDL-C pode não ter efeito direto sobre o risco do câncer de mama, na verdade se associaria a outros fatores de risco como consumo de bebida alcoólica, adiposidade elevada e sedentarismo. Outro aspecto é que o processo de carcinogênese pode alterar o perfil lipídico, o que pode possivelmente iniciar anos antes do diagnóstico da neoplasia, sendo difícil estabelecer se as alterações no HDL-C antecedem ou são uma consequência da doença³⁷. Dessa forma, estudos prospectivos e de maior tamanho amostral devem ser realizados para definir a relevância do perfil lipídico na biologia tumoral do câncer de mama além de avaliar os níveis séricos de estrogênios.

Estudos de caso-controle são bem conhecidos por apresentarem viés de memória e de seleção como limitação. Entretanto, para as principais variáveis em investigação nós mensuramos as medidas investigadas e não solicitamos que as pacientes recordassem-nas.

Além disso, para que o grupo controle fosse semelhante ao grupo caso esses foram recrutados da mesma população, com IMCs e idades semelhantes.

O presente estudo apresenta-se como inovador por ser o primeiro estudo que avaliar os indicadores VAI e LAP associados ao câncer de mama, além da homogeneização dos grupos caso e controle com a perspectiva de reduzir a influência da idade e da composição corporal nas variáveis em investigação. Contudo, estudos prospectivos são necessários para estabelecer melhor relação e o impacto desses indicadores sobre o desenvolvimento e acompanhamento do câncer de mama.

Conclusão

Os resultados desse estudo sugerem que mulheres com maiores valores de glicemia/insulinemia de jejum, resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR, com maior deposição de gordura visceral possuem maior chance de desenvolver câncer de mama. Além disso, possuir HDL-colesterol superior a 50 mg/dl foi inversamente associado ao desfecho.

Referências

1. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(10):1495-506.
2. IARC. American Institute For Cancer Research. **Globocan 2012: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.** Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx Acesso em: 14 jan 2016.
3. Hair BY, Xu Z, Kirk EL, Harlid S, Sandhu R, Robinson WR, Wu MC., Olshan AF, Conway K, Taylor JA, Troester M. A. Body mass index associated with genome-wide methylation in breast tissue. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(2): 453-63.
4. Ogundiran TO, Dezheng H, Adeniyi A, et al. Body Fat Distribution and Breast Cancer Risk: Findings from the Nigerian Breast Cancer Study. *Cancer Causes Control.* 2012; 23(4): 565–574.
5. Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *Cardiovascular Disorders.* 2005; 5 (26):1-10.
6. Amato MC, Giordano C, Galia C, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A. Visceral Adiposity Index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care.* 2010; 33(4):1-3.
7. Roriz AKC, Passos LCS, Oliveira CC, Eickemberg M, Moreira PA, Sampaio LR. Evaluation of the Accuracy of Anthropometric Clinical Indicators of Visceral Fat in Adults and Elderly. *Ploze one.* 2014; 9(7):1-6.
8. Zhong C, Xia W, Zhong X, Xu T, Li H, Zhang M, Wang A, Xu T, Sun NY, Zhang Y. Lipid Acculation Product and Hypertension Related to Stroke: a 9.2 –Year Prospective Study Among Mongolian in China. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 2016; 23:1-9.
9. Gallagher EJ, Leroith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care.* 2013;36(S2):233-39.
10. Costa-Osório F, Rocha GZ, Dias MM, Carvalheira JBC. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.* 2009;53(2):213-26.

11. Gunter MJ, Xie X, Xue X, Kabat GC, Rohan TE, Wassertheil-Smoller S, et al. Breast cancer risk in metabolically healthy but overweight postmenopausal women. *Cancer Res.* 2015;75(2):270-4.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014; 37(S1), S14-S77.
13. Cordero HF, Salinas-Martínez AM, Abundis A, Espinosa-Flores EM, Vázquez LJ, Guerrero RF. The effect of insulin resistance on breast cancer risk in Latinas of Mexican origin. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 2014;12(9):477-83.
14. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana.* 1974;76:375-84.
15. Heyward VH, Stolarczyk LM. *Avaliação da composição corporal aplicada.* 1a.ed. São Paulo: Manole; 2000.
16. World Health Organization (1997) *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* Geneva: Report of a World Health Organization Consultation on Obesity. 158p.
17. International Diabetes Federation (IDF). *Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.* International Diabetes Federation, Brussels, 2005. 7 p.
18. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson, DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry.* 1972;(18):499-502.
19. Levy J, Matthews DR, Hermans MP. Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care.* 1998;21:2191-92.
20. Can A, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Cokmert S, Demir L, et al. The relationship of insulin resistance and metabolic syndrome with known breast cancer prognostic factors in postmenopausal breast cancer patients. *Journal of Buon.* 2013;18(4):845-50.
21. Xue F, Michels K. B. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86 (suppl):823S–35S.
22. Gallagher EJ, Leroith D. The Proliferating Role of Insulin-Like Growth Factors in Cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(10):610-18.
23. Ibrahim M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews* 2010; 11:11–18.
24. Singleterry J, Sreedhar A, Zhao Yunfeng. Components of cancer metabolism and therapeutic interventions. *Mitochondrion.* 2014; 17: 50–55.

25. Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *Journal of Obesity*. 2013;2013:1-11.
26. Hernandez AV, Guarnizo M, Miranda Y et al. Association between Insulin Resistance and Breast Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2014;9(6):1-10.
27. Kim BK, Chang Y, Ahn J, Jung HS, Kim CW, Yun KE, Kwon MJ, Suh BS, Chung EC, Shin H, Ryu S. Metabolic syndrome, insulin resistance, and mammographic density in pre- and postmenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015;153(2):425-34.
28. Fagherazzi G, Fabre A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Serum cholesterol level, use of a cholesterol-lowering drug, and breast cancer: results from the prospective E3N cohort. *European Journal of Cancer Prevention*. 2010;19(2):120-25.
29. Swietach P, Vaughan-Jones RD, Harris AL. Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer Metastasis Rev*. 2007; 26(2):299-310.
30. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, Gottfried E, Schwarz S, Rothe G, Hoves S, Renner K, Timischl B, Mackensen A, Kunz-Schughart L, Andreesen R, Krause SW, Kreutz M. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007; 109(9):3812-19.
31. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis?. *Nature Reviews Cancer* 4. 2004; 891-899.
32. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8(12):915-28.
33. Ha M, Sung J, Song YM. Serum total cholesterol and the risk of breast cancer in postmenopausal Korean women. *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1055-60.
34. Martins KA, Freitas-Júnior R, Monego ET, Paulinelli RR. Antropometria e perfil lipídico em mulheres com câncer de mama: um estudo caso-controle. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2012;39(5):358-63.
35. Touvier M, Fassier P, Mathilde et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Cholesterol and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *British Journal of Nutrition*. 2015;114:347-57.
36. Kucharska-Newton AM, Rosamond WD, Minik PJ, et al. HDL-Cholesterol and Incidence of Breast Cancer in the ARIC Cohort Study. *Ann Epidemiol* 2008; 18(9):671-7.
37. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(4): 1-22.

Tabela 1. Diferenças entre perfil glicêmico e lipídico e marcadores da gordura abdominal entre casos e controles.

Variáveis	Controle		Caso		p ¹
	(n = 226)		(n = 116)		
Glicemia de Jejum (mg/dL)	89,00	83,00- 95,00	93,00	86,00- 101,00	0,004
Hemoglobina Glicada (%)	6,00	5,30- 6,90	5,90	5,40- 6,90	0,652
Insulina (uU/mL)	7,70	5,50- 10,90	9,90	7,00- 14,20	< 0,001
HOMA-IR	1,78	1,19- 2,61	2,34	1,56- 3,65	< 0,001
HOMA-β	106,80	79,60- 153,60	122,4	92- 190,90	0,010
Colesterol total (mg/dL)	193,00	166,00- 217,00	196,00	170,00- 216,00	0,750
HDL-Colesterol (mg/dL)	56,00	48,00- 66,00	52,00	44,00- 61,00	0,024
LDL- Colesterol (mg/dL)	113,50	88,50- 133,00	115,00	90,00- 137,50	0,383
VLDL-Colesterol (mg/dL)	21,00	15,00-31,00	23,05	17,50- 30,50	0,106
Triglicérides (mg/dL)	106,00	77,00- 154,00	118,00	90,00- 153,00	0,123
Índice de Adiposidade Visceral	1,58	1,03- 2,52	1,95	1,29- 2,77	0,004
Produto da Acumulação Lipídica	23,07	17,06- 32,70	27,17	18,55- 37,96	0,012

¹Teste U-Mann Whitney, M: Mediana; IQ: Interquartil

Tabela 2. Associação entre perfil glicêmico e lipídico, marcadores da gordura abdominal e o risco de câncer de mama em mulheres

Variáveis	Controle (n=226)		Caso (n=116)		OR (IC95%)	p*
	n	%	n	%		
Glicemia de Jejum (mg/dL)						
≤ 99.00	183	82,43	75	70,75	1,00	
100.00- 125.00	39	17,57	31	29,25	1,94 (1,12-3,34)	0,017
Hemoglobina Glicada						
<6.50	141	64,09	68	64,76	1,00	
≥6.50	79	35,91	37	35,24	0,97 (0,59-1,58)	0,906
Insulina (uU/mL)						
≤ 8.50	122	57,28	37	35,92	1,00	
> 8.50	91	42,72	66	64,08	2,39 (1,47-3,89)	<0,001
Homa-IR						
≤ 2.70	166	77,93	60	58,25	1,00	
>2.70	47	22,07	43	41,75	2,53 (1,52-4,21)	<0,001
Homa-β*						
≤ 113.15	112	52,58	46	44,66	1,00	
> 113.15	101	47,42	57	55,34	1,37 (0,86-2,20)	0,187
Colesterol Total (mg/dL)						
<200	128	56,89	68	60,18	1,00	
≥200	97	43,11	45	39,82	0,87 (0,55-1,38)	0,563
HDL (mg/dL)						
< 50	68	30,22	48	42,48	1,00	
≥50	157	69,78	65	57,52	0,59 (0,37-0,94)	0,026
LDL (mg/dL)						
<130	160	71,43	73	65,18	1,00	
≥130	64	28,57	39	34,82	1,34 (0,82-2,17)	0,241
VLDL (mg/dL)						
≤ 22.00	125	56,05	52	46,43	1,00	
> 22.00	98	43,95	60	53,57	1,47 (0,93-2,32)	0,097
Triglicerídeos (mg/dL)						
<150	164	72,89	82	72,57	1,00	
≥150	61	27,11	31	27,43	1,02 (0,61-1,69)	0,950
Índice de Adiposidade Visceral						
≤ 1.71	120	55,30	44	41,51	1,00	
> 1.71	97	44,70	62	58,49	1,74 (1,09-2,79)	0,020
Produto da Acumulação Lipídica						
≤ 24.38	117	53,92	45	42,45	1,00	
> 24.38	100	46,08	61	57,55	1,59 (0,99-2,53)	0,054

OR: *Odds Ratio*; IC95%: Intervalo de Confiança; * Valor referente a análise de regressão logística ajustada por idade e IMC.

Abdominal adiposity and sedentary lifestyle are positively associated with breast cancer: a case control study

Jordana Carolina Marques Godinho Mota^{1,2*}; Karine Anusca Martins²; Leonardo Ribeiro Soares¹; Larissa Vaz Gonçalves^{1,2}; João Felipe Mota²; Ismael Freitas Júnior³; Ruffo Freitas-Junior¹

¹*Mastology Program, Federal University of Goiás, St. 227, block 68, Setor Leste Universitário, 74.605-080, Goiania - GO, Brazil.*

²*Clinical and Sports Nutrition Research Laboratory (Labince), Faculty of Nutrition, Federal University of Goiás, St. 227, block 68, Setor Leste Universitário, 74.605-080, Goiania - GO, Brazil.*

³*Physical Education Department of Julio de Mesquita Filho State University of São Paulo – Presidente Prudente, SP, Brazil.*

* Corresponding author: Jordana Carolina Marques Godinho Mota. Faculty of Nutrition, Federal University of Goiás, St. 227, block 68, Setor Leste Universitário, 74.605-080, Goiania - GO, Brazil. Email: jordana.godinho@hotmail.com. Phone: +55(62)3209-6270.

Abstract

Background: Breast cancer is the most common cancer among women and has a multifactorial etiology. Body composition and physical activity are considered the main modifiable risk factors for breast cancer. The aim of this study was to examine whether breast cancer correlates with body composition and level of physical activity, considering the menstrual status. **Methods:** This is a case-control study with 116 women newly diagnosed with breast cancer and 226 controls. Body composition was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry, and cardiometabolic risk by conicity index and the waist-to-height. To estimate the level of physical activity, the short version of the International Physical Activity Questionnaire was used. All analyses were adjusted for age and BMI. **Results:** The total fat percentage, android fat obesity, android–gynoid ratio, and waist circumference were positively associated ($p < 0.05$) and the percentage of lean body mass ($p < 0.05$) and the level of physical activity ($p < 0.01$) were inversely associated with breast cancer in the premenopausal period. Among postmenopausal women, physical activity decreased the chance for developing breast cancer by 49% (95% CI = 0.29 to 0.92, $p = 0.02$). **Conclusion:** A low percentage of lean mass and high abdominal adiposity in the premenopausal period increase the chances of developing breast cancer. Regular physical activity is inversely associated with breast cancer in pre- and postmenopausal women.

Keywords: body composition, adiposity, sedentary, obesity, breast cancer

Introduction

Breast cancer is the most common cancer among women in developed and developing countries [1,2]. This type of cancer has a multifactorial etiology and diverse tumor biology, with increasing incidence in recent decades [3]. These aspects associated with high mortality of the disease have motivated the investigation of their possible risk factors, especially the modifiable risk factors [2].

In recent years, several studies have associated the practice of physical activity with a reduced risk of breast cancer, especially in women after menopause and who have not been exposed to hormone replacement therapy [4,5]. Similarly, obesity and body composition are also associated with breast cancer by increasing the concentrations of estrogen, proinflammatory cytokines, insulin resistance, and breast density [3,6,7]. However, the results are controversial when evaluating the menstrual period.

Most epidemiological studies use the body mass index (BMI) as an indirect measure of adiposity [3,6]. Despite the correlation with total body fat observed in population studies, BMI shows individual heterogeneity, and it does not differentiate the body compartments or quantify the distribution of fat [3,8]. Therefore, it is important to conduct research on effective methods to distinguish the body components.

It remains uncertain whether there is an association between breast cancer and body composition when analyses are adjusted by BMI [9] and when considering the menstrual status [10,11]. Our study aimed to examine whether breast cancer correlates with body composition and level of physical activity even after controlling for the effects of BMI and age in women pre- and postmenopause.

Methods

Study design and sample

This is a case-control study conducted in a referral public hospital in the diagnosis and treatment of breast cancer, with data collected between August 2014 and June 2016. Ethical approval was obtained from the ethics committee of the Federal University of Goiás (reference number 751.387/2014). All participants were informed about the study orally and in writing and gave their written informed consent to participate.

For the design of the sample, a rejection power of the null hypothesis of 80% and a 5% significance level were considered. Using a standard deviation of estimate of ± 8.8 (%) of total body fat [8] and an absolute value of the difference between the two groups of 4.0%, two controls for each case were calculated from a composition. With a likely loss of 30%, the required minimum sample was 75 cases and 150 controls, totaling 225 women.

The study included women aged between 30 and 80 years. In the case group, those with newly diagnosed breast cancer, prior to the start of chemotherapy, excluding carriers of metastatic disease or with a history of other cancers, were considered eligible. The control group included women who recently underwent mammography and/or physical examination of the breasts without changes and who had no history of breast cancer or other cancers. The presence of any cognitive impairment or psychiatric disorder, which would preclude the understanding of the work and the collection of the necessary information, and the presence of medical conditions that compromise the nutritional status and/or harm physical activities were defined as exclusion criteria for both groups. The two groups were matched for age and BMI.

Measurements

Initially, we conducted a pilot study for the adequacy, accuracy, and precision of the anthropometric and body composition measurements using a reference anthropometry standardization technique recommended by Habicht (1974) [12]. Sociodemographic data were collected to characterize the sample. The level of physical activity was assessed using the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [13,14]. From the average frequency, duration, and intensity of each such activity, it calculated the equivalent metabolic (MET) [15], with women classified as "physically inactive" for those who have achieved less than 600 MET-minutes/week and "physically active" for those who have reached at least 600 MET-minutes/week [14,16,17].

A digital scale with an accuracy of 0.1 kg and capacity of 150 kg was used for evaluation of body weight (kg). Height was obtained with a stadiometer, with an accuracy of 0.1 cm, using a standard technique [18]. The waist circumference was measured with an inelastic tape measure at the midpoint between the anterior superior iliac crest and the last rib. Subsequently, the patients were classified as at risk of metabolic complications using the value of 80 cm as a cut-off point [19]. The following were obtained from these anthropometric measurements: BMI, calculated by the ratio between weight and height squared (kg/m^2); the waist–height ratio (WHtR), obtained by dividing the waist circumference (cm) by height (cm) [20]; and conicity index, calculated according to Valdez (1991) [21].

Body composition was determined using dual-energy X-ray absorptiometry DXA (DPX GE NT ©). All metal objects were removed from the subject before the scan. The tests included a complete body scan of the patients, in the supine position and all the measures and calibrations were performed by the same operator [22]. At the end of the evaluation, we collected the values in percentage of fat-free mass (LBM), total body fat, gynoid

and android fat, and android–gynoid fat ratio. The performance of the equipment was evaluated by calibration block on a daily basis and by spine phantom on a weekly basis. The coefficient of variation for the tests of muscle and fat mass were 0.75% and 1.03%, respectively. To determine the nutritional status of the patients according to the percentage of body fat, the classification of Gallagher et al. was adopted [23].

Statistical analysis

The database was entered in duplicate in the Epi-Info™ program (version 7.1.5), and data analysis was conducted using Stata software for Windows (version 12.0), considering the outcome diagnosis of breast cancer. We used the Kolmogorov–Smirnov test to verify the normal distribution of continuous variables. To compare continuous variables between groups, we applied the Mann–Whitney U-test (non-parametric distribution). Subsequently, age-adjusted logistic regression analysis and BMI were determined in order to get the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). Variables with a significance level of less than 0.05 were considered associated with breast cancer.

Results

A total of 342 women were included in the study: 116 cases and 226 controls. There was a predominance of black and brown women (56.14%) without partners (42.52%) and in the postmenopausal stage (61.11%). Most of the women were overweight according to their BMI (67.84%, $n = 232$), and this prevalence was higher when assessed by DXA (95.61%, $n = 327$). The average age was 41.88 ± 6.61 and 42.40 ± 6.40 years among the women in the premenopausal stage and 58.80 ± 8.07 and 59.17 ± 7.74 years among the women in the postmenopausal stage between cases and control, respectively.

Women with breast cancer in the premenopausal stage had a higher conicity index [1.53 (1.43 to 1.59) vs. 1.45 (1.36 to 1.53), $p < 0.003$] and lower levels of physical activity [240 (0 to 1173) vs. 1164 (442 to 1.920) kcal/ min, $p < 0.001$, Table 1] compared to the controls. When we investigated the associations in the premenopausal stage (Table 2), the highest percentage of LBM [0.31 (0.15 to 0.66), $p = 0.002$] and the physical activity status [0.46 (0.22 to 0.96), $p = 0.038$] were inversely associated with breast cancer, whereas the total body fat, percentage of android fat, android–gynoid fat ratio, waist circumference, and conicity index were positively associated ($p < 0.05$). In postmenopausal women, the physical activity status was also inversely associated with breast cancer, representing a reduction of 49% (Table 3).

Discussion

Our study showed that physical inactivity, excessive total and abdominal body fat, and less lean body mass percentage are associated with breast cancer in premenopausal women, whereas in postmenopausal only physical inactivity is associated with the outcome. Some studies have linked breast cancer to these factors. However, in subgroup analysis considering the menstrual status, the results remain controversial. Among the factors that could explain the different results for the association between body composition and risk for breast cancer are the different methods used to assess nutritional status [3,4,10,11].

BMI is a commonly used method due to its simplicity of measurement, low cost, and high reproducibility [6]. The last Expert Report published in 2010 by the American Institute for Cancer Research references mainly studies using this method as a measure of total body adiposity [24]. However, this index may not represent a direct association with body composition. Therefore, some normal-weight women may hide a reduced muscular mass under an apparently normal adipose mass, perhaps reproducing a situation similar to “sarcopenic obesity,” [9] which could be associated with a risk of breast cancer. Besides, some overweight women could possess a normal fat mass together with a high muscle mass, thus getting more adequate proportions for both components. Therefore, these factors may not be associated with a risk of breast cancer [8,11].

One of the possible factors that could associate obesity in the premenopausal stage to a probable protection against breast cancer would be the anovulatory effect, thus reducing the cumulative exposure of the breast to estrogen. However, this physiological change usually occurs with BMIs compatible with morbid obesity [25], and this prevalence in our study was less than 5%, thus reducing this possible protective effect. Moreover, the association between abdominal fat and breast cancer in premenopausal women may be more related to higher production of insulin, insulin growth factor 1, and adipokines than to estrogen [26].

A cohort study conducted in the United States, with an average of 12.9 years of follow-up, observed that women in the postmenopausal stage with a higher percentage of fat and fat accumulation in the trunk, both measured by DXA, had a higher risk for developing breast cancer at 1.60 (95% CI 1.18 to 2.18) and 2.05 (95% CI = 1.50 to 2.79), respectively [3]. The differences between studies may be due to the fact that most women in the American study were white and had a lower level of physical activity compared to the women in our study. In addition, the American study did not follow women in the premenopausal stage, a limiting factor considered by the authors [3].

The relevance of lean body mass as a protective factor for breast cancer has been questioned [11]. The highest percentage of LBM corroborates with a lower percentage of body fat, and thus with lower estrogen production through aromatization of androgens and the reduction of proinflammatory cytokines [3,10]. Immune inflammatory cells can be actively tumor promoting, given that such cells are capable of fostering angiogenesis, cancer cell proliferation, and invasiveness [27]. Further, through a feedback mechanism, cytokines can stimulate muscle degradation and inhibit protein synthesis, thus reducing the percentage of lean body mass [9,11,28].

A case-control study with 343 Uruguayan women newly diagnosed with breast cancer and 1,125 healthy controls homogenized by age was conducted in a public hospital. The authors observed a positive association between the lowest percentage of lean mass and a higher percentage of body fat with breast cancer. The heterogeneity between premenopausal and postmenopausal women was analyzed by means of the likelihood ratio test, but there was no effect modification from menopausal status. The authors suggest that muscle can improve insulin sensitivity by regulating the immune system and myokine production, reducing inflammatory status [10].

No association was found between BMI and breast cancer in women of African ancestry [11]. On the other hand, an increase of 5 cm in waist circumference, adjusted for BMI, increased the risk for breast cancer by 10% in premenopausal women (OR = 1.10; 95% CI: 1.00 to 1.22). Abdominal adiposity increases insulin, insulin growth factor 1, androgens, estrogens, and leptin, and it reduces the production of adiponectin and sex hormone-binding globulin (SHBG) in black women before the onset of menopause [3,10]. According to Paxton et al. (2013) [29], waist circumference is associated with higher concentrations of estradiol and SHBG in women of African ancestry. Most women in our study were also of African ancestry, which may explain the similarities between the results.

The practice of physical exercises has been highlighted as an important protective factor against breast cancer, since it reduces serum concentrations of estrogen, insulin, leptin, and pro-inflammatory cytokines and increases adiponectin. Besides contributing to a lower body adiposity [4,5], exercise may also perform an epigenetic regulation in reducing the risk of breast cancer due to the enhanced expression of tumor-suppressor genes [30,31] and increased production of anti-inflammatory proteins that may well contribute to anti-tumor activity [32]. However, to clarify the physiological mechanisms of protection against breast cancer caused by physical activity is still a challenge, in addition to the difficulty of quantifying the intensity and duration accurately [7].

Friedenreich et al. (2015) verified a reduction of approximately 25% in the risk of breast cancer in active versus inactive women in different population groups and all types of activities (leisure, occupational, or domestic) [7]. These findings are due to metabolic control and lower adiposity when practicing physical exercise. In our study, after logistic regression analysis adjusted for age and BMI, we found that active women have a lower risk of breast cancer in both the pre- and postmenopausal stages (Table 3).

The strengths of this study were the use of DXA for assessment of body composition, the adjustment by age and BMI in statistical analysis, and the inclusion of women in different menopausal stages. The use of a questionnaire to assess the level of physical activity was a limiting factor.

In conclusion, we found that women with a low percentage of lean mass and high body and abdominal adiposity in the premenopausal stage were more likely to develop breast cancer. In addition, regular physical activity remained inversely associated with breast cancer in pre- and postmenopausal women.

References

1. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:31-42.
2. Freitas-Junior R, Gonzaga CM, Freitas NMA, Martins E, Dardes RCM. Disparities in female breast cancer mortality rates in Brazil between 1980 and 2009. *Clinics.* 2012;67:731-7.
3. Rohan TE, Heo M, Choi L, Datta M, Freudenheim JL, Kamensky V, et al. Body fat and breast cancer risk in postmenopausal women: a longitudinal study. *J Cancer Epidemiol.* 2013;2013; doi: 10.1155/2013/754815.
4. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, Freedman DM. Physical activity and breast cancer risk among pre- and postmenopausal women in the U.S. Radiologic Technologists cohort. *Cancer Causes Control.* 2009;20:323-33.
5. Schmitz KH, Williams NI, Kontos D, Domchek S, Morales KH, Hwang WT, et al. Dose-response effects of aerobic exercise on estrogen among women at high risk for breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154:309-18.
6. Xia X, Chen W, Li J, Chen X, Rui R, Liu C, et al. Body mass index and risk of breast cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2014; doi: 10.1038/srep07480.
7. Friedenreich CM, Neilson HK, Wang Q, Stanczyk FZ, Yasui Y, Duha A, et al. Effects of exercise dose on endogenous estrogens in postmenopausal women: a randomized trial. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22:863-76.
8. Dorgan JF, Klifa C, Shepherd JA, Eggleston BL, Kwiterovich PO, Himes JH, et al. Height, adiposity and body fat distribution and breast density in young women. *Breast Cancer Res.* 2012; doi: 10.1186/bcr3228.
9. Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: A critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr.* 2012;31:583-601.
10. Ronco AL, Boeing H, Stefani E, Schulz M, Schulze M, Pischon T. A Case-control study on fat-to-muscle ratio and risk of breast cancer. *Nutrition and Cancer.* 2009;61:466-74.
11. Bandera EV, Chandran U, Zirpoli G, Gong Z, McCann SE, Hong CC, et al. Body fatness and breast cancer risk in women of African ancestry. *BMC Cancer.* 2013;13:1-13.
12. Habicht JP. Estandarización de métodos epidemiológicos cuantitativos sobre el terreno. *Bol Oficina Sanit Panam* 1974;76:375-84.

13. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1423-34.
14. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010.
15. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1381-95.
16. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32 Suppl 9:498-504.
17. Czerniak U, Demuth A, Skrzypczak M. Associations of physical activity and inactivity with body tissue composition among healthy Polish women and women after mastectomy. *Homo.* 2014;65:423-31.
18. Lohman TG, Roche A, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged Edition. Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.
19. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity; 1997.
20. Valdez R, Seidell JC, Ahn YI, Weiss KM. A new index of abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease: a cross-population study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1993;17:77-82.
21. Valdez R. A simple model-based index of abdominal adiposity. *J Clin Epidemiol.* 1991;44:955-6.
22. Petak S, Barbu CG, Yu EW, Fielding R, Mulligan K, Sabowitz B, et al. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: body composition analysis reporting. *J Clin Densitom.* 2013;16:508-19.
23. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb AS, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:694-701.
24. WCRF. World Cancer Research Fund. AICR. American Institute for Cancer Research. Breast cancer 2010 - Report: food, nutrition, physical activity, and prevention of breast cancer. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2010.
25. Tworoger SS, Eliassen AH, Missmer SA, Baer H, Rich-Edwards J, Michels KB, et al. Birthweight and body size throughout life in relation to sex hormones and prolactin concentrations in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2494-501.

26. Rose DP, Vona-Davis L. Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*. 2010;66:33-8.
27. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
28. McDonald CK, Bauer JD, Capra S. Body Composition and Breast Cancer- the Role of Lean Body Mass. *Cancer Forum*. 2011;35:102–106.
29. Paxton RJ, King DW, Garcia-Prieto C, Connors SK, Hernandez M, Gor BJ, et al. Associations between body size and serum estradiol and sex hormone-binding globulin levels in premenopausal African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E485-90.
30. Nakajima K, Takeoka M, Mori M, Hashimoto S, Sakurai A, Nose H, et al. Exercise effects on methylation of ASC gene. *International Journal of Sports Medicine*. 2010;31:671-5.
31. Zeng H, Irwin ML, Lu L, Risch H, Mayne S, Mu L, et al. Physical activity and breast cancer survival: an epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133:127-35.
32. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008;66:1-9.

Table 1. Differences in body composition and level of physical activity between cases and controls according to menopausal status

Variables	Premenopausal			Postmenopausal		
	Cases (n = 45)	Controls (n = 88)	p ¹	Cases (n = 71)	Controls (n = 138)	p ¹
Body weight (kg)	65.8 (59.7–78.2)	67.6 (61.4–74.6)	0.956	65.8 (60.6–74.0)	66.0 (60.1–76.9)	0.636
Height (m)	1.61 (1.56–1.63)	1.60 (1.56–1.64)	1.000	1.56 (1.52–1.59)	1.57 (1.53–1.61)	0.261
Body mass index (kg/m ²)	25.8 (23.1–30.7)	26.6 (23.0–30.2)	0.618	26.7 (24.6–30.0)	27.4 (24.6–29.9)	0.759
Waist circumference (cm)	90.6 (82.3–101.2)	86.0 (78.0–95.7)	0.058	92.5 (83.3–100.0)	92.0 (83.0–100.5)	0.780
Waist–height ratio	0.51 (0.55–0.65)	0.55 (0.49–0.60)	0.092	0.59 (0.53–0.63)	0.59 (0.54–0.63)	0.515
Conicity index	1.53 (1.43–1.59)	1.45 (1.36–1.53)	0.003	1.56 (1.49–1.61)	1.53 (1.45–1.60)	0.131
Body fat (%)	46.7 (42.8–49.9)	44.0 (39.6–49.5)	0.103	46.3 (39.0–49.5)	47.0 (42.1–50.1)	0.322
Body lean mass (%)	51.0 (48.3–55.3)	53.8 (49.6–58.0)	0.070	51.9 (49.0–58.8)	51.1 (48.4–55.6)	0.326
Android fat (%)	50.9 (45.1–54.1)	47.6 (42.2–53.0)	0.111	51.2 (45.5–54.6)	52.0 (47.0–54.8)	0.381
Gynoid fat (%)	53.1 (49.0–56.5)	51.5 (48.2–55.0)	0.338	51.0 (49.0–55.1)	52.8 (48.6–55.7)	0.170
Android–gynoid fat ratio	0.94 (0.87–0.99)	0.91 (0.81–1.01)	0.200	0.98 (0.91–1.04)	0.98 (0.90–1.02)	0.498
MET (kcal/ min)	240 (0–1173)	1164 (442–1920)	<0.001	495 (99–2142)	960 (198–1920)	0.157

Values are presented as median and interquartile. MET: metabolic equivalents ¹ *Mann–Whitney U test*.

Table 2. Association of body composition, physical activity, and breast cancer risk in women according to menopausal status

	PREMENOPAUSAL			POSTMENOPAUSAL		
	Cases/Controls	OR (95% CI)	p	Cases/Controls	OR (95% CI)	p
Body mass index (kg/m²)						
18.5–24.9	19/33	Ref.		22/36	Ref.	
>25	26/55	0.82 (0.39–1.71)	0.598	49/102	0.79 (0.42–1.48)	0.454
Waist circumference (cm)						
≤ 80	6/28	Ref.		7/22	Ref.	
≥ 80	36/57	2.95 (1.11–7.82)	0.025	61/113	1.70 (0.68–4.20)	0.249
Waist–height ratio						
≤ p50	21/45	Ref.		40/78	Ref.	
> p50	21/40	1.12 (0.54–2.36)	0.755	31/60	1.01 (0.56–1.79)	0.980
Conicity index						
≤ p50	16/49	Ref.		32/76	Ref.	
> p50	26/36	2.21 (1.04–4.71)	0.038	39/62	1.49 (0.84–2.66)	0.171
Body lean mass (%)						
≤ p50	28/38	Ref.		34/72	Ref.	
> p50	17/50	0.46 (0.22–0.96)	0.038	37/66	1.19 (0.67–2.10)	0.557
Body fat (%)						
≤ p50	17/50	Ref.		37/68	Ref.	
> p50	28/38	2.17 (1.04–4.52)	0.038	34/70	0.89 (0.50–1.58)	0.698
Android fat (%)						
≤ p50	17/51	Ref.		38/67	Ref.	
> p50	28/37	2.27 (1.09–4.74)	0.028	33/71	0.82 (0.46–1.45)	0.496
Gynoid fat (%)						
≤ p50	19/48	Ref.		40/65	Ref.	
> p50	26/40	1.64 (0.80–3.39)	0.179	31/73	0.69 (0.39–1.23)	0.206
Android–gynoid ratio						
≤ p50	17/51	Ref.		36/74	Ref.	
> p50	28/37	2.27 (1.09–4.74)	0.028	35/64	1.12 (0.63–1.99)	0.689
Physical activity						
Sedentary	17/58	Ref.		31/83	Ref.	
Active	28/30	0.31 (0.15–0.66)	0.002	40/55	0.51 (0.29–0.92)	0.023

APÊNDICE

**APÊNDICE A- QUESTIONÁRIO DE PESQUISA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
MESTRADO NUTRIÇÃO E SAÚDE**

NQUES _____

PESQUISA: "Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama atendidas em Goiânia."

QUESTIONÁRIO

Número prontuário: _____	PRONT _____
Número da pessoa: _____	PESSOA _____
Data da entrevista: ___/___/___	DE ___/___/___
Horário do início da entrevista: _____ hs	HORAIN ____:____
Entrevistador: (1) Cristina (2) Jessika (3) Jordana (4) Lara (5) Lorena (6) Maria	ENTREV ____
Endereço completo : _____ _____	
Telefones: res() _____ () _____ cel. _____ () _____ recado _____ E-mail: _____	
IDENTIFICAÇÃO	
1. Qual é o seu nome? _____	
2. Cor da pele ou Raça (Perguntar ao entrevistado e marcar a declarada) : (1) Branca (2) Preta (3)Parda (4) Amarela (5) indígena	RACA ____
CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS	
3. Qual é a sua data de nascimento? ___/___/_____	DN _____
3b. Calcular a idade em anos completos e anotar (pode ser após a entrevista): ____ (anos completos)	IDADE ____
4. Sobre o seu estado civil a Sra. é (ler as opções de resposta): (1) Casado ou vive junto c/ o companheiro (2) Solteiro (3) Separado(a)/divorciado(a) (4) Viúvo(a) (5) Outro _____ (9) Ignorado	ESTCIVIL ____
5. Onde a senhora nasceu? (1) Goiânia (2) Interior do Estado de Goiás (3) Outras cidades da RCO (4) Cidades da Região Norte (5) Cidades da Região Nordeste (6) Cidades da Região Sudeste (7) Cidades da Região Sul Cidade/Estado Por extenso: _____	NASCEU ____
6. Em que cidade a Sra. mora atualmente? (1) Goiânia (2) Interior do Estado de Goiás (3) Outras cidades da RCO (4) Cidades da Região Norte (5) Cidades da Região Nordeste (6) Cidades da Região Sudeste (7) Cidades da Região Sul Cidade/Estado Por extenso: _____	MORA ____
7. Até que série a Sra. completou na escola ? (01) Analfabeto (02) Não terminou o ensino fundamental 1/primário (1 a 4ª série ou 1º ao 5º ano após reforma) (03) Ensino Fundamental 1 completo (terminou a 4ª serie ou 5º ano) (04) Ensino Fundamental 2 incompleto (Entre a 5ª e 8ª série ou entre 6º e 9º anos) (05) Ensino Fundamental 2 completo (Terminou a 8ª série ou 9º ano) (06) Ensino Médio incompleto (Entre 1º e 3º anos) (07) Ensino Médio completo (Terminou o 3º ano) (08) Ensino Superior incompleto (Não terminou a Faculdade) (09) Ensino Superior completo (Terminou a Faculdade) (99) Ignorado	SERIESCOL ____
8. Total anos de estudo? ____ anos completos (00) Analfabeto (99) Ignorado	ANOESTUDO ____

9. No último mês, a senhora trabalhou ou recebeu algum dinheiro de pensão ou aposentadoria, por exemplo? (1) Não (2) Sim (9) Ignorado	MESRENDA __
10. Qual é a renda mensal da sua família? Reais: _____ Calcular em salários mínimos (calcular depois) _____ 2014: 724 Reais/ 2015: 788 Reais/ 2016 880 reais (88) Não se aplica (Pular par a questão 14) (99) Ignorado (Pular par a questão 14)	RENDAR _____ _____, _____ RENDASM __
11. Quantas pessoas vivem dessa renda? Numero de pessoas _____. (88) Não se aplica (99) Ignorado	PESREND __
12a. Renda per capita mensal. Calcular em reais (calcular após encerrar a entrevista) _____ (88) Não se aplica (99) Ignorado 12b. Renda Per capita em salários mínimos. Calcular em SM vigente no ano (calcular após encerrar a entrevista) _____ (88) Não se aplica (99) Ignorado	PERCAPTA _____ _____, _____ PERCPATSM __
13. De forma geral essa renda é (Ler as opções): (1) Variável (2) Fixa (3) Fixa e variável (8) Não se aplica (9) Ignorado	FORMAREND __
AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	
14. Com relação ao seu peso atual a Sra. se acha? (Ler as opções) (1) Muito magra (2) Magra (3) Normal (4) Um pouco gorda (5) Me sinto gordo ou muito gordo (9) Ignorado	PERCEPESO __
15. A Sra. teve GANHO de peso nos últimos 6 meses? Ganhou peso (1) Não (pule p/ questão 17) (2) Sim (9) Ignorado (pule p/ questão 17)	GANHO __
16. Quanto de peso a Sra. GANHOU nos últimos 6 meses? _____, _____ kg (Pule para a questão 19) (888) Não se aplica (999) Ignorado	GANPESO _____, _____
17. A Sra. teve PERDA de peso nos últimos 6 meses? Perdeu peso (1) Não (pule para questão 20) (2) Sim (9) Ignorado (pule p/ questão 20)	PERDA __
18. Quanto de peso a Sra. PERDEU nos últimos 6 meses? (Caso ela tenha ganhado peso, não fazer essa pergunta). _____, _____ kg (888) Não se aplica (999) Ignorado	PERPESO _____, _____
19. A Sra. sabe o motivo pelo qual teve essa alteração de peso? (01) Não (02) Alimentação (03) Internação (04) Cirurgia (05) Resfriado (06) Depressão (07) Remédios (08) Infecção. Qual? _____ (09) Outros. Quais? _____ (88) Não se aplica (99) Ignorado	MOTPESO ____
20. Qual era o seu peso há 6 meses atrás? _____, _____ Kg (99) Ignorado	PESO6ME _____, _____
21. Vamos verificar seu peso atual? _____, _____ kg (999,99) Ignorado	PESOMED __ __ __, ____
22. Vamos medir sua altura? __, __ m	ALTMED __, ____
23. Calcular o Índice de massa Corporal __ __, __ __	IMC __ __, __ __
23a. Classificação IMC atual (1) Baixo peso (até 18,49 kg/m ²) (2) Normal (18,5-24,99 kg/m ²) (3) Sobrepeso (25-29,99 kg/m ²) (4) Obesidade 1 (30-34,99 kg/m ²) (5) Obesidade 2 (35 a 39,99 kg/m ²) (6) Obesidade 3 (≥ 40 kg/m ²)	CLASIMC __
23b. Classificação do IMC(kg/m²) atual quando a paciente for idosa (≥ 60 anos): (1) Baixo peso (< 22,0) (2) Normal (22,0-27,0) (3) excesso de peso (> 27,0) (8) NSA (Não é idosa)	IMCIDOSA __
24. Calcular o peso ideal: _____, _____ kg Cálculo: 21,5xaltura ²	PESOIDEA __ __ __, ____
25. Vamos medir a sua circunferência da cintura? __ __ __, __ __ cm	CIRCINTU1 __ __ __ __ __ __, __ __ __ CIRCINTU2 __ __ __ __ __ __

	CIRCINTU3 ___
25 a. Classificação do risco de complicações metabólicas associadas com a obesidade: (1) ≤ 80 Risco normal (2) >80 e ≤ 88 Risco aumentado (3) > 88 Risco muito aumentado	CLASCIN ___
26. Vamos medir sua dobra cutânea subescapular? ___ , ___ mm	DCSUBES1 ___ , ___ DCSUBES2 ___ , ___ DCSUBES3 ___ , ___
26a. Agora vamos medir sua dobra cutânea tricípital? ___ , ___ mm	DCTC1 ___ , ___ DCTC2 ___ , ___ DCTC3 ___ , ___
26b. A próxima será a dobra cutânea bicipital: ___ , ___ mm	DCBC1 ___ , ___ DCBC2 ___ , ___ DCBC3 ___ , ___
26c. Por último a dobra cutânea supra ilíaca: ___ , ___ mm	DCS I1 ___ , ___ DCS I2 ___ , ___ DCS I3 ___ , ___
26d. Porcentagem de gordura obtida pelo somatório das dobras: ___ , ___ %	GORDURADC ___ ___ , ___
26e. Massa gorda em Kg, obtida pelo somatório das dobras cutâneas ___ , ___ ___ Kg	KGGORDC ___ ___ , ___
As questões a baixo devem ser preenchidas com os resultados da impedância bioelétrica (BIA). Lembrar que: todo objeto metálico (brinco, pulseira, relógio) tem que ser retirado; conferir se a entrevistada não tem marcapasso; conferir se a entrevistada fez jejum (de alimentos e bebidas-café e bebida alcoólica) e não fumou duas horas antes da medida.	
27a. Porcentagem de massa magra (%) ___ , ___ %	BIAMAGR ___ , ___
27b. Massa magra em Kg, obtida pela BIA ___ , ___ Kg	KGMAGR ___ , ___
27c. Porcentagem de massa gorda (%) ___ , ___ %	BIAGORD ___ , ___
27d. Massa gorda em Kg, obtida pela BIA ___ , ___ Kg	KGGORD ___ , ___
27e. Água corporal (%) ___ , ___ %	AGUACOR ___ , ___
27f. Taxa metabólica basal ___ , ___ Kcal	TMB ___ , ___
27g. Estimativa da Necessidade energética ___ , ___ Kcal	ENE ___ , ___
27h. Reactância ___ Codificar com 999 para questionários que não tiver valor	REA ___
As questões abaixo devem ser preenchidas com os resultados do exame DXA	
28a. Peso da massa magra (quilograma): ___ , ___ kg	MMAGRA ___ , ___
28b. Porcentagem de massa magra (%): ___ , ___ %	PORMMAGRA ___ ___ , ___
28c. Peso da massa gorda (quilograma): ___ , ___ kg	MGORDA ___ ___ , ___
28d. Porcentagem de massa gorda (%): ___ , ___ %	PORMGORDA ___ ___ , ___
28e1. Porcentagem de massa gorda na região androide ___ , ___ %	ANDMGORDA ___ ___ , ___
28e2 Kg de massa gorda na região androide ___ , ___ kg	KGAND ___ , ___
28f. Porcentagem de massa gorda na região ginoide ___ , ___ %	GINMGORDA ___ ___ , ___
28e2 Kg de massa gorda na região ginoide ___ , ___ kg	KGIN ___ , ___
28g. Razão Gordura androide/ginoide ___ , ___	RAZAOAND/GIN ___ ___ , ___
28h. Peso corporal obtido pelo DXA: ___ , ___ kg	PESODXA ___ , ___

SITUAÇÃO DE SAÚDE					
29. Na sua família há algum caso de câncer de mama em parente de primeiro grau? (Mãe, irmã e/ou filha) (1) Não (2) Sim (9) Ignorado					HFCAMAMA__
30. Quais doenças (além do câncer de mama- Ler apenas quando for CASO) o médico já disse que a Sra. têm? (1) Diabetes (2) Hipertensão (3) Dislipidemia (4) Doenças cardiovasculares (8) Não possui diagnóstico (5) Outras					OUTDOEN__
31. A senhora fez algum exame recente para avaliar a gordura (colesterol, triglicerídeos) e açúcar no sangue? (Olhar antes no prontuário para ver se tem, com data de no máximo 1 mês atrás)					
Exame	Resultado (valor)	Valor de referência	Método Laboratorial	Data do exame	EXCOL____, __
Colesterol total (mg/dL)					EXHDL ____ , __
HDL(mg/dL)					EXLDL ____ , __
LDL (LDL=CT-HDL-TG/5) (mg/dL)					EXTG ____ , __
VLDL(mg/dL)					EXGLIJ ____ ,
Triglicérides (mg/dL)					—
Glicemia de jejum (mg/dL)					EXHEMOG ____
Hemoglobina glicada (%)					—, —
Glicose Média Estimada (mg/dL)					INSU ____ , __
Insulina (uU/mL)					HOMA IR ____
HOMA IR					—
HOMA BETA					HOMA BETA ____
Relação/ Glicose					—
Complemento C3 (mg/dL)					RELGLIC ____
Complemento C4 (mg/dL)					C3 ____
PCR (mg/L)					C4 ____
Alfa-glicoproteína ácida(mg/dL)					PCR ____
Observações:					ALFA ____
32. A Sra. Lembra quantos anos tinha quando menstruou pela primeira vez? (1) Não (2) Sim. Quantos:_____ (se ela responder sim, codificar a idade da 1ª menarca)					MENARCA__
33. Hoje a senhora menstrua? (1) Não (2) Sim. Pré-menopausa. (Pular a questão 35)					HJMESTRU__
34a. Tem mais de 1 ano que a senhora parou de menstruar? (1) PRÉ-MENOPAUSA (Ainda menstrua) (2) MENOPAUSA (< 1ano sem menstruar) (3) PÓS-MENOPAUSA (≤ 1ano sem menstruar)					MENOPAUSA__
34b. A senhora lembra-se com quantos anos parou de menstruar? ___ em anos completos					IDADEMENOP __
35. A Sra. engravidou alguma vez? (1) Não (Pule para questão 39) (2) Sim (9) Ignorado (pular para pergunta 39)					ENGRAV __
36. Quantas vezes a Sra. engravidou? _____ vezes (88) Não se aplica (99) Ignorado					NGRAVID ____
37a. Quantos filhos a senhora teve? (Perguntar apenas para as que já engravidaram alguma vez. Deixar claro que são os filhos geridos pela entrevistada) Filhos ____ . Codificar como 00 para as que nunca engravidaram					FILHOS ____
37b. A senhora lembra quantos anos tinha quando nasceu seu primeiro filho (perguntar APENAS se a mulher referir ter algum filho biológico)? ____ anos completos. Codificar como 88 para as que nunca engravidaram					IDADE1FILHO __

38. A senhora amamentou, ao seio, alguma vez? (1) Não (2) Sim	AMAMEN__
38 a. Quanto tempo durou a amamentação _____ meses (88) Não se aplica (99) Ignorado	TAMAMENT __ __ —
39. A senhora usa ou já usou de anticoncepcional oral ou injetável? (1) Não (pular para 40) (2) Sim (9) Ignorado (pular para 40)	USOACO __
39 a. Quanto tempo a senhora usou anticoncepcional oral ou injetável? _____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado	TUSACO__ __
40. A senhora realiza ou já realizou terapia de reposição hormonal? (1) Não (pular para 41) (2) Sim (9) Ignorado (pular para 41)	USOTRH__
40 a. Quanto tempo a senhora realizou terapia de reposição hormonal? _____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado	TUSOTH __ __
41. Estadiamento da doença (Ver no prontuário, conferir com o médico e anotar), ver significado dos códigos no MANUAL do entrevistador na hora de codificar. (01) Estádio 0; (02) Estádio I; (03) Estádio IA; (04) Estádio IIA; (05) Estádio IIB; (06) Estádio IIIA; (07) Estádio IIIB; (08) Estádio IIIC; (09) Estádio IV (88) Não se aplica (quando a entrevistada for controle)	ESTADIAMENTO__ —
42. Anotar o regime de quimioterapia adotado (ver no prontuário e conferir com o médico): (1) CMF (2) AC (3) AC-T (4) TC (5) FAC (6) TAXOL (7) FAC +TAXOL (8) Não se aplica (quando a entrevistada for controle)	REGIMQUIM__
43a. Anotar o numero de ciclos preconizados para a quimioterapia (ver no prontuário e conferir com o médico): _____	CICLOSQUIM__
43b. Tipo de quimioterapia: (1) Neoadjuvante (2) Adjuvante (8) NSA (Quando for	TIPOQUIM __
TABAGISMO	
44. A Sra. fuma ou já fumou cigarro/cachimbo/charuto? (1) Não e nunca fumou (Pule para questão 49) (2) Sim, é fumante (não perguntar a 48) (3) Sim, ex-fumante (Tempo > 1 ano: Pule para questão 47)	FUMA __
45. Se sim, quantos cigarros/cachimbos ou charutos por dia? _____ (88) Não aplica (99) Ignorado	NCIGARR __ __
46. Na ultima semana quantos dias a Sra. fumou? Dias da semana ____ (88) Não aplica (99) Ignorado	DIASCIGARR__
47. Com que idade a Sra. começou a fumar? _____ anos (88) Não aplica (99) Ignorado	IDADFUMA __ __
48. Há quanto tempo parou de fumar? _____ dias _____ meses _____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado	PAROUFDIA __ PAROUFMES __ PAROUFANO __
BEBIDA ALCOOLICA	
49. Com que frequência a senhora consome qualquer tipo de bebida alcoólica? (1) Muito frequente= todos os dias ou quase todos os dias (2) Frequente: 1-4 vezes / semana (3) Ocasional= 1-3 vezes / mês (4) Rara: Menos de uma vez / mês (5) Abstinente: < 1 / ano ou aqueles que nunca beberam (Pular para a questão 51) (9) Ignorado	BEBALC __
50. Nos dias que você consome bebida alcoólica, quantas unidades/doses bebe por dia? Cerveja (Garrafa, copo ou lata) _____ Bebidas destiladas tipo uísque (dose) _____ Bebidas destiladas tipo vodka (dose) _____ Vinho (taça, cálice, copo, garrafa) _____	GETANOL __ __ —, — —

Cachaça/pinga (dose, garrafa) _____ Outros (Especificar) _____ Total conversão (g/etanol) _____ (888,88) Não se aplica	
ATIVIDADE FÍSICA IPAQ VERSÃO CURTA	
“As próximas perguntas são sobre as atividades físicas ou exercícios que a Sra. faz. Atividade física é qualquer atividade ou movimento corporal realizado, que aumente a sua respiração, batimentos do coração ou faça o(a) Sr.(a) suar. Isso inclui as atividades realizadas no trabalho, por lazer, por esporte, para ir de um lugar a outro ou nas tarefas domésticas e no quintal. Para responder as perguntas, por favor, pense em todas as atividades que a Sra. faz por pelo menos 10 minutos seguidos de cada vez, sem parar, em uma semana COMUM, TÍPICA. ”	
<u>ATENÇÃO REFORÇAR QUE É O TEMPO GASTO POR DIA E NÃO O TOTAL POR SEMANA</u>	
51. Em quantos dias de uma semana comum a senhora caminha por pelo menos 10 minutos contínuos, em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer ou como forma de exercício? () número de dias (de 1 a 7) (8) Não se aplica (Não realiza caminhada) Pular para 53 (9) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)	DIASCAMINHAD __
52. Nos dias em que a Sra. caminha, por pelo menos 10 minutos seguidos, quanto tempo no total a Sra. gasta caminhando? (anotar o tempo total em minutos) __ __ __ tempo total em minutos/dia (888) Não se aplica (Não realiza caminhada)	MICAMINHAD __ __ __
“Para responder as próximas perguntas sobre atividade física pense que:- Atividades moderadas: são aquelas que precisam de algum esforço físico, fazem a Sra. respirar um pouco mais forte do que o normal e o coração bater um pouco mais rápido. - Atividades vigorosas são aquelas que precisam de um grande esforço físico, fazem a Sra. respirar muito mais forte do que o normal e o coração bater muito mais rápido. ”	
53. (*Além da caminhada) a Sra. faz atividades moderadas, por pelo menos 10 minutos seguidos, no trabalho, por lazer, por esporte, como forma de exercício? Como parte das suas atividades dentro de casa, no quintal ou qualquer outra atividade que aumente moderadamente a sua respiração ou batimentos do coração? <i>Entrevistador:</i> caso seja necessário cite os exemplos: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas etc... (1) Não (Pule para a questão 56) (2) Sim (9) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)	AFMODERADA __
54. Em quantos dias, de uma semana comum, a senhora, faz essas atividades moderadas, por pelo menos 10 minutos seguidos? () número de dias (de 1 a 7) (8) Não se Aplica (Pular para 56) (9) Ignorado (Pular para 56)	DIASMODERADA __
55. Nos dias em que a Sra. faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos seguidos, quanto tempo ao todo, a Sra. gasta fazendo essas atividades? __ __ __ tempo total em minutos/dia (888) Não se aplica	MIMODERADA __ __
56. (Além da caminhada) a Sra. faz atividades vigorosas, por pelo menos 10 Minutos seguidos, no trabalho, por lazer, por esporte, como forma de exercício? Como parte das suas atividades dentro de casa, no quintal ou qualquer outra atividade que aumente muito sua respiração ou batimentos do coração? <i>Entrevistador:</i> caso seja necessário cite os exemplos: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados na casa, no quintal, carregar grandes pesos e trabalhos como usar enxada, britadeira, marreta, etc... (1) Não (Pule para a questão 59) (2) Sim (9) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)	AFVIGOROSA __
57. Em quantos dias, de uma semana comum, a senhora, faz essas atividades vigorosas, por pelo menos 10 minutos seguidos? () número de dias (de 1 a 7) (8) Não se Aplica (Não Realiza-Pulo) (9) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)	DIASVIGOROSA __
58. Nos dias em que a Sra. faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos seguidos, quanto tempo ao todo, a Sra. gasta fazendo essas	MIMVIGOROSA __ __

atividades? ____ tempo total em minutos/dia (888) Não se aplica	
ALIMENTAÇÃO	
59. A Sra. está seguindo alguma dieta ou recomendação alimentar? (1) Não (pule para 62) (2) Sim (9) Ignorado	DIETA __
60. Qual é a dieta ou recomendação alimentar que a Sra. está seguindo? Diminuição de sal (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica aplica Diminuição de gordura, fritura (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica aplica Diminuição de açúcares e doces (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica aplica Diminuição de massas (pão, arroz, macarrão, batata) (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica aplica Outra, Quais? _____ (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica	DIETSAL __ DIETGOR __ DIETAÇU __ DIETCHO __ DIETOUTR __
61. Quem orientou a Sra. a seguir esta dieta ou recomendação alimentar? Nutricionista (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado Médico (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado Enfermeira (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado Família (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado Revista ou jornal (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado Televisão (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado Outros, Qual? _____ (1) Não (2) Sim (8) Não se aplica (9) Ignorado	ORIENUT __ ORIEMED __ ORIENFER __ ORIENFAM __ ORIENREV __ ORIENTV __ ORIENTOUT __
62. Qual o tipo de gordura/óleo que a Sra. usa para cozinhar seus alimentos? (marque apenas uma opção – a mais frequente) (1) soja (2) azeite (3) canola (4) girassol (5) milho (6) banha (7) outro (9) ignorado	TIPOGOR __
63. A Sra. consome a pele do frango ou couro do peixe? (1) Não (2) Sim (às vezes) (8) Não se aplica (vegetariano)	RETPELE __
64. A Sra. retira a gordura da carne antes de comer? (1) Não (às vezes) (2) Sim (8) Não se aplica (vegetariano)	RETGOR __
65. A Sra. usa adoçante todos os dias? (1) Não (2) Sim (3) Sim, menos no café (9) Ignorado	ADOCA__
66. A Sra. coloca sal na comida, depois de pronta? (0) Nunca (1) Quando a comida não está salgada o suficiente (2) Na salada (9) Ignorado	SAL __
67. Quantos copos de água a Sra consome diariamente? (copo de 200ml) (0) nenhum (1) Um copo (2) dois copos (3) três copos (4) quatro copos (5) cinco copos (6) seis copos (7) sete copos (8) oito copos ou mais	CONSAGUA__
Horário do termino da entrevista: _____ hs	HORAFIM __:__:__ —

APÊNDICE B- Manual do entrevistador

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

**MANUAL:
IMPACTO DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO SOBRE
COMPOSIÇÃO CORPORAL, PERFIS LIPÍDICO E
GLICÊMICO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA
ATENDIDAS EM GOIÂNIA**

Coordenadores:
Nutricionista Jordana C. M. Godinho
Prof.^a Dr.^a: Karine Anusca Martins
Prof. Dr.: Ruffo de Freitas Júnior

Goiânia
2014

Este manual foi elaborado com o objetivo de auxiliar os pesquisadores na aplicação dos questionários desta pesquisa. Com orientações específicas para aplicação do questionário com as informações de identificação, sociodemográficas, situação de saúde, consumo de bebida alcoólica, tabagismo, atividade física e marcadores do consumo alimentar. Além disso, são descritas como devem ser a padronização das medidas antropométricas realizadas para avaliação da composição corporal.

1 - APRESENTAÇÃO DA PESQUISA

A realização desta pesquisa é para conhecer o impacto do tratamento quimioterápico na composição corporal e no perfil lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama atendidas Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (PM/HC-UFG).

2 - POSTURAS

2.1 - ENTREVISTADOR:

Deve possuir qualidades como:

- ✓ Honestidade
- ✓ Sinceridade
- ✓ Simpatia e acessibilidade
- ✓ Discrição / reserva
- ✓ Atenção (redobrada)
- ✓ Precisão e perspicácia
- ✓ Clareza
- ✓ Espírito de equipe
- ✓ Pontualidade e compromisso
- ✓ Aparência pessoal

A honestidade e a sinceridade são fundamentais para que os resultados da pesquisa se aproximem ao máximo da realidade. O entrevistador nunca deverá omitir dados ou informações, investigar ou criar respostas, ou pensar **eu acho** em lugar de **o treinamento diz assim** ou esclarecer a(s) dúvida(s) com os coordenadores.

Deve ser cordial e acessível, **informando** ao entrevistado os objetivos e **utilidade** do trabalho, sempre que o mesmo perguntar **sem influenciar** nas respostas ou resultados da pesquisa.

É muito essencial mostrar autoridade sem demonstrar prepotência **e/ou** grosseria. A discrição é imprescindível, e **toda e qualquer** informação obtida não deve ser revelada a outrem.

Atenção, precisão, perspicácia e clareza são essenciais para a análise fidedigna dos dados levantados e não podem ser esquecidos durante toda a entrevista especialmente:

- ✓ Em todo e qualquer treinamento agendado e durante a realização do mesmo
- ✓ Durante a leitura do manual do entrevistador
- ✓ No decurso de cada entrevista realizada
- ✓ Ao decorrer do preenchimento e correção dos questionários

- ✓ Em qualquer adversidade conter os ânimos e se reportar aos coordenadores
- ✓ O espírito de equipe, pontualidade, boa aparência (não usar roupas de comprimento curto e usar jalecos/ sem adornos / cabelos presos / tênis ou sapato fechado e confortável), e compromisso caracterizam um **bom entrevistador**, pois sem essas características não há garantias que as dificuldades encontradas venham a ser superadas, bem como que o cronograma seja cumprido.

2.2 – ANTROPOMETRISTA

- ✓ A qualidade de seu trabalho será o maior determinante da qualidade dos resultados do estudo.
- ✓ 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.
- ✓ Durante a entrevista, não demonstrar aprovação, desaprovação e/ou surpresa frente aos resultados.
- ✓ As dúvidas que surgirem no decorrer do levantamento deverão ser comunicadas e resolvidas com o supervisor da pesquisa.
- ✓ Todas as informações obtidas na entrevista são confidenciais e não podem ser reveladas, portanto, o que você observou não deverá ser comentado fora do âmbito da pesquisa.
- ✓ Em caso de dúvida, consultar a supervisora da pesquisa (Jordana-96001896);
- ✓ ANTROPOMETRISTA: profissional capacitado para a coleta de medidas antropométricas. Este deve ser gentil, **usar sempre o jaleco** e crachá da instituição com a devida identificação, lavar as mãos antes do contato com cada indivíduo, limpar com álcool a balança e o adipômetro na frente da entrevistada
- ✓ Em caso de dúvidas nas medidas realizadas, sempre REPETIR.
- ✓ O valor da medida antropométrica obtida deve ser anotado imediatamente com segurança e com boa caligrafia.
- ✓ Os equipamentos devem estar em perfeito funcionamento (sempre conferir antes de iniciar as avaliações).
- ✓ O local de avaliação deve oferecer clareza suficiente para uma boa leitura da escala de medidas.

3- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Serão consideradas elegíveis:

- 1) Para o grupo expostas:
 - pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama, antes do início do tratamento quimioterápico com intenção curativa (adjuvante e neoadjuvante);
 - com idade superior a 18 anos;
- 2) Para o grupo não expostas:
 - mulheres, sem câncer de mama, com ou sem alterações benignas na mama; que nunca foram submetidas a qualquer tipo de tratamento quimioterápico e/ou diagnosticada com câncer;

- pacientes que se enquadrarem no pareamento por idade (quinqüênio) e classificação do estado nutricional por faixa de IMC;

Serão excluídas da pesquisa:

1) Para o grupo expostas:

- idade inferior a 18 anos;
- diagnóstico de outra neoplasia, concomitante ao câncer de mama;
- pacientes submetidas a tratamento quimioterápico anterior para o câncer de mama ou qualquer outro tipo de neoplasia;
- pacientes que estejam em quimioterapia paliativa;
- mulheres com dificuldade cognitiva, que impossibilitasse a compreensão sobre o trabalho e a coleta das informações necessárias para a pesquisa (Ex: diagnóstico de doenças psiquiátricas ou dificuldades cognitivas);
- pacientes com amputação ou problemas ortopédicos que comprometam o estado nutricional e/ou impossibilidade a tomada das medidas antropométricas necessárias;
- mulheres com diagnóstico de câncer de mama, porém que não são atendidas no PM/HC-UFG;

2) Para o grupo não expostas:

- idade diferente à requerida para o pareamento ou faixa de classificação do estado nutricional diferente do grupo de expostas;
- diagnóstico de qualquer tipo de neoplasia no momento da entrevista e/ou anterior;
- mulheres que já tiverem realizado qualquer tipo de quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e imunoterapia;
- mulheres com dificuldade cognitiva, que impossibilitasse a compreensão sobre o trabalho e a coleta das informações necessárias para a pesquisa (ex: diagnóstico de doenças psiquiátricas ou dificuldades cognitivas);
- com amputação ou problemas ortopédicos que comprometam o estado nutricional e/ou impossibilidade a tomada das medidas antropométricas necessárias;
- mulheres que não forem atendidas pelo HC-UFG;

4- CHECK-LIST ANTES DE INICIAR:

Ao chegar para realização da entrevista obedeça aos seguintes passos:

- ✓ **Passo 1:** Confira antes todo o material necessário para realização da entrevista- Termo de consentimento Livre e Esclarecido-TCLE, Manual da pesquisa, questionário de entrevista, lápis, borracha, prancheta, balança, fita métrica, adipômetro, BIA, caderno de agendamento da avaliação nutricional (DXA) e BIA (quando não for possível realizar no mesmo dia, sempre agendar)

- ✓ **Passo 2:** Conferir com a equipe as pacientes com diagnóstico de câncer e antes de aborda-las deve-se conferir os prontuários, coletando dados como: data de nascimento, nome, diagnóstico confirmado de câncer de mama, se há registros de câncer anterior, regime de quimioterapia etc.
- ✓ **Passo 3:** Identifique-se ao serviço deixando claro que é entrevistadora responsável pela pesquisa **“Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfil lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama atendidas em Goiânia”**
- ✓ **Passo 4:** Identifique-se à paciente apresentando o crachá.

5- ABORDAGEM:

5.1- Apresentação do entrevistador:

“Bom dia ou boa tarde, meu nome é _____ (exibir o crachá de identificação), sou auxiliar de pesquisa da Universidade Federal de Goiás. Estamos fazendo uma pesquisa sobre o impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfil lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama; gostaria de saber se a senhora poderia participar?”.

5.2- Leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Ler o TCLE à paciente pausadamente, quantas vezes forem necessárias, caso a mesma aceite participar coletar assinatura nas duas cópias dos documentos e entregar uma via da carta de informação à entrevistada.

Caso a paciente recuse participar: agradeça, despeça e anote no **caderno ata de recusa**: nome da paciente, os motivos da recusa e nome do entrevistador.

5.3- Ao começar a entrevista:

- ✓ Os questionários deverão ser preenchidos, com letras e sinais claros e sem rasuras. Falhas ou inexatidão podem invalidar o instrumento
- ✓ Não altere as informações por conta própria, mesmo que lhe pareçam inexatas, procure obter dados exatos
- ✓ Quando houver resistência da entrevistada com receio de comprometimento, é importante destacar os objetivos da pesquisa, bem como a garantia do sigilo das informações e o fato de que para a pesquisa, o que importa é o conjunto de dados e não as informações individuais
- ✓ Qualquer informação suplementar importante anote-a, no verso do questionário, como observações
- ✓ Repasse para o coordenador a dúvida ou informação importante que considerar necessária ser discutida
- ✓ Os questionários preenchidos deverão ser entregues no mesmo dia ou um dia após a realização da entrevista ao coordenador da pesquisa, além de assinar a **ata de controle de entrega dos questionários**.

5.4- Ao final da entrevista:

- ✓ **Não esquecer:** codificar todas as repostas das questões, conforme as repostas obtidas. **Sempre que necessário reler esse manual**

- ✓ Ao codificar uma questão, cujas repostas foram puladas em função da própria orientação da questão, lembrar de marcar o item **NÃO SE APLICA** (88)
- ✓ A condição de **IGNORADO (99)** para a codificação será marcada quando a entrevistada não referir o item correspondente, não souber ou se recusar a responder a questão
- ✓ Não saia do campo com dúvidas, sempre esclareça-las com a entrevistada, para não precisar ligar e confirmar a resposta
- ✓ Não esquecer de marcar com a entrevistada data e horário para avaliação no DXA (e quando necessário BIA), explicando o procedimento e a importância do mesmo para a pesquisa. Data marcada deve ser o mais rápido possível e **SEMPRE** antes do primeiro dia da quimioterapia.

MANUAL DE INSTRUÇÕES

INSTRUÇÕES ESPECÍFICAS

Número prontuário: __ __ __ __ __ __ __ __. Numerar de acordo com o número do prontuário da paciente. **Sempre conferir** é muito importante que essa informação seja CORRETA, pois se precisarmos coletar dados futuros colheremos no prontuário.

Número da pessoa: __ __ __. Numere de acordo com a ordem das entrevistas realizadas. Ou seja, a primeira mulher entrevistada terá o *Número da pessoa:* 0 0 1 a segunda 0 0 2 e assim por diante.

Data da entrevista: __ __ / __ __ / __ __ Colocara a data de realização da entrevista.

Horário do início da entrevista: __ hs __ min. Preencher o horário do início da entrevista com horas e minutos.

Entrevistador: _____ Escreva seu nome completo. Na coluna de codificação, será acrescentada a variável ENTREV __ __ onde deve ser colocado o número respectivo a cada entrevistadora (Será estabelecido de acordo com o treinamento dos entrevistadores).

Endereço: _____ Registrar, nominalmente, o endereço do domicílio com informações sobre rua, nº, complemento (quando houver), referência (como ir até a casa), bairro, cidade, CEP.

Telefone: _____ Registre o telefone da residência e celular(es). Caso não tenha nenhum destes, solicite algum número de telefone de vizinho ou parente ou telefone comunitário para recado. Para a pesquisa é importante anotar o máximo de número possível, sempre repetir todos os números para confirmar, e confirmar os DDD's de todos os números fornecidos.

PERGUNTA 1. Qual é o seu nome?

Preencher o nome completo do entrevistado, não abreviando sobrenome. Caso seja contra a vontade do informante coloque apenas o primeiro nome. OBS: É importante ter esse dado, pois se o número do prontuário estiver errado com o nome completo e data de nascimento é possível localiza-lo.

PERGUNTA 2 Cor da pele ou raça:

Perguntar e marcar a que a entrevistada responder.

PERGUNTA 3. Qual é a sua data de nascimento? __ __ / __ __ / __ __ __ __

Preencha a data de nascimento do entrevistado. Anotar a idade verdadeira (biológica). Caso o entrevistado tenha dificuldade de responder ou apresentar confusão, pedir o documento de identidade e anotar os dados conforme o documento. Se não souber a data ou souber apenas o mês e/ou o dia, preencher os campos correspondentes com 12/12/1212 (IGN especial para datas).

PERGUNTA 3b. Entrevistador calcular a idade, em anos completos, a partir da data de nascimento até a data da entrevista e marcar.

PERGUNTA 4. Sobre o seu estado civil a Sra é (ler as opções de resposta):

Formule a questão e leia as opções de resposta. Considerar como “solteiro” se nunca viveu maritalmente com outra pessoa. Considerar como “viúvo”, se o entrevistado vivia maritalmente com outra pessoa que morreu. Considerar como “separado” ou “divorciado”, se já viveu maritalmente com outra pessoa, mas não estão mais morando juntos. Marque “Outro” caso a resposta não se enquadre em nenhuma das opções acima

PERGUNTA 5. Onde a senhora nasceu?

Marcar: “(1) Goiânia” se nasceu em Goiânia-GO **ou** “(2) Outra. Qual (cidade e estado)” se nasceu em outra cidade, não esquecendo de colocar o estado.

PERGUNTA 6. Em que cidade a senhora mora atualmente?

Marcar: “(1) Goiânia” se mora em Goiânia-GO **ou** “(2) Outra. Qual (cidade e estado)” se mora em outra cidade, não esquecendo de colocar o estado.

PERGUNTA 7. Até que série a Sra. completou na escola ?

Marque os itens correspondentes. O item “não se aplica” refere-se a entrevistada que não estudou em escola/grupo, e o “ignorado”, se recusar-se a responder esta questão.

PERGUNTA 8. Total anos de estudo?

Calcule quantos anos ela estudou considerando (01) para o primeiro ano do ensino fundamental até (12) para o último ano do ensino médio. Formação superior, independente de concluída ou não, será registrada como (13). (88) Não se Aplica e o (99) “ignorado”, se ela recusar-se a responder esta questão.

PERGUNTA 9. No último mês, a Sra. trabalhou ou recebeu algum dinheiro de pensão, ou aposentadoria, por exemplo?

Marque “(1) Não” se a entrevistada não referir ter nenhum tipo das rendas citadas e “(2) Sim” se referir. O “ignorado”, deve ser marcado se a paciente recusar-se a responder esta questão.

PERGUNTA 10. Qual a renda mensal da sua família?

Escrever a renda em reais no momento da entrevista e depois calcular em salários mínimos. Codificar em salários mínimos 1,2,3... O item “não se aplica” refere-se a entrevistada que refere não saber a renda mensal da família e o “ignorado”, se a paciente recusar-se a responder esta questão. Caso a resposta dessa pergunta seja “não se aplica” ou “ignorado” **pular para a questão 14.**

PERGUNTA 11. Quantas pessoas vivem dessa(s) renda(s)?

Escrever o número de pessoas que a entrevistada refere que dependem dessa renda e codificar no campo **PESREND**__ __ quando necessário precedido pelo número “0”. O item “não se aplica” refere-se a entrevistada que não souber referir a o número de pessoas que dependem dessa renda e o “ignorado”, se a paciente recusar-se a responder esta questão. Caso a resposta desse pergunta seja “não se aplica” ou “ignorado” **pular para a questão 14.**

PERGUNTA 12. Renda per capita mensal.

Calcular a renda *per capita* em reais, sempre após o termino da entrevista. Renda *per capita* é igual: a renda total dividida pelo numero de pessoas que dependem daquela renda. Caso a resposta dessa pergunta seja “*não se aplica*” ou “*ignorado*” **pular para a questão 14.**

PERGUNTA 13. De forma geral a RENDA da sua família é?

Marque (1) *Variável* quando todas as rendas citadas forem variáveis, (2) *Fixa* quando todas as rendas forem fixas, (3) *Fixa e variável* quando houver mais de uma renda e uma (s) forem fixa(s) e a(s) outra(s) variáveis.

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Os resultados da avaliação antropométrica serão repassados à paciente e quando necessário a mesma deverá ser encaminhada ao serviço de nutrição para acompanhamento.

PERGUNTA 14. O que a Sra. acha do seu peso atual? (Ler as opções)

Caso a entrevistada não entenda a pergunta, pode-se perguntar: “O que a Sra. acha do seu peso?” A resposta deve ser encaixada em uma das opções. Se a pessoa disser que é um pouco magra, leia as opções abaixo, muito abaixo do normal ou normal e marque a que a entrevistada acha mais adequado. O entrevistador deverá ler as alternativas. O termo “ignorado” refere-se ao indivíduo que se recusou a responder (e não deve ser lido).

PERGUNTA 15. A Sra. teve GANHO de peso nos últimos 6 meses?

Marcar a alternativa “(1) *não*” se a entrevistada não referir ganho de peso nos últimos 6 meses e automaticamente pular a PERGUNTA 17. Marcar a alternativa “(2) *sim*” se ela referir ganho de peso nos últimos 6 meses e ir para a pergunta 16. O termo “ignorado” refere-se à entrevistada que se recusou a responder ou não sabe (nesse caso, pular para a pergunta 17).

PERGUNTA 16. Quanto de peso a Sra. GANHOU nos últimos 6 meses?

Anotar. Se a entrevistada referir o peso atual e anterior, calcular e anotar. Se a entrevistada tiver referido ganho de peso nos últimos 6 meses pular para a questão 19.

PERGUNTA 17. A Sra. teve PERDA de peso nos últimos 6 meses?

Marcar a alternativa “(1) *não*” se a entrevistada não referir PERDA de peso nos últimos 6 meses e automaticamente pular a PERGUNTA 20 (antes era pular para pergunta 18) . Marcar a alternativa “(2) *sim*” se ela referir PERDA de peso nos últimos 6 meses. O termo “ignorado” refere-se à entrevistada que se recusou a responder ou não sabe.

PERGUNTA 18. Quanto de peso a Sra. PERDEU nos últimos 6 meses? (Caso ela tenha ganhado peso, não fazer essa pergunta).

Anotar. Se a entrevistada referir o peso atual e anterior, calcular e anotar.

PERGUNTA 19. A Sra. sabe o motivo pelo qual teve essa alteração de peso?

Assinalar a resposta referida pelo indivíduo. O termo “não se aplica” refere-se ao indivíduo que não teve alteração de peso recentemente.

PERGUNTA 20. Qual era o seu peso há 6 meses atrás?

Anotar precisamente como a entrevistada referiu. OBS: Ela pode referir o peso de 6 meses atrás **nas perguntas 16 e 18**, não pergunte novamente isso mostra desinteresse e falta de atenção.

PERGUNTA 21. Vamos verificar seu peso atual?

Instalar a balança em superfície plana, firme e lisa e afastada da parede. Ligar a balança antes da voluntária ser colocada sobre ela, logo após coloca-la no centro do equipamento, com o mínimo de roupa possível, descalça, ereta, pés juntos e braços estendidos ao longo do corpo. Realize a leitura após o valor do peso estar fixado no visor.

Registre o valor mostrado no visor, imediatamente, sem arredondamentos.

PERGUNTA 22. Vamos medir sua altura?

Medir a Altura (m): será registrada em metros e obtida com Fita Métrica, onde deverá fixar a fita invertida (o zero é para baixo) a 50 cm do solo, em local que a parede não tenha rodapé (por exemplo na porta) situando o indivíduo no centro da fita métrica, orientando a

juntar os calcanhares, mantendo as pernas e costas eretas, e braços ao longo do corpo, com calcanhares e nádegas levemente encostados à parede e olhando um ponto imaginário à sua frente (GIBSON, 2005; MONEGO et al., 2007).

PERGUNTA 23. Calcule o Índice de Massa corporal

Divida o Peso obtido pelo quadrado da altura medida ($IMC = PESO / (ALTURA)^2$)

PERGUNTA 23a. Classifique o IMC atual da paciente (Quando a paciente tiver idade entre 18 e 59 anos)

Estado Nutricional	IMC (Kg/m ²)
(1) Normal (Eutrófico)	18,5 - 24,99
(2) Sobrepeso ou Pré-Obesidade	25,0 - 29,99
(3) Obesidade	≥30,0

Fonte: WHO, 1997

PERGUNTA 23b. Classifique o IMC atual da paciente (Quando a paciente tiver idade ≥ 60 anos).

Estado Nutricional	IMC (kg/m ²)
Baixo peso	< 22,0
Eutrofia	22,0-27,0
Excesso de peso	> 27,0

Fonte: LIPSCHITZ, 1994

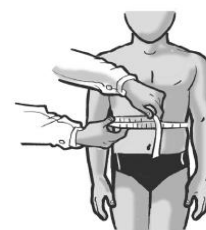
PERGUNTA 24. Peso ideal da mulher entrevistada:

Peso ideal = IMC médio para mulheres (21 kg/m²) x altura (WHO, 1985)

PERGUNTA 25. Vamos medir a sua circunferência da cintura?

Com a entrevistada em pé, ereta, com o abdome relaxado, com os braços soltos ao longo do corpo e sem roupas na região a ser medida.

A medida será realizada com fita métrica inextensível, ao final de uma expiração normal, circulando o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (LOHMAN et al., 1988; GIBSON, 2005).



PERGUNTA 25a. Classificação de risco de complicações metabólicas associado com obesidade (WHO, 1997):

- | | |
|--------------------|-----------------------|
| (1) ≤ 80 cm | Risco normal |
| (2) > 80 e < 88 cm | Risco aumentado |
| (3) > 88 cm | Risco muito aumentado |

PERGUNTAS 26 a, b, c, d. RELATIVAS À AVALIAÇÃO DAS DOBRAS CUTÂNEAS

1. Número de vezes a realizar a medida: três (03), de modo rotacional e não seguido;
2. Equipamento: adipômetro
3. Técnica: a dobra sempre é levantada perpendicularmente ao local de superfície a ser medido. Todas as medidas são baseadas supondo-se que os antropometristas são destros. O adipômetro deve ser segurado com a mão direita enquanto a dobra cutânea é levantada com a mão esquerda. Caso o antropometrista seja não-destro e não tenha habilidade de segurar o adipômetro com a mão direita, segure o adipômetro com a mão esquerda (mão dominante) e tracione a dobra com a mão direita. Isto não alterará os resultados das medidas;
4. Deve-se cuidar para que apenas a pele e o tecido adiposo sejam separados;
5. Erros de medidas são maiores em dobras cutâneas mais espessas;
6. A prega é mantida tracionada até que a medida seja completada.
7. A medida é feita, NO MÁXIMO, até 4 segundos após feito o pinçamento da dobra cutânea. Se o adipômetro exerce uma força por mais que 4 segundos, uma medida menor será obtida em função do fato de que os fluidos teciduais são extravasados por tal compressão;

→ **26a. Subescapular:**

1. Técnica: o local a ser medido é justamente no ângulo inferior da escápula.
Para localizar o ponto, o examinador deve apalpar a escápula, percorrendo seus dedos inferior e lateralmente, ao longo da borda vertebral até o ângulo inferior ser identificado. Em alguns avaliados, especialmente em obesos, gentilmente peça que coloque os braços para trás, afim de que seja identificado mais facilmente o ponto;
2. O sujeito permanece confortavelmente ereto, com as extremidades superiores relaxadas ao longo do corpo. A dobra cutânea é destacada na diagonal, inclinada ínfero-lateralmente aproximadamente num ângulo de 45° com o plano horizontal;
3. O compasso é aplicado ínfero-lateralmente em relação ao indicador e o polegar que está tracionando a prega e a medida deve ser registrada o mais próximo de 0,1 mm possível.



→ **26b. Tricipital:**

1. Técnica: a dobra cutânea tricipital é medida no mesmo ponto médio localizado para a medida da circunferência braquial. A entrevistada deve ficar em pé, com os braços estendidos confortavelmente ao longo do corpo. O adipômetro deve ser segurado com a mão direita. O examinador posiciona-se atrás do indivíduo. A dobra cutânea tricipital é tracionada com o dedo polegar e indicador, aproximadamente 1 cm do nível marcado e as extremidades do adipômetro são fixadas no nível marcado;
2. O valor deve ser registrado, imediatamente, o mais próximo de 0,1 mm. Ex: 20,5 mm ou 21,0 mm.



→ **26 c. Bicipital**

1. Técnica: a dobra cutânea bicipital é medida segurando-se a dobra na vertical, na face anterior do braço, sobre o ventre do bíceps (o ponto a ser marcado coincide com o mesmo nível da marcação para a aferição da circunferência do braço / dobra cutânea tricipital. Lembrar que a palma da mão deve estar voltada para cima). A dobra é levantada verticalmente 1cm superior à linha marcada (que junta a face anterior do acrômio e o centro da fossa antecubital). As extremidades do adipômetro são posicionadas na linha marcada. O antropometrista deve posicionar-se de frente ao avaliado; ambos em pé;
2. O valor deve ser registrado, imediatamente, o mais próximo de 0,1 mm.



→ **26 d. Supra-iliaca:**

1. Técnica: a dobra cutânea supra-iliaca é medida na linha axilar média imediatamente superior à crista ilíaca. O indivíduo posiciona-se em posição ereta e com as pernas fechadas. Os braços podem estar estendidos ao longo do corpo ou podem estar

abduzidos levemente para melhorar o acesso ao local. Em indivíduos impossibilitados a ficarem em pé, a medida pode ser feita com o indivíduo em posição supina. Alinha-se inferomedialmente num ângulo de 45° com o plano horizontal. O compasso é aplicado 1 cm dos dedos que seguram a dobra;

2. O valor deve ser registrado, imediatamente, o mais próximo de 0,1 mm. Ex: 20,5 mm ou 21,0 mm.

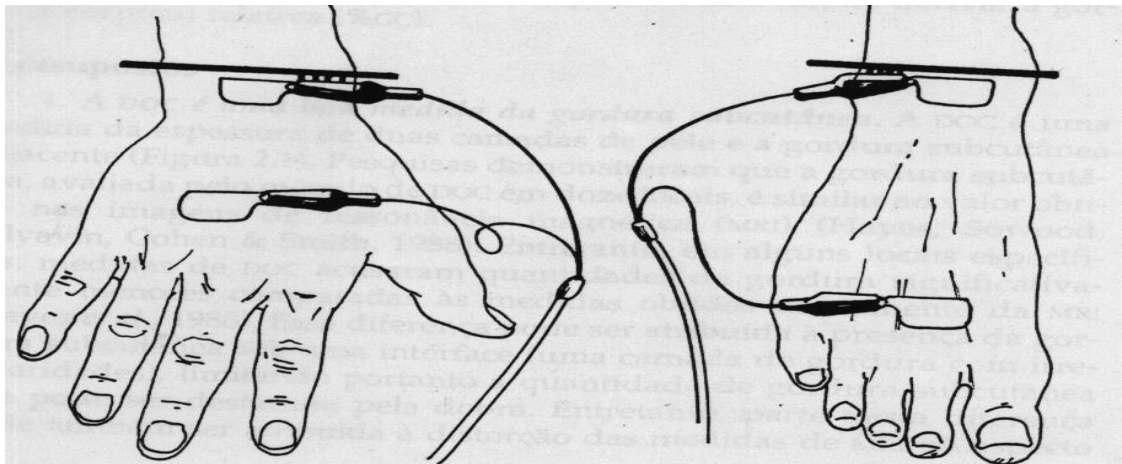


PERGUNTAS 27 a, b, c, d. RELATIVAS À BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA (BIA)

1. Numero de vezes para realizar a medida: 01
2. Técnica: É realizada pela passagem de corrente elétrica (a gordura é resistente à passagem de corrente elétrica) de baixa intensidade – imperceptível. A medida será tomada com a mulher deitada após três (03) minutos de repouso colocando-se dois eletrodos na face anterior do punho e dois eletrodos nos pés.

Cuidados a serem observados:

1. Todo objeto metálico (brinco, pulseira, relógio) deverá ser retirado;
 2. Não será realizada em mulheres portadoras de marcapasso;
 3. Entrevistada será orientada a não consumir alimentos ou bebidas (especialmente café e bebida alcoólica) até duas horas antes da medida e/ou não fumar;
 4. Não deverá ser realizada atividade física no dia do exame.
- 27a.** Anotar o valor da porcentagem de massa magra, fornecido pela BIA, sem arredondamentos;
- 27b.** Anotar o valor da porcentagem de massa gorda, fornecido pela BIA, sem arredondamentos;
5. **27c.** Anotar o valor da água corporal total (em porcentagem), fornecido pela BIA, sem arredondamentos;
 6. **27d.** Anotar a Taxa de metabolismo basal (TMB), estimada pela BIA, sem arredondamentos.



PERGUNTAS 28 a, b, c, d, e, f. RELATIVAS À AVALIAÇÃO COMPOSIÇÃO CORPORAL DXA

Explicar atenciosamente como o DXA funciona e acompanhar a Paciente ao Laboratório de investigação em nutrição clínica e esportiva (Labince) da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás (UFG). Investigar se a participante, no dia, recebeu algum tipo de contraste ou foi submetida a procedimento radioativo. Caso sim, tentar remarcar a avaliação mais rápido possível lembrando a paciente da importância de passar por essa avaliação tanto para a pesquisa como para esta. Deixar esse campo em branco pois o mesmo será preenchido pela avaliadora no DXA.

SITUAÇÃO DE SAÚDE

PERGUNTA 29. Na sua família há algum caso de câncer de mama em parente de primeiro grau? (Mãe, irmã e/ou filha)

Sempre confirmar o grau de parentesco (mãe, irmã e/ou filha). Codificar de acordo com a resposta da informante.

PERGUNTA 30. Quais doenças (além do câncer de mama- Ler apenas quando for CASO) o médico já disse que a Sra. têm?

Anotar as doenças que o médico já tenha dito que a entrevistada tenha. Cuidado para não referir câncer de mama para as pacientes com alterações benignas mamárias (grupo controle).

PERGUNTA 31. A senhora fez algum exame recente para avaliar a gordura (colesterol, triglicerídeos) e açúcar no sangue?

Com antecedência o entrevistador deverá pegar o prontuário da entrevistada e observar se há algum registro recente (no máximo 30 dias anteriores) dos exames acima, caso haja o mesmo deve anotar no questionário e pular essa pergunta.

Caso não tenha, deve fazer a pergunta explicando que os exames devem ser feitos há no máximo 30 dias que antecedem a data da entrevista.

Se não tiver, fazer o pedido juntamente com os exames de rotina do tratamento, e anotar posteriormente os resultados. Anotar no diário de campo que deverá cobrar o resultado de exame da paciente, ou ligando ou fazendo busca ativa no prontuário.

PERGUNTA 32. A senhora lembra quantos anos tinha quando menstruou pela primeira vez?

Perguntar para entrevistada se ela se lembra qual era a idade dela quando ela menstruou pela primeira vez (menarca). Anotar em anos a idade da primeira menstruação.

PERGUNTA 33. Hoje a senhora menstrua?

Assinale o que a mulher referir. Se ela referir que "Sim" ainda menstrua **pule para a questão 35.**

PERGUNTA 34. Tem mais de um ano que a senhora parou de menstruar?

Assinale o que ela referir.

PERGUNTA 35. A Sra. engravidou alguma vez?

Assinale a resposta referida pela senhora. Em caso negativo, **pule para a pergunta 39.** O item “ignorado” refere-se a mulheres que se recusaram a responder.

PERGUNTA 36. Quantas vezes a Sra. engravidou?

Escreva o número de vezes que ela engravidou. O item “não se aplica” refere-se a mulheres que nunca engravidaram e o item “ignorado” a mulheres que se negaram a responder

PERGUNTA 37. Quantos filhos a senhora teve?

Atenção: Essa questão só deve ser perguntada para as que já engravidaram (**pergunta 35**). Deixar claro que são os filhos geridos pela entrevistada, não considerar filhos adotivos e/ou de consideração.

PERGUNTA 38. A senhora amamentou, ao seio, alguma vez?

Assinale a resposta referida pela senhora. Em caso negativo, **pule para a pergunta 39.** O item “ignorado” refere-se a mulheres que se recusaram a responder.

PERGUNTA 38 a. Quanto tempo durou a amamentação

Caso a entrevistada diga que já amamentou alguma vez perguntar o tempo de amamentação e codificar:

_____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado

PERGUNTA 39. A senhora uso anticoncepcional oral ou injetável?

Assinale a resposta referida pela senhora. Em caso negativo, **pule para a pergunta 40.** O item “ignorado” refere-se a mulheres que se recusaram a responder (nesse caso, pular para a pergunta 40).

PERGUNTA 39 a. Quanto tempo a senhora usou anticoncepcional oral ou injeável?

Caso a entrevistada diga que já usou alguma vez perguntar o tempo de uso e codificar:

_____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado

PERGUNTA 40. A senhora realizou terapia de reposição hormonal?

Assinale a resposta referida pela senhora. Em caso negativo, **pule para a pergunta 41.** O item “ignorado” refere-se a mulheres que se recusaram a responder (nesse caso, pular para a pergunta 41).

PERGUNTA 40 a. Quanto tempo a senhora realizou terapia de reposição hormonal?

Caso a entrevistada diga que realizou perguntar o tempo de uso e codificar (Se a entrevistada tiver dúvida sobre o que é a terapia de reposição hormonal explique que é o uso de anticoncepcional durante transição entre a fase reprodutiva e não-reprodutiva (menopausa).

_____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado

PERGUNTA 41. Estadiamento da doença (Ver no prontuário, conferir com o médico e anotar), **ver significado dos códigos no MANUAL do entrevistador na hora de codificar.**

Ver no prontuário e/ou confirmar com o médico qual o estadiamento da doença, conforme codificação abaixo:

T – Tamanho do Tumor

TX O tumor primário não pode ser avaliado.

T0 Não há evidência de tumor primário.

Tis Carcinoma *in situ*

T1, T2, T3, T4 Tamanho crescente e/ou extensão local do tumor primário.

N - Linfonodos Regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

N0 Ausência de metástase em linfonodos regionais.

N1, N2, N3 Comprometimento crescente dos linfonodos regionais.

NOTA: A extensão direta do tumor primário para o linfonodo é classificada como metástase linfonodal. Metástase em qualquer linfonodo que não seja regional é classificada como metástase à distância.

M - Metástase à Distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada.

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

ESTADIAMENTO RESUMIDO (AJCC, 2002)

Estádio 0 Tis N0 M0

Estádio I T1 N0 M0

Estádio IIA T0 N1 M0

T1 N1 M0

T2 N0 M0

Estádio IIB T2 N1 M0

T3 N0 M0

Estádio IIIA T0 N2 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Estádio IIIB T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Estádio IIIC T_qq N3 M0*

Estádio IV T_qq N_qq M1*

Fonte: UICC, 2002. *qualquer

PERGUNTA 42. Anotar o regime de quimioterapia adotado (ver no prontuário e conferir com o médico e anotar):

Observar no prontuário, anotar o regime de quimioterapia escolhido SEMPRE conferindo com o médico. Categorizando

Quadro 1. Regimes quimioterápicos comumente utilizados (EBCTCG, 2012)

ACRÔNIMO	FÁRMACOS	DOSE	ESQUEMA
CMF	Ciclofosfamida	100 mg/m ² /dia, VO, x 14 dias	Repetir a cada 28 dias, por 6 ciclos
	Metotrexato	40 mg/m ² , IV, dias 1 e 8	
	Fluorouracila	600 mg/m ² , IV, dias 1 e 8	
CAF	Ciclofosfamida	100 mg/m ² /dia, VO, x 14 dias	Repetir a cada 28 dias, por 6 ciclos
	Doxorrubicina	30 mg/m ² , IV, dias 1 e 8	
	Fluorouracila	500 mg/m ² , IV, dias 1 e 8	
FAC	Ciclofosfamida	500 mg/m ² , IV, dia 1	Repetir a cada 21 dias, por 6 ciclos
	Doxorrubicina	50 mg/m ² , IV, dia 1	
	Fluorouracila	500 mg/m ² , IV, dias 1 e 8	
AC	Ciclofosfamida	600 mg/m ² , IV, dia 1	Repetir a cada 21 dias, por 4 ciclos
	Doxorrubicina	60 mg/m ² , IV, dia 1	
AC-T	Doxorrubicina	60 mg/m ² , IV, dia 1	Repetir a cada 21 dias, por 4 ciclos
	Ciclofosfamida	600 mg/m ² , IV, dia 1	
	Seguida por Paclitaxel	175 mg/m ² , IV, dia 1	

Dose AC-T	Denso	Igual ao AC-T	Igual ao AC-T	Repetir a cada 14 dias, por 4 ciclos com suporte de G-CSF
AC- Docetaxel		Doxorrubicina	60 mg/m ² , IV, dia 1	Repetir a cada 21 dias, por 4 ciclos
		Ciclofosfamida	600 mg/m ² , IV, dia 1	
		Seguida por Docetaxel	100 mg/m ² , IV, dia 1	
TAC		Docetaxel	75 mg/m ² , IV, dia 1	Repetir a cada 21 dias, por 6 ciclos
		Doxorrubicina	50 mg/m ² , IV, dia 1	
		Ciclofosfamida	500 mg/m ² , IV, dia 1	
FEC		Fluorouracila	Várias doses	Vários ciclos
		Epirrubicina		
		Ciclofosfamida		
TC		Docetaxel	75 mg/m ² , IV, dia 1	Repetir a cada 21 dias, por 4 ciclos
		Ciclofosfamida	600 mg/m ² , IV, dia 1	

PERGUNTA 43. Anotar o numero de ciclos preconizados para a quimioterapia:

Observar no prontuário, anotar o regime de quimioterapia escolhido SEMPRE conferindo com o médico. Categorizando.

PERGUNTA 44. A Sra. fuma ou já fumou cigarro/cachimbo/charuto?

Assinale a resposta referida. O termo "ignorado" refere-se ao indivíduo que recusou-se a responder esta questão.

Caso a mulher responda que é fumante, **não perguntar a questão 48** e marcar nesta 88 (não se aplica).

Caso a mulher responda que "Não e nunca fumou" **pular imediatamente para a questão 49** e marcar em todas as questões que antecedem 88 (não se aplica).

Caso a mulher responda que é ex-fumante pergunte há quanto tempo ela parou de fumar, caso for a **mais de 1 ano**, considere-a como ex-fumante e **pule para a questão 47**. Se a entrevistada não tiver parado de fumar há mais de 6 meses, explique, que a mesma, para fins de pesquisa, é considerada como fumante e pergunte as outras questões **como se a resposta fosse " Sim, é fumante**.

PERGUNTA 45. Se sim, quantos cigarros/cachimbos ou charutos por dia?

Registrar o número referido. O termo (8)"não se aplica" refere-se ao indivíduo que não fuma e o termo "ignorado" refere-se ao indivíduo que não se lembra da quantidade de cigarros/cachimbos ou charutos que fuma.

PERGUNTA 46. Na ultima semana quantos dias a Sra. fumou?

Registrar o número referido. O termo "não se aplica" refere-se ao indivíduo que não fuma e o ex-fumante. O termo "ignorado" refere-se ao indivíduo que não se lembra da quantidade de cigarros/cachimbos ou charutos que fuma.

PERGUNTA 47. Com que idade a Sra começou a fumar?

Registre o número de anos que começou a fumar. O termo "não se aplica" refere-se ao indivíduo que não fuma e o termo "ignorado" refere-se ao indivíduo que não se lembra da idade de início do hábito.

PERGUNTA 48. Há quanto tempo parou de fumar?

Registre o número de dias ou meses ou anos que o indivíduo parou de fumar. O termo "não se aplica" refere-se ao indivíduo que não fuma e o termo "ignorado" refere-se ao indivíduo que não se lembra de quando parou de fumar.

Caso a pessoa responda somente em anos ou vice e versa, os outros itens (dias e meses) deverão ser preenchidos com 00. 88 só e utilizado em caso de pulo.

PERGUNTA 49. Com que frequência a senhora consome qualquer tipo de bebida alcoólica

Registre a resposta da entrevistada. Se a resposta for “(5) abstinente ou nunca beberam” pule para a questão 51. Marque a alternativa “ignorado” quando a entrevistada se recusar a responder

PERGUNTA 50. “Nos dias que você consome bebida alcoólica, quantas unidades/doses bebe por dia?”

Cerveja (Garrafa, copo ou lata) _____
 Bebidas destiladas tipo uísque (dose) _____
 Bebidas destiladas tipo vodka (dose) _____
 Vinho (taça, cálice, copo, garrafa) _____
 Cachaça/pinga (dose, garrafa) _____
 Outros (Especificar) _____
 Total conversão (g/etanol) _____ ?”

Provavelmente a entrevistada não saberá dizer em doses e sim em quantidade, portanto você deverá anotar a quantidade (em garrafas, copos, mls...) e depois converter segundo a tabela abaixo. Contabilizando o total de gramas de etanol consumida/dia, caso, seja maior que 15 g/dia a mulher será classificada como “consumo de risco”.

Tabela 1. Características das principais bebidas alcoólicas e teor de etanol por quantidade definida

Bebida	% de etanol (°GL Gay Lussac)	Quantidade de etanol (g)	Volume 30 g/etanol	Volume aproximado
Cerveja	6 % (3-8)	6 g/100 ml x 0,8* = 4,8 g	625 ml	2 latas ou 1 garrafa
Vinho	12 % (5-13)	12 g/100 ml x 0,8* = 9,6 g	312,5 ml	2 taças de 150 ml ou 1 taça de 300 ml
Uísque, vodka, aguardente	40% (30-50)	40 g/100 ml x 0,8* = 32 g	93,7 ml	2 doses de 50 ml ou 3 doses de 30 ml

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010.

ATIVIDADE FÍSICA:

Antes de ler as perguntas 51 a 58 sempre leia para a entrevistada o trecho a baixo:

“As próximas perguntas são sobre as atividades físicas ou exercícios que a Sra. faz. Atividade física é qualquer atividade ou movimento corporal realizado, que aumente a sua respiração, batimentos do coração ou faça a Sr.(a) suar. Isso inclui as atividades realizadas no trabalho, por lazer, por esporte, para ir de um lugar a outro ou nas tarefas domésticas e no quintal. Para responder as perguntas, por favor, pense em todas as atividades que a Sra. faz por pelo menos 10 minutos seguidos de cada vez, sem parar, em uma semana COMUM, TÍPICA.”

PERGUNTA 51. Em quantos dias de uma semana comum a senhora caminha por pelo menos 10 minutos contínuos, em casa, no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer ou como forma de exercício?

Registre o número de dias da semana (1 a 7, equivalente aos setes dias da semana) em que a pessoa caminha por pelo menos 10 minutos contínuos como forma de transporte, por lazer ou como forma de exercício. Quando a entrevistada referir que nunca realiza caminhada por pelo menos 10 minutos, marcar “(8) Não Se aplica”. Se a entrevistada recusar-se a responder (Ignorado-9), ou não souber (Ignorado-9) ou não realizar atividade leve (8) pule para a questão 53.

PERGUNTA 52. Nos dias em que a Sra. caminha, por pelo menos 10 minutos seguidos, quanto tempo no total a Sra. gasta caminhando? (anotar o tempo total em minutos)

Registre o tempo (em minutos/dia) que ela referiu gastar, em média, nos dias em que caminha. Este quesito informa quanto a padrões de atividade física e por isso **só devem responder** as mulheres que realizam atividades por pelo menos 10 minutos seguidos, em 1 dia ou mais por semana.

Antes de perguntar as próximas questões sobre atividade física sempre leia para a entrevistada: “Para responder as próximas perguntas sobre atividade física pense que: - **Atividades moderadas:** são aquelas que precisam de **algum** esforço físico, fazem a Sra. respirar **um pouco mais forte** do que o normal e o **coração bater um pouco mais rápido.** - **Atividades vigorosas** são aquelas que precisam de um **grande** esforço físico, fazem a Sra. **respirar muito mais forte** do que o normal e o **coração bater muito mais rápido.**”

PERGUNTA 53. (*Além da caminhada) a Sra. faz atividades moderadas, por pelo menos 10 minutos seguidos, no trabalho, por lazer, por esporte, como forma de exercício? Como parte das suas atividades dentro de casa, no quintal ou qualquer outra atividade que aumente moderadamente a sua respiração ou batimentos do coração?

Entrevistador: caso seja necessário cite os exemplos: pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa ou no quintal, como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou trabalhos como soldar, operar máquinas, empilhar caixas etc...

Leia a parte entre parêntese (Além da caminhada) sempre que a entrevistada referir algum tipo de caminhada nas questões anteriores (51 e 52) e as opções de atividades moderadas. Quando a entrevistada referir não realizar nenhum tipo de atividade moderada Marcar "(1) NÃO"; quando não souber ou se recusar a informar marcar "(9) ignorado". Nos dois casos pular para a questão 56. Se a resposta for "(2) Sim", passe para a questão 54.

Lembrar SEMPRE: Se a entrevistada não referir, anteriormente, fazer caminhada NÃO ler a frase que está entre parênteses, no início da pergunta.

PERGUNTA 54. Em quantos dias, de uma semana comum, a senhora, faz essas atividades moderadas, por pelo menos 10 minutos seguidos?

Registre o número de dias da semana (1 a 7, equivalente aos setes dias da semana) em que a entrevistada referir realizar atividade moderada, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como forma de transporte, por lazer ou com forma de exercício.

Se a entrevistada recusar-se a responder (Ignorado-9), ou não souber (Ignorado-9) ou não realizar atividade moderada (Não se Aplica-8), ou a frequência for inferior a 1 vez/semana (Não se Aplica-8) pule para a questão 56.

PERGUNTA 55. Nos dias em que a Sra. faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos seguidos, quanto tempo ao todo, a Sra. gasta fazendo essas atividades?

Registre o tempo (em minutos/dia) que ela referiu gastar, em média, nos dias em que realiza atividade moderada. Este quesito informa quanto a padrões de atividade física e por isso **só devem responder** as mulheres que realizam atividades por pelo menos 10 minutos seguidos, em 1 dia ou mais por semana.

PERGUNTA 56. (*Além da caminhada) a Sra. faz atividades vigorosas, por pelo menos 10 Minutos seguidos, no trabalho, por lazer, por esporte, como forma de exercício? Como parte das suas atividades dentro de casa, no quintal ou qualquer outra atividade que aumente muito sua respiração ou batimentos do coração?

Entrevistador: caso seja necessário cite os exemplos: correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados na casa, no quintal, carregar grandes pesos e trabalhos como usar enxada, britadeira, marreta, etc...

Lembrar que frequência inferior a 1 vez por semana assinalar a opção NÃO. O melhor parâmetro para identificar as atividades vigorosas são as alterações na respiração e nos batimentos cardíacos. Se a entrevistada não responder ou não informar, passar para avaliação antropométrica, ou seja pular as questões 57 e 58. Lembrar: se a entrevistada não referir anteriormente fazer caminhada, não ler a frase que está entre parênteses, no início da pergunta.

PERGUNTA 57. Em quantos dias, de uma semana comum, a senhora, faz essas atividades vigorosa, por pelo menos 10 minutos seguidos?

Avaliar a frequência que a informante realiza atividades vigorosas (1 a 7 dias semana), em uma semana comum.

PERGUNTA 58. Nos dias em que a Sra. faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos seguidos, quanto tempo ao todo, a Sra. gasta fazendo essas atividades?

Registre o tempo (em minutos/dia) que ela referiu gastar, em média, nos dias em que realiza atividade vigorosa. Este quesito informa quanto a padrões de atividade física e por isso **só devem responder** as mulheres que realizam atividades vigorosas por, pelo menos, 10 minutos seguidos, em 1 dia ou mais por semana

Obs: Cuidado para **não** registrar a soma de todos os dias juntos, registre o número de **minutos totais** que a entrevistada gasta, **em média** em atividades em 1 dia ou mais por semana.

ALIMENTAÇÃO

PERGUNTA 59. A Sra. está seguindo alguma dieta ou recomendação alimentar?

Assinalar conforme a resposta referida. Considerar ignorado se a pessoa não souber responder. Caso a entrevistada responda não, pule para a questão 62.

PERGUNTA 60. Qual é a dieta ou recomendação alimentar que o a Sra. está seguindo?

Assinalar conforme a resposta referida. Caso citar outro tipo de dieta, descrever no espaço programado. Nessa questão é possível fazer adaptações LÓGICAS para os itens já descritos.

PERGUNTA 61. Quem orientou a Sra. a seguir esta dieta ou recomendação alimentar?

(ler as opções)

Assinalar conforme a resposta referida pelo indivíduo. O item “não se aplica” refere-se ao indivíduo que não segue orientação.

PERGUNTA 62. Qual o tipo de gordura/óleo que a Sra. usa para cozinhar seus alimentos

Assinalar conforme a resposta referida. Marcar conforme o consumo mais frequente.

PERGUNTA 63. A Sra. consome a pele do frango ou couro do peixe?

Assinalar conforme a resposta referida.

PERGUNTA 64. A Sra. retira a gordura da carne antes de comer?

Assinalar conforme a resposta referida.

PERGUNTA 65. A senhora usa adoçante todos os dias?

Assinalar conforme a resposta referida.

PERGUNTA 66. A Sra. coloca sal na comida, depois de pronta?

Assinalar a resposta referida pelo indivíduo.

PERGUNTA 67. Quantos copos de água a Sra. consome diariamente?

Utilizar o copo americano de 200ml como padrão. E assinalar a resposta referida pelo indivíduo. Se a paciente falar em litros tentar encaixar ao máximo nas opções dadas.

Obs.: Não esquecer de anotar a hora de início e a hora de término da entrevista.

Após o término da entrevista, deverá ser realizado **o recordatório alimentar de 24 horas**. Sempre esclarecendo as medidas caseiras e detalhando da melhor maneira possível cada refeição realizada.

APÊNDICE C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
MESTRADO NUTRIÇÃO E SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- Exposta

Você está sendo convidada a participar, como voluntária, em uma pesquisa. Meu nome é _____, sou auxiliar de pesquisa e estou a sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas. Após ler com atenção este documento e ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final do documento que está em duas vias, e assine em todas as outras páginas, assim como o pesquisador responsável também o fará. Uma delas é para você e a outra para o pesquisador. Caso tenha alguma dúvida, em relação ao estudo, ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis realizando uma ligação a cobrar: **Dra. Jordana Carolina Marques Godinho** (62) 9600-1896 (VIVO), (62) 8436-0012 (OI), (62) 8186-1896 (TIM); **Dr. Ruffo Freitas Júnior** (62) 3243-7244 ou **Dra. Karine Anusca Martins** (62) 9605-5175 (VIVO), ou no endereço: 1ª Avenida S/Nº Setor Leste Universitário, na Unidade de Pesquisa Clínica, Liga da Mama (HC/UFG), horário de funcionamento: 2ª, 4ª, 5ª feiras das 7:00 às 17:00hs. Em caso de dúvida sobre os seus direitos como participante nessa pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa nos telefones: (62) 3269-8338/ 8426.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

A Universidade Federal de Goiás, através das Faculdades de Nutrição e Faculdade de Medicina tendo como pesquisadora responsável Jordana Carolina Marques Godinho está desenvolvendo uma pesquisa intitulada: **Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfil lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama, atendidas em Goiânia** que tem como objetivo avaliar a influência da quimioterapia sobre a composição corporal (porcentagem de gordura e músculo no corpo), perfil lipídico (gordura no sangue) e glicêmico (açúcar no sangue) de mulheres com câncer de mama.

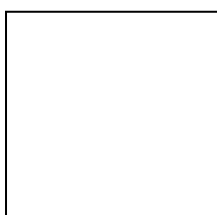
A sua participação no estudo é livre, caso participe é importante saber que:

- 1- Você será entrevistada aqui mesmo na Liga da Mama, por aproximadamente 25 a 35 minutos, em dois momentos (antes de começar a quimioterapia e após terminar) respondendo um questionário com informações sobre dados pessoais e situação de saúde (idade, estado civil, onde mora, escolaridade, renda, se faz atividade física, se fuma ou bebe, alimentação e clínicos. Além disso, será realizada a avaliação de medidas, como peso, altura, circunferências e dobras do corpo e composição corporal a ser realizada no aparelho de absorptometria por dupla emissão de raios-X (DXA), na Faculdade de Nutrição, aqui na mesma quadra do hospital. Também será realizada coleta de sangue, no laboratório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), onde realizará os exames de rotina para seu tratamento. Poderá tirar dúvida neste momento ou em qualquer outro durante a pesquisa.
- 2- A possibilidade de risco ou desconforto com a pesquisa é mínima, tendo em vista que, poderá ocorrer uma sensação de dor (suportável), durante a coleta de sangue que utilizará somente materiais descartáveis e será realizada por pessoal treinado para esse fim, o que não acontece para as demais medidas. As avaliações serão feitas nos dias de sua vinda ao Programa de Mastologia, aproveitando sua espera para ser atendida pela equipe médica.
- 3- Sua participação é voluntária, tendo total liberdade de aceitar ou não participar da pesquisa, bem como desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo da continuidade do seu tratamento. Não haverá nenhum custo para a Sra. e não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação, porém, haverá o direito de compensação, quando houver despesas pela sua participação.
- 4- Será garantido total sigilo sobre os dados coletados e serão usados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros. Será garantida sua privacidade e os dados serão divulgados de forma coletiva.
- 5- Sua participação pode contribuir para melhorar as atividades da Liga da Mama, bem como contribuir para possíveis publicações que contribuiram com melhorias em outros serviços de saúde. Você terá acesso aos resultados de seus exames e da avaliação nutricional e, se

necessário, será encaminhada para um serviço de acompanhamento nutricional, aqui mesmo no serviço.

CONSENTIMENTO: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

Eu, _____, RG/CPF/ nº. prontuário _____, abaixo assinado, fui informada sobre a pesquisa "**Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama atendidas em Goiânia**" sob responsabilidade da Dra. Jordana Carolina Marques Godinho, e devidamente esclarecida sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis benefícios decorrentes da participação. Foi garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade ou interrupção do meu acompanhamento/assistência/tratamento.



Assinatura Datiloscópica

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

1) Nome: _____
Assinatura: _____

2) Nome: _____
Assinatura: _____

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Goiânia, ____ de _____ de 201__.

APÊNDICE C- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
MESTRADO NUTRIÇÃO E SAÚDE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- Não exposta

Você está sendo convidada a participar, como voluntária, em uma pesquisa. Meu nome é _____, sou auxiliar de pesquisa e estou a sua disposição para esclarecer quaisquer dúvidas. Após ler com atenção este documento e ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final do documento que está em duas vias, e assine em todas as outras páginas, assim como o pesquisador responsável também o fará. Uma delas é para você e a outra para o pesquisador. Caso tenha alguma dúvida, em relação ao estudo, ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato com os pesquisadores responsáveis realizando uma ligação a cobrar: **Dra. Jordana Carolina Marques Godinho** (62) 9600-1896 (VIVO), (62) 8436-0012 (OI), (62) 8186-1896 (TIM); **Dr. Ruffo Freitas Júnior** (62) 3243-7244 ou **Dra. Karine Anusca Martins** (62) 9605-5175 (VIVO), ou no endereço: 1ª Avenida S/Nº Setor Leste Universitário, na Unidade de Pesquisa Clínica, Liga da Mama (HC/UFG), horário de funcionamento: 2ª, 4ª, 5ª feiras das 7:00 às 17:00h. Em caso de dúvida sobre os seus direitos como participante nessa pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa nos telefones: (62) 3269-8338/ 8426.

INFORMAÇÕES IMPORTANTES QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A PESQUISA

A Universidade Federal de Goiás, através das Faculdades de Nutrição e Faculdade de Medicina tendo como pesquisadora responsável Jordana Carolina Marques Godinho está desenvolvendo uma pesquisa intitulada: **Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfil lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama, atendidas em Goiânia** que tem como objetivo avaliar a influência da quimioterapia sobre a composição corporal (porcentagem de gordura e músculo no corpo), perfil lipídico (gordura no sangue) e glicêmico (açúcar no sangue) de mulheres com câncer de mama.

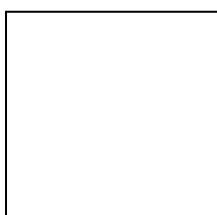
A sua participação no estudo é livre, caso participe é importante saber que:

- 1- Você será entrevistada aqui mesmo na Liga da Mama, por aproximadamente 25 a 35 minutos, em dois momentos (agora e daqui uns seis meses, em média) respondendo um questionário com informações sobre dados pessoais e situação de saúde (idade, estado civil, onde mora, escolaridade, renda, se faz atividade física, se fuma ou bebe, alimentação e clínicos. Além disso, será realizada a avaliação de medidas, como peso, altura, circunferências e dobras do corpo e composição corporal a ser realizada no aparelho de absorptometria por dupla emissão de raios-X (DXA), na Faculdade de Nutrição, aqui na mesma quadra do hospital. Também será realizada coleta de sangue, no laboratório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), onde realizará os exames de rotina para seu tratamento. Poderá tirar dúvida neste momento ou em qualquer outro durante a pesquisa.
- 2- A possibilidade de risco ou desconforto com a pesquisa é mínima, tendo em vista que, poderá ocorrer uma sensação de dor (suportável), durante a coleta de sangue que utilizará somente materiais descartáveis e será realizada por pessoal treinado para esse fim, o que não acontece para as demais medidas. As avaliações serão feitas nos dias de sua vinda ao Programa de Mastologia, aproveitando sua espera para ser atendida pela equipe médica.
- 3- Sua participação é voluntária, tendo total liberdade de aceitar ou não participar da pesquisa, bem como desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo da continuidade do seu tratamento. Não haverá nenhum custo para a Sra. e não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação, porém, haverá o direito de compensação, quando houver despesas pela sua participação.
- 4- Será garantido total sigilo sobre os dados coletados e serão usados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros. Será garantida sua privacidade e os dados serão divulgados de forma coletiva.
- 5- Sua participação pode contribuir para melhorar as atividades da Liga da Mama, bem como contribuir para possíveis publicações que contribuíram com melhorias em outros serviços de saúde. Você terá acesso aos resultados de seus exames e da avaliação nutricional e, se

necessário, será encaminhada para um serviço de acompanhamento nutricional, aqui mesmo no serviço.

CONSENTIMENTO: Recebi claras explicações sobre o estudo, todas registradas neste formulário de consentimento. Os investigadores do estudo responderam a todas as minhas perguntas até a minha completa satisfação. Portanto, estou de acordo em participar do estudo. Este Formulário de Consentimento Pré-Informado será assinado por mim e arquivado na instituição responsável pela pesquisa.

Eu, _____, RG/CPF/ nº. prontuário _____, abaixo assinado, fui informada sobre a pesquisa "**Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama atendidas em Goiânia**" sob responsabilidade da Dra. Jordana Carolina Marques Godinho, e devidamente esclarecida sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis benefícios decorrentes da participação. Foi garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade ou interrupção do meu acompanhamento/assistência/tratamento.



Assinatura Datiloscópica

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

1) Nome: _____
Assinatura: _____

2) Nome: _____
Assinatura: _____

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

Goiânia, ____ de _____ de 201__.

ANEXOS

ANEXO A. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO SOBRE A COMPOSIÇÃO CORPORAL, PERFIS LIPÍDICO E GLICÊMICO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Pesquisador: JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32762214.2.0000.5078

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás - GO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 751.387

Data da Relatoria: 14/08/2014

Apresentação do Projeto:

Título: Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama

JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO

Orientadora: Profa. Dra. Karine Anusca Martins

Coorientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior

- Pesquisa a nível de mestrado sobre índices de morbimortalidade em pacientes com câncer de mama e que estão relacionados com o comprometimento do estado nutricional, em função de todas as alterações que esta enfermidade implica.

- É um estudo de coorte prospectiva não-experimental, formada com um grupo de comparação (grupo-controle interno). Início Segundo trimestre 2014 - Primeiro trimestre 2017.

- O estudo utilizará o pareamento 1:2, ou seja, um caso para dois controles, pareadas por idade.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8428 **E-mail:** cephcufig@ufg.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 751.307

Participação do estudo mulheres com idade maior que 35 anos e menor que 70 anos

- Grupo 1 (Expostas): Mulheres (entre 35 e 69 anos) com câncer de mama, que estão em tratamento quimioterápico adjuvante e neoadjuvante.

- Grupo 2 (Não-expostas): Mulheres com alterações mamárias sem câncer de mama e/ou tratamento quimioterápico, com a mesma idade das expostas.

- Os dados serão coletados por meio de um questionário pré-testado (estudo piloto) e padronizado (Apêndice B) a ser aplicado em dois momentos do estudo: no início e ao final do tratamento quimioterápico, o que significa que o tempo de acompanhamento poderá ter uma duração de quatro a 12 ou mais meses, dependendo da prescrição específica de cada paciente que comporá a amostra, sendo os entrevistadores previamente treinados recebendo, cada um, respectivos manuais para consulta de eventuais dúvidas (Apêndice C).

-Inclusão: pacientes recém-diagnosticadas com de câncer de mama, entre 35 e 70 anos (Intervalo de Idade da maior prevalência de câncer de mama)e que aceitarem participar da pesquisa e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

- Exclusão: pacientes com idade inferior a 35 anos e superior a 70 anos ou que não aceitarem participar da pesquisa, bem como pacientes diagnosticadas com recidiva de câncer de mama e/ou em quimioterapia paliativa.

- Será realizada a partir da identificação e contatos com as pacientes agendadas para atendimento ambulatorial na Liga da Mama/HC, com a finalidade de selecionar o grupo de entrevistadas.

- A entrevista será realizada por equipe previamente treinada para este fim, com a utilização do Manual do Entrevistador (Apêndice C).

- Também será realizada coleta de sangue, no laboratório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), onde realizará os exames de rotina para seu tratamento.

- As pacientes serão entrevistada na Liga da Mama, por aproximadamente 25 a 35 minutos, em

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3289-8338 Fax: (62)3289-8428 E-mail: cephuufg@ufg.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Protocolo: 751_307

dois momentos (agora e daqui uns seis meses, em média) respondendo um questionário com informações sobre dados pessoais e situação de saúde.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto do tratamento quimioterápico adjuvante e neoadjuvante sobre a composição corporal, os perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas, situação de saúde, estilo de vida e marcadores do consumo alimentar da população estudada;
- Investigar a composição corporal (características antropométricas - peso, altura, Índice de Massa corpórea; porcentagem de água corporal; porcentagem de massas magra e gorda), os perfis lipídico (colesterol total e frações e triglicerídeos) e glicêmico (glicemia de jejum e hemoglobina glicada) das mulheres participantes do estudo, antes (M0) e após (M1) o tratamento quimioterápico;
- Avaliar a influência do tratamento quimioterápico do câncer de mama sobre a composição corporal, as concentrações bioquímicas de lipídios e glicemia das participantes.
- Comparar a composição corporal, os perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama e mulheres sem a doença.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios

A participação neste projeto apresenta riscos e prejuízos mínimos às participantes.

- não haverá nenhum tipo de avaliação que comprometa a integridade física, biológica e psicológica. As pacientes serão recrutadas no dia normalmente agendadas na Liga da Mama (HC-UFG) sem custos adicionais para a paciente e instituição, caso haja custos adicionais a equipe de pesquisa arcará com estes a fim de não onerar e/ou dificultar a participação das voluntárias.
- A identidade, informações pessoais e resultados, individualmente obtidos, não serão publicamente revelados em nenhuma condição.

Não haverá nenhum custo e não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.805-020
UF: GO Município: GOIANA
Telefone: (62)3289-8338 Fax: (62)3289-8426 E-mail: cephufg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 751_207

sua participação, porém, haverá o direito de compensação, quando houver despesas pela sua participação.

Será garantido total sigilo sobre os dados coletados e serão usados apenas para esta pesquisa e não serão armazenados para estudos futuros. Será garantida sua privacidade e os dados serão divulgados de forma coletiva.

Outro aspecto importante a ser descrito é que o método absorciometria radiológica de feixe duplo (DXA), a dose de radiação que o operador e a paciente irão receber não oferecem dano à saúde

-Benefícios, sugerem-se que as mulheres com câncer de mama terão resultados mais precisos sobre as alterações na composição corporal e exames bioquímicos os quais nortearão planejamentos estratégicos, treinamentos, atendimentos e campanhas voltados aos resultados encontrados e possibilidades de contorná-los.

- Os gastos serão de responsabilidade da pesquisadora responsável enquanto não houver financiamento previsto ao projeto. Materiais disponíveis na Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás.

- Embora relate financiamento previsto no projeto, não conseguiu identificá-lo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é bastante relevante uma vez que suas ações interdisciplinares na atenção ao câncer de mama devem ser iniciadas a partir do diagnóstico, junto às pacientes e familiares e tem como propósito somar conhecimentos e disciplinas, que intercedam efetivamente na qualidade de vida desta população, o que favorece de forma prioritária o seu retorno às atividades físicas, sociais e profissionais. Da mesma forma, a prevenção de complicações deve ser realizada em todas as fases: diagnóstico; durante e após o tratamento; na recorrência da doença e nos cuidados paliativos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou todos os termos obrigatórios. O Termo de consentimento Livre e esclarecido atenderá às normas da Resolução 466/2012 (BRASIL, 2012) e Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Goiás.

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.805-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 Fax: (62)3269-8428 E-mail: cepfufg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 751.307

O TCLE, é claro, objetivo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não havendo recomendações ou pendências, considero aprovado o projeto de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, a Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas/UFG - CEP/HC/UFG, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Após início, o pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/HC/UFG, via Plataforma Brasil, relatórios trimestrais/semestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusões e publicações. O CEP/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 466/12 e suas complementares.

Situação: Protocolo aprovado.

GOIANIA, 14 de Agosto de 2014

Assinado por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitário CEP: 74.605-020
UF: GO Município: GOIANIA
Telefone: (62)3289-8338 Fax: (62)3289-8428 E-mail: cephcufg@yahoo.com.br

ANEXO B- Normas Revista BMC Cancer

RESEARCH ARTICLE

Criteria

Research articles should report on original primary research, but may report on systematic reviews of published research provided they adhere to the appropriate reporting guidelines which are detailed in our [editorial policies](#). Please note that non-commissioned pooled analyses of selected published research will not be considered.

BMC Cancer strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files whenever possible. Please see Springer Nature's [information on recommended repositories](#). Where a widely established research community expectation for data archiving in public repositories exists, submission to a community-endorsed, public repository is mandatory. A list of data where deposition is required, with the appropriate repositories, can be found on the [Editorial Policies Page](#).

Preparing your manuscript

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

Title page

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
 - "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
 - or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors

- if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the “Acknowledgements” section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

Abstract

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the CONSORT extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

- **Background:** the context and purpose of the study
- **Methods:** how the study was performed and statistical tests used
- **Results:** the main findings
- **Conclusions:** brief summary and potential implications
- **Trial registration:** If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrollment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our editorial policies for more information on trial registration

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

Methods

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study
- the characteristics of participants or description of materials
- a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses

- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

Results

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

Discussion

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and material
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval.

See our [editorial policies](#) for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state “Not applicable” in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication.

You can use your institutional consent form or our [consent form](#) if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our [editorial policies](#) for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain data from any individual person, please state “Not applicable” in this section.

Availability of data and materials

All manuscripts must include an ‘Availability of data and materials’ statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets during and/or analysed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.
- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated during and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.
- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].
- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state not applicable in this section.

More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available [here](#).

BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014.<http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].^[Reference number]

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office.

Please use the authors initials to refer to each author's competing interests in this section.

If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our [editorial policies](#).

Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors' information

This section is optional.

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

References

All references, including URLs, must be numbered consecutively, in square brackets, in the order in which they are cited in the text, followed by any in tables or legends. The reference numbers must be finalized and the reference list fully formatted before submission.

Examples of the BioMed Central reference style are shown below. Please ensure that the reference style is followed precisely.

See our editorial policies for author guidance on good citation practice.

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link (e.g. for blogs) they should be included in the reference.

Example reference style:

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci*. 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Med*. 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J Mol Med*. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology*. London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)
Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. *Top Curr Chem*. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: The dictionary of substances and their effects. Royal Society of Chemistry. 1999. [http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. US Pharmacopeia, Rockville. 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

Supplementary material/private homepage

Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

University site

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

FTP site

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

Organization site

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

Dataset with persistent identifier

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

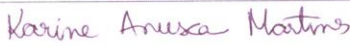


Figures, tables additional files

See [General formatting guidelines](#) for information on how to format figures, tables and additional files.

[Submit your manuscript in Editorial Manager](#)

Ata número cento e três de defesa de dissertação do Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Goiás. Às quatorze horas do dia quatorze de março de dois mil e dezesseis, reuniu-se no(a) Miniauditório Jatobá, a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação apresentado (a) pelo (a) Pós-Graduando (a) Jordana Carolina Marques Godinho intitulada: Câncer de mama e associação com composição corporal, prática de atividade física, resistência à insulina e perfil lipídico: estudo caso-controle, apresentado para obtenção do Título de Mestre em Nutrição e Saúde, junto à Área de Concentração: Nutrição e Saúde, desta Universidade. O (A) Presidente da Comissão Julgadora Prof^a. Dr^a. Karine Anusca Martins, iniciando os trabalhos, concedeu a palavra ao (a) candidato (a) para exposição em trinta minutos do seu trabalho. A seguir, o (a) senhor (a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a argüir o (a) candidato (a), durante o prazo máximo de trinta minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a argüição, que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu julgamento, considerando o (a) candidato (a) APROVADA [Aprovado (a) ou Reprovado (a)]. Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o (a) candidato (a), HABILITADA [Habilitado (a) ou não Habilitado (a)]. Nada mais havendo a tratar, eu Secretário Douglas Antônio Rocha Prado lavrei a presente ata que, após lida e aprovada, foi por todos assinada em três vias de igual teor. Esta ata tem validade de trinta dias a partir da data de defesa. A expedição do diploma fica condicionada a entrega do volume final da dissertação com correções e demais documentos previstos em regulamento.

Goiânia, quatorze de março de dois mil e dezesseis.

Banca Examinadora	Assinaturas
PROF ^a . DR ^a . KARINE ANUSCA MARTINS	
PROF. DR. RÉGIS RESENDE PAULINELLI	
PROF. DR. ISMAEL FORTE FREITAS JÚNIOR	

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da dissertação:
