



UFG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

LARISSA VAZ GONÇALVES

**SARCOPENIA, OBESIDADE SARCOPÊNICA E DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA EM MULHERES RECÉM-DIAGNOSTICADAS
COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

**Goiânia
2018**

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES 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: Larissa Vaz Gonçalves

Título do trabalho: Sarcopenia, obesidade sarcopênica e densidade mineral óssea em mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama: 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.


Assinatura da autora²
Larissa Vaz Gonçalves
Nutricionista
CRN 6483

Ciente e de acordo:


Assinatura do orientador
Dr. Ruffo de Freitas Junior
Diretor de Pós-Graduação e Qualidade
Qualim - 04/2006/101-1

Data: 04/02/2018

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.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente
- Submissão de artigo em revista científica
- Publicação como capítulo de livro
- Publicação da dissertação/tese em livro

²A assinatura deve ser escaneada.

LARISSA VAZ GONÇALVES

**SARCOPENIA, OBESIDADE SARCOPÊNICA E DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA EM MULHERES RECÉM-DIAGNOSTICADAS
COM CÂNCER DE MAMA: ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás, como exigência para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientação:

Dr. Ruffo de Freitas Júnior

Coorientação:

Dr^a. Karine Anusca Martins

Colaboração:

Dr^a. Ana Luisa Lima Sousa

Linha de pesquisa:

Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas

**Goiânia
2018**

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

Vaz Gonçalves, Larissa

Sarcopenia, obesidade sarcopênica e densidade mineral óssea em mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama: estudo caso controle [manuscrito] / Larissa Vaz Gonçalves, Ruffo Freitas Júnior, Karine Anusca Martins. - 2018.

15, 153 f.

Orientador: Prof. Dr. Ruffo Freitas Júnior; co-orientadora Dra. Karine Anusca Martins.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina (FM), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Goiânia, 2018.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Câncer de mama. 2. Menopausa. 3. Composição corporal . 4. Sarcopenia. 5. Densidade mineral óssea. I. Freitas Júnior, Ruffo. II. Anusca Martins, Karine. III. Freitas Júnior, Ruffo , orient. IV. Anusca Martins, Karine, co-orient. V. Título.

CDU 616-006

Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado realizada por **Larissa Vaz Gonçalves**. Ao primeiro dia do mês de março de 2018, às 14:00 horas, reuniu-se no Auditório Tulipa - CORAV/UFMG, a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada: "Sarcopenia, obesidade sarcopênica e densidade mineral óssea em mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama: Estudo caso-controle", como parte de requisitos necessários à obtenção do título de Mestre, área de concentração **Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas**. O Presidente da Comissão julgadora, **Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior**, iniciando os trabalhos concedeu a palavra a candidata, para exposição em até 50 minutos do seu trabalho. A seguir, o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir a candidata durante o prazo máximo de 30 minutos, assegurando-se a mesma igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimeada a arguição que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando a candidata aprovada ou reprovada.

Banca Examinadora

Aprovado(a)/Reprovado(a)

Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior - Presidente
Prof. Dr. Régis Resende Paulinelli - Membro
Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior - Membro
Profa. Dra. Ana Luisa Lima - Suplente
Profa. Dra. Marília Mendonça Guimarães - Suplente

Aprovado
Aprovado
Aprovado
Esquadrado

Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o candidato **Larissa Vaz Gonçalves** (Habilitada) (Não habilitada). Nada mais havendo a tratar, eu, **Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior**, lavrei a presente ata que, após lida e achada conforme foi por todos assinada.

Assinatura:

Prof. Dr. Ruffo de Freitas Júnior - Presidente
Prof. Dr. Régis Resende Paulinelli - Membro
Prof. Dr. Ismael Forte Freitas Júnior - Membro
Profa. Dra. Ana Luisa Lima - Suplente
Profa. Dra. Marília Mendonça Guimarães - Suplente

Ruffo
Régis
Ismael
Ana Luisa

A banca examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

Larissa Vaz Gonçalves
Larissa Vaz Gonçalves

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DEFESA DE MESTRADO

Aluna: Larissa Vaz Gonçalves

Orientação: Professor Doutor Ruffo de Freitas Júnior

Coorientação: Professora Doutora Karine Anusca Martins

Colaboração: Professora Doutora Ana Luisa Lima Sousa

Membros:

1. Professor Doutor Ruffo de Freitas Júnior

2. Professor Doutor Régis Resende Paulinelli

3. Professor Doutor Ismael Forte Freitas Júnior

OU

4. Professora Doutora Ana Luisa Lima Sousa

5. Professora Doutora Marília Mendonça Guimarães

Data: 01/03/2018

Dedico este trabalho...

Aos meus pais Fátima e João.

Responsáveis pelo meu crescimento, sucesso e caráter.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que financiou a bolsa de estudos para o desenvolvimento desse trabalho.

À minha família querida que amo muito. Meus pais Fátima e João, meu noivo Carlos, minhas tias Valéria, Cássia, Valdete e Micássia, meus primos Mariana, Amanda, Christiano, Adriane, Carolina, Andrine e Adriano, minhas avós Ana e Titi Maria; pela confiança que sempre depositaram em mim, muito mais do que eu mesma.

A minha avó de coração Titi Maria pelas inúmeras orações.

Ao Carlos e minhas amigas (Bruna, Raquel, Renata D., Aline, Renata Leal, Débora, Laís Leão, Letícia) pelo apoio e pela compreensão da minha ausência em vários momentos para dedicar ao mestrado.

À Jordana pelo importante papel na construção desse trabalho, estendendo a mão, me acompanhando e me apoiando nessa trajetória. Acima de tudo pela parceria, cumplicidade e amizade.

Às graduandas de nutrição envolvida na pesquisa: Jessika S., Jessika D., Priscylla, Elisa, Marina, Ludmilla, Michelly, Fernanda, Tatiane, Mariana; pela responsabilidade e dedicação ao projeto como um todo. Sem vocês a pesquisa não teria sentido.

De um modo especial, à Jessika S., Priscylla e Elisa, também alunas de PIBIC, agradeço o apoio durante essa jornada, sou privilegiada por ter conhecido vocês.

Desejo sucesso na vida pessoal e profissional.

À Raquel Machado pelas contribuições ao trabalho, pela troca de experiências, paciência e horas dedicadas em me explicar algo que eu achava impossível aprender. Sobretudo pela grande amiga que fiz.

À Walquíria pela disposição em realizar os exames, pelas conversas, risadas e pensamento positivo, sempre!

A todos os professores que contribuíram de alguma maneira para o meu crescimento durante o mestrado.

À equipe do CORA pelo carinho e amizades realizadas durante esse percurso: Dra. Rosemar, Dr. Régis, Dr. Edésio, Dr. Léo, Dani Neto, Dani Roriz, Dani pequeninha, Márcia, Mayara, Marina, Nayara, Ana Carolina, Marta.

À Valdecina, representando o Programa de Pós-graduação, pela assistência durante esses anos.

À banca examinadora pelas relevantes considerações.

Em especial aos meus orientadores, a eles serei grata eternamente:

Professora Dra Karine que adotei como minha segunda mãe, pela sua humanização, dedicação e compromisso. Dispôs seu precioso tempo para orientação desse trabalho.

Professor Dr. Ruffo pelos ensinamentos, profissionalismo e confiança durante essa caminhada.

Professora Dra. Ana Luisa por abrir portas e compartilhar seus conhecimentos. Agradeço por me tranquilizar em relação ao trabalho como um todo. “Dará certo!”

E, principalmente, às pacientes com câncer de mama fruto dessa pesquisa. Sem elas a realização desse trabalho não seria possível.

Obrigada

ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação, versão final para a defesa, está sendo apresentada em “Modalidade artigos científicos”, de acordo com as normas específicas para preparo da dissertação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás. Inclui resumo, introdução, objetivos (geral e específicos), métodos, resultados, esses estão apresentados em dois artigos: artigo 1- “Are sarcopenia and sarcopenic obesity associated with newly diagnosed breast cancer?”, a proposta foi submetida na revista Clinical Nutrition; e artigo 2- “Possuir alta densidade mineral óssea na coluna lombar se associa positivamente à carcinogênese mamária”, a proposta é a submissão na revista Menopause. Ao final do trabalho, encontram-se a conclusão, as considerações finais, as referências bibliográficas, seguido dos anexos e apêndices, além de um artigo de revisão integrativa (artigo 3) publicado na Revista Brasileira de Mastologia o qual aborda periféricamente a temática do estudo.

SUMÁRIO

	TABELAS, FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES	xii
	SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
	RESUMO	xv
	ABSTRACT	xvii
1	INTRODUÇÃO	01
1.1	CÂNCER DE MAMA: FISIOPATOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO, ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA.....	03
1.2	COMPOSIÇÃO CORPORAL, ANTROPOMETRIA E CÂNCER DE MAMA.....	05
1.2.1	SARCOPENIA, OBESIDADE SARCOPÊNICA E CÂNCER DE MAMA.....	07
1.2.2	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E CÂNCER DE MAMA.....	12
2	OBJETIVOS	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3	MÉTODOS	18
3.1	TIPO E DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	18
3.2	POPULAÇÃO, LOCAL DO ESTUDO E AMOSTRA.....	18
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO.....	20
3.3.1	Organograma da amostra	22
3.4	COLETA DE DADOS.....	23
3.4.1	Fluxogramada coleta	24
3.5	VARIÁVEIS DE INTERESSE PARA O ESTUDO.....	25
3.5.1	Características sociodemográficas	25
3.5.2	Situação de saúde	26
3.5.3	Comportamentais	26
3.5.4	Aptidão física	27
3.5.5	Antropometria	28
3.5.6	Composição corporal	29
3.5.6.1	Sarcopenia.....	30
3.5.6.2	Obesidade sarcopênica.....	30
3.5.6.3	Densitometria óssea.....	30
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
3.6.1	Artigo 1	31
3.6.2	Artigo 2	32
3.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	32
4	PUBLICAÇÕES	34
	Artigo 1.....	35
	Artigo 2.....	60
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
	REFERÊNCIAS	84
	ANEXOS E APÊNDICES	99

TABELAS, FIGURAS, ANEXOS E APÊNDICES

INTRODUÇÃO

Quadro 1.	Classificação de estágios de sarcopenia.	09
Figura 1.	Mecanismo de remodelação óssea.	13
Quadro 2.	Classificação da densidade mineral óssea na pós-menopausa.	16
Quadro 3.	Classificação da densidade mineral óssea na pré-menopausa.	16

MÉTODOS

Figura 2.	Organograma da amostra. Goiânia, 2014-2017.	22
Figura 3.	Fluxograma de triagem das pacientes “casos”. Goiânia, 2014-2017.	24

ARTIGO 1-

Table 1.	Characterization of the sample of sociodemographic and behavioral variables of women according to menopausal status and diagnosis of breast cancer. Goiânia, Brazil, 2014-2017.	43
Table 2.	Anthropometric variables, body composition, and physical fitness of women with and without breast cancer and menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.	45
Table 3.	Odds Ratio (crude regression) between breast cancer and study variables for the total sample and for menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.	47
Table 4.	Odds Ratio (multivariate regression) between breast cancer and study variables related to sarcopenia for the	48

total sample and by menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

Table 5.	Odds Ratio (multivariate regression) between breast cancer and study variables related to sarcopenic obesity for total sample and for menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.	49
----------	--	----

ARTIGO 2-

Tabela 1.	Variáveis clínicas, comportamentais e antropométricas por <i>status</i> menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, 2014-2017.	68
-----------	---	----

Tabela 2.	Caracterização da densidade mineral óssea por <i>status</i> menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, Brasil, 2014-2017.	70
-----------	---	----

Tabela 3.	Razão de chance entre densidade mineral óssea por <i>status</i> menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, Brasil, 2014-2017.	71
-----------	---	----

ANEXOS

Anexo A.	Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	100
Anexo B.	Certificado de revisão língua inglesa (artigo 1)	111
Anexo C.	Comprovante de submissão (artigo 1)	112
Anexo D.	Normas de publicação dos respectivos periódicos	115

APÊNDICES

Apêndice A.	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	138
Apêndice B.	Questionário da coleta de dados	140
Apêndice C.	Artigo 3- Aborda periféricamente o tema dessa dissertação	146

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

%	Sinal de porcentagem
<	Sinal de menor
=	Sinal de igual
>	Sinal de maior
±	Sinal de mais ou menos
≤	Sinal de menor ou igual
≥	Sinal de maior ou igual
ABET	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
AMM	<i>Appendicular muscle mass</i>
A-R-F	Ativação-reabsorção-formação
BIA	Bioimpedância elétrica
BIRADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BMPs	Proteínas morfogenéticas do osso
BRCA1	Gene supressor de tumor Breast Cancer 1
BRCA2	Gene supressor de tumor Breast Cancer 2
CAPS	Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior
CC	Circunferência da cintura
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
cm	Centímetros
CORA	Centro avançado de diagnósticos da mama
CRASPI	Centro de Referência em Atenção à Saúde da Pessoa Idosa
CT	<i>Chemotherapy</i>
CV	Coefficiente de variação
DMO	Densidade mineral óssea
DP	Desvio Padrão
DXA	Absorciometria por duplo feixe de raio-X/ <i>X-ray dual absorptiometry</i>
EBSERH	Empresa brasileira de serviços hospitalares
EUA	Estados Unidos da América
EWGSOP	<i>European Working Group on Sarcopenia in Older People</i>
FSH	Hormônio folicular estimulante
GC	Gordura corporal
HC	Hospital das Clínicas
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IFG-1	Fator de crescimento semelhante à insulina
IMC	Índice de massa corporal
IMER	Índice muscular esquelético relativo
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física/ <i>International Physical Activity Questionnaire</i>
ISCD	International Society for Clinical Densitometry
Kg	Quilogramas
Kg/m²	Quilogramas por metro quadrado

KNHANES	<i>Korea National Health and Nutrition Examination Survey</i>
m	Metros
m/s	Metros por segundo
MET	Equivalente Metabólico da Tarefa/ <i>Metabolic Equivalent of the Task</i>
MABOT	<i>The Marburg Breast Cancer and Osteoporosis Trial</i>
MMA	Massa muscular apendicular
MME	Massa muscular esquelética
MMEA	Massa muscular esquelética apendicular
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NHANES III	<i>Third National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OPG	Osteoprogesterina
OR	Razão dos produtos cruzados/ <i>Odds Ratio</i>
OS	Obesidade sarcopênica
PM	Programa de mastologia
PTH	Paratormônio
Q1, Q2, Q3, Q4	Quartis
R²	Coeficiente de determinação
RANKL	Receptor ativador do fator nuclear kapa β
RCQ	Razão cintura quadril
RG A/G	Razão gordura androide/ginoide
RSMI	<i>Relative skeletal muscle index</i>
SHBG	Globulina ligadora de hormônio sexual/ <i>sex hormone-binding globulin</i>
SM	Salários mínimos
SO	<i>Sarcopenic obesity</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TA	Tecido adiposo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TNM	Classificação do tumor mamário
UEG	Universidade Estadual de Goiás
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFT	Universidade Federal do Tocantins
UNATI	Universidade Aberta da Terceira Idade
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WC	<i>Waist circumference</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHR	<i>Waist-hip ratio</i>

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia mais prevalente entre as mulheres e possui fatores de risco multicausais. Nesse sentido, a relação entre o câncer de mama e os diferentes componentes corporais precisa ser melhor investigada.

Objetivo: Avaliar associações entre sarcopenia, obesidade sarcopênica e densidade mineral óssea (DMO) conforme o estado menopausal em mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama.

Metodologia: Trata-se de um estudo caso-controle realizado em um centro de referência brasileiro entre agosto/2014 e setembro/2017. A dissertação foi dividida em dois artigos. O primeiro conduzido com 175 casos de câncer de mama e 299 controles, sobre sarcopenia e obesidade sarcopênica, e o segundo sobre DMO com 142 casos e 234 controles. Para ambos, as voluntárias foram pareadas por idade (± 5 anos), índice de massa corpórea (IMC) e estado menopausal (pré e pós-menopausa). Utilizou-se um questionário padronizado e pré-testado para a coleta de dados e a composição corporal foi mensurada pelo método de absorciometria por duplo feixe de raio-X (DXA). A sarcopenia foi identificada pelo índice muscular esquelético relativo (IMER) reduzido e a obesidade sarcopênica pela presença de sarcopenia associada à porcentagem de gordura corporal elevada. Estimou-se a DMO dos sítios: coluna lombar, colo do fêmur e fêmur total. O banco de dados foi estruturado em dupla entrada e as análises estatísticas realizadas pelo software SPSS versão 23. Os resultados foram apresentados com a amostra total e conforme o estado menopausal. As comparações das diferenças das médias entre casos e controles foram analisadas pelo teste de Mann-Whitney, para as variáveis categóricas empregou-se o qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Para medidas de associação utilizou-se o *Odds Ratio* através da regressão logística, o nível de significância adotado foi de 5% e o intervalo de confiança de 95%. O ponto de corte para algumas variáveis foi estimado pelo ponto de encontro entre sensibilidade e especificidade da curva ROC com área significante ($p < 0,05$).

Resultados: A sarcopenia e a obesidade sarcopênica não foram associadas à maior chance de desenvolver câncer de mama, no entanto, a força de preensão manual reduzida (OR=2,43 [1,10-5,40]; OR=2,72 [1,25-5,92], respectivamente) e a velocidade lenta da marcha (OR=2,46 [1,45-4,18]);

OR=2,38 [1,40-4,03], respectivamente), que são preditoras de sarcopenia, foram. Mulheres da amostra total alocadas no quartil mais alto de DMO da coluna lombar apresentaram chances 2,31 maiores de surgimento de câncer de mama (OR=2,31; 1,02-5,25; p=0,045) após ajuste para variáveis de confusão. **Conclusão:** A sarcopenia e a obesidade sarcopênica não foram associadas ao câncer de mama, no entanto, variáveis relacionadas às duas condições, preensão manual reduzida, velocidade lenta da marcha, mostraram-se significantes. Ademais, a elevada DMO da coluna lombar se associou positivamente à carcinogênese mamária na amostra total.

Palavras chaves: Câncer de mama, Menopausa, Composição corporal, Sarcopenia, Obesidade, Densidade mineral óssea.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most prevalent neoplasm among women and has multicausal risk factors. In this sense, the relationship between breast cancer and different body components needs to be better investigated. **Objective:** Evaluate associations between sarcopenia, sarcopenic obesity and bone mineral density (BMD) considering the menopausal status in women recently diagnosed with breast cancer. **Methodology:** This is a case-control study conducted in a reference Center in the Mid-West region of Brazil, during August/2014 and September/2017. The dissertation was divided into two articles. The first one, it was conducted with 175 cases of breast cancer and 299 controls about sarcopenia and sarcopenic obesity, and the second, about BMD, having 142 cases and 234 controls. For both, the volunteers were matched by age (± 5 years), body mass index (BMI) and menopausal status (pre and postmenopausal). A standardized and pre-tested questionnaire was used for data collection and the body composition was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) method. Sarcopenia was identified by relative skeletal muscle index (RSMI) and sarcopenic obesity by percentage of body fat, it was estimated the BMD of the sites: lumbar spine, femoral neck and total femur. The database was structured in double-entry and the statistical analysis was performed by the software SPSS version 23. The results were presented with the total sample and considering the menopausal status. The comparisons of differences of the means between cases and controls were done by a Mann-Whitney test, for the categorical variables it was run a chi-square of Pearson or Fisher exact test. Odds Ratio was used for measure associations using logistic regression, the significance level adopted was 5% and the 95% as confidence interval. The cut-off point for some variables was estimated by the point of encounter between sensitivity and specificity of the ROC curve with significant area ($p < 0.05$). **Results:** Sarcopenia and sarcopenic obesity were not associated with a greater chance of developing breast cancer, however, the reduced manual grip strength (OR = 2.43 [1.10-5.40]; OR = 2.72 [1.25-5.92], respectively) and slow gait velocity (OR = 2.46 [1.45-4.18]; OR = 2.38 [1.40-4.03], respectively), which are predictors of sarcopenia, were. Women from the total sample allocated in the highest quartile of lumbar spine BMD had a

2.31-fold greater chance of developing breast cancer (OR = 2.31, 1.02-5.25, $p = 0.045$) after adjusting for variables of confusion. **Conclusion:** Sarcopenia and sarcopenic obesity were not associated with breast cancer, however, variables that are related to both conditions, reduced hand grip strength and slow gait, were significant. In addition, the high lumbar spine BMD was positively associated with breast carcinogenesis in the total sample.

Key words: Breast cancer, Menopause, Body composition, Sarcopenia, Obesity, Bone mineral density

1 INTRODUÇÃO

O aumento da incidência da neoplasia mamária associa-se à obesidade total e abdominal (WCRF; AICR, 2010; WCRF; AICR, 2007; INCA, 2017a; SI et al., 2015). Especificamente para a mulher goiana foi observado uma elevada prevalência de obesidade total e androide em mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama não metastático independentemente do *status* menopausal (MOTA et al., 2016). Nessa mesma direção, foi verificado na mulher baiana que as chances de uma paciente obesa ter câncer de mama foram 2,57 vezes maiores comparadas a uma mulher com peso adequado (PINHEIRO et al., 2014).

Após a menopausa a enzima aromatase do tecido adiposo (TA) realiza conversão de andrógenos a estrogênio o que substitui a produção ovariana nessa fase (NELSON; BULUN, 2001; BACON, 2017). Além disso, a elevada quantidade de adipócitos reduz a síntese da globulina ligadora de hormônio sexual (SHBG), independentemente do *status* menopausal e aumenta também o risco em mulheres no menacme (BERNSTEIN; ROSS, 1993; SUBBARAMAIAH et al., 2011).

O excesso de estrogênio livre bioativo pode exercer efeito direto na carcinogênese mamária, sendo um dos possíveis mecanismos que inter-relacionam a obesidade ao câncer de mama (BERNSTEIN; ROSS, 1993; SUBBARAMAIAH et al., 2011). Entretanto, pouco se sabe se outras condições associadas à composição corporal, como sarcopenia, obesidade sarcopênica e quantidade de densidade mineral óssea estão relacionadas ao surgimento deste tipo de câncer.

Sarcopenia é a baixa massa muscular esquelética relacionada à perda funcional (ROSENBERG, 1989; ROSENBERG, 1997; CRUZ-JENTOFT et al., 2010). Um estudo com pacientes em tratamento quimioterápico, que realizou avaliação pré-quimioterapia (QT), demonstrou que 25,5% das pacientes com câncer de mama eram sarcopênicas (ADAMS et al., 2016), ademais, a resistência muscular e as disfunções articulares antes e após à QT foram relatadas nesta população (KLASSEN et al., 2016). Investigações com sobreviventes mostraram que a presença de sarcopenia levou a um pior prognóstico, maior toxicidade à QT, risco elevado de desenvolver malignidades secundárias e menor tempo de sobrevida, sendo um preditor independente de mortalidade (PRADO et al., 2009; VILLASEÑOR et al., 2012).

Reforça-se que a massa e força musculares no câncer são prejudicadas (CARNEIRO; MAZURAK; PRADO, 2016).

Obesidade e sarcopenia são alterações metabólicas independentes e podem estar presentes em um mesmo indivíduo. Caracterizada como obesidade sarcopênica representa uma condição na qual a quantidade de massa muscular pode ser mascarada pelo excesso de massa gorda corporal (WATERS, 2011; PRADO et al., 2012; PARR et al., 2013). No câncer de mama, a obesidade sarcopênica conduz a implicações clínicas como, por exemplo, ao pior prognóstico (FABBRO et al., 2012; GONZALEZ et al., 2014).

Outro componente relevante da composição corporal feminina é a densidade mineral óssea (DMO). O tecido ósseo possui quantidade de massa óssea distinta nos diversos ciclos da vida da mulher, ressalta-se que com avanço da idade há uma perda fisiológica, que pode acarretar efeitos negativos à saúde, como risco de quedas e fraturas (NETO; SOARES; URBANETZ, 2002). Porém, sugere-se que sua elevada quantidade pode aumentar o risco de câncer de mama após a menopausa (KLIFT et al., 2003; GRENIER et al., 2011; FRAENKEL et al., 2013). Por outro lado, o tratamento induz a uma redução significativa de massa óssea, independente do *status* menopausal (HADJI et al., 2010; HADJI et al., 2012; POLONI et al., 2014; BRUYÈRE et al., 2017).

O *status* pós-menopausal possui relação positiva com a ocorrência do câncer de mama e, é considerado um fator de risco para a doença (BERNSTEIN; ROSS; 1993; WCRF; AICR, 2017; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011b; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2016). A menopausa sofre influência hormonal e contribui para a redução de DMO, aumento da adiposidade visceral e declínio de massa muscular (NACIONAL INSTITUTE ON AGING, 2010; MESSIER et al., 2011; GOODMAN et al., 2011).

O presente trabalho justifica-se pela importância de se conhecer o perfil da mulher brasileira, em especial a goiana, recém-diagnosticada com câncer de mama e seus fatores associados à sarcopenia, à obesidade sarcopênica e à densidade mineral óssea por *status* menopausal. Tais comorbidades emergem como causa de outros agravos ao longo da vida das mulheres.

1.1 Câncer de mama: fisiopatologia, classificação, etiologia e epidemiologia

O câncer é uma doença crônica caracterizada pela desordem do crescimento e do comportamento celular que invade os tecidos e órgãos. Resulta da interação de fatores genéticos e ambientais, tais como agentes químicos, físicos ou biológicos que alteram o gene das células (STRICKER; KUMAR, 2010; WHO, 2017; INCA, 2017b). Pode espalhar-se para outras regiões do corpo em um processo conhecido como metástase, o qual é responsável por grande parte das mortes.

O processo de carcinogênese se desenvolve em três estágios: iniciação, promoção e progressão. Na fase inicial as células sofrem os efeitos dos agentes cancerígenos e as alterações no código genético, porém o tumor não é detectável clinicamente. No segundo estágio, os oncopromotores atuam nas células e as transformam em malignas. No último estágio, ocorre multiplicação das células alteradas e surgem manifestações clínicas relativas ao tumor (YUSPA; POIRIER, 1988).

A confirmação diagnóstica em estágio inicial e o tratamento precoce apresentam maior possibilidade de cura e reduzem a mortalidade, especialmente para os cânceres de mama, colo do útero, cólon e reto (INCA, 2017c; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011b). Pode surgir em qualquer sítio anatômico do organismo. O câncer de mama pode derivar de causas hereditárias (5,0 a 10,0% dos casos), com mutações nos genes supressores de tumor Breast Cancer 1 (BRCA1) e Breast Cancer 2 (BRCA2), e/ou causas externas, como fatores ambientais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a; NAROD et al., 2015; WCRF; AICR, 2007; INCA, 2017a).

Esse tipo de câncer inicia-se no tecido mamário, o qual é formado por glândulas (ductos mamários e lóbulos destinados à produção do leite materno) e podem ser *in situ* ou infiltrante, ductal ou lobular. Alguns são denominados de *in situ* por estarem localizados, sem invadir a membrana basal, nos ductos (carcinoma ductal *in situ*) ou nos lóbulos (carcinoma lobular *in situ*) e outros de infiltrante quando as células se espalham e atingem linfonodos e outros órgãos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011a).

O câncer de mama é classificado em estadiamentos (estadio 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC e IV), conforme a classificação TNM de tumores utilizado para descrever a extensão anatômica do tumor. A classificação T corresponde à extensão

do tumor primário, N à ausência ou presença de linfonodos regionais, M à ausência ou presença de metástase (UICC, 2009). A gravidade e a escolha do tratamento a ser realizado da neoplasia mamária são influenciadas pelo estadió em que o câncer se encontra (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011b).

Considerado um problema de saúde pública, apesar dos avanços tecnológicos no rastreamento e na detecção precoce, o câncer de mama ainda é uma doença de alta prevalência e incidência entre as mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a; WHO, 2017). A maior incidência ocorre na América do Norte e a menor na África Central e no Leste Asiático. No ano de 2012, a América do Norte registrou mais que o dobro de novos casos em relação à África. A taxa de mortalidade e de sobrevivida, no mundo, são distintas devido às diferenças no acesso, continuidade e qualidade dos serviços de saúde, de modo que isso afeta na detecção do diagnóstico e tratamento precoces (WCRF; AICR, 2017).

No Brasil, há uma estimativa de 57.960 novos casos para o biênio 2016/2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Dados fornecidos pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer prevê que em 13 anos existirão 104.617 novos casos da doença em mulheres brasileiras, das quais 26.792 provavelmente evoluirão para morte (IARC, 2017). Em Goiânia, entre 1988 e 2003 foram registrados 3.310 novos casos de câncer de mama em mulheres e quando estratificados por idade, observou-se aumento no número de casos para àquelas com 40 anos ou mais (FREITAS-JUNIOR et al., 2010). A expectativa de sobrevivida em cinco anos, para a capital goiana, de acordo com dados do estudo CONCORD-2 foi de 65,4% das acometidas, entretanto, muitas pacientes ainda são diagnosticadas em estádios avançados da doença (ALLEMANI et al., 2015).

A etiologia é multifatorial e inclui fatores não modificáveis, potencialmente modificáveis e modificáveis. Idade avançada e menopausa tardia (depois dos 55 anos), histórico familiar (em parentes de primeiro grau) e pessoal de câncer de mama, maior densidade do tecido mamário, hiperplasia atípica da mama são considerados fatores de risco não modificáveis. Enquanto, a exposição à radiação, história reprodutiva e fatores sóciodemográficos são classificados como potencialmente modificáveis (WCRF; AICR, 2010; WCRF; AICR, 2007; INCA, 2017a).

Já, como fator de risco modificável para a doença reconhece-se: sobrepeso, obesidade, excesso de gordura abdominal, sedentarismo, consumo de bebida

alcoólica, má alimentação, entre outros (WCRF; AICR, 2010; WCRF; AICR, 2007; INCA, 2017a; SI et al., 2015; MOTA et al., 2016). Ressalta-se, portanto, a importância de estudos que avaliem àqueles que são passíveis de serem evitáveis, e como é fundamental diagnosticar e relacionar a composição corporal ao câncer de mama.

1.2 Composição corporal, antropometria e câncer de mama

Composição corporal é a proporção entre diferentes componentes corporais e a massa corporal total (NIEMAN, 1999). Os principais componentes são: músculo esquelético, tecido adiposo, tecido ósseo, sangue e outros fluidos e tecidos. É influenciada por fatores como: idade, sexo, hormônios, nível de atividade física, hidratação e consumo alimentar (McARDLE; KATCH; KATCH, 1985).

Dentre os métodos de avaliação da composição corporal, têm-se os diretos, indiretos e duplamente indiretos. O método direto é a dissecação de cadáveres, realizado por análise química, possui alta precisão, porém demanda tempo e necessita de um corpo técnico especializado. Além disso, deve ser realizado após o falecimento do indivíduo o que gera problemas éticos e legais (McARDLE; KATCH; KATCH, 1985).

Nos métodos indiretos não há manipulação dos componentes corporais separadamente, porém há interferência de estrutura física que os quantificam, assim, são validados a partir do método direto. Reconhecem-se como métodos indiretos os exames de densitometria e de imagem, porém são métodos caros e de difícil acessibilidade. São eles: pesagem hidrostática, plestimografia, ultrassonografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e absorciometria por duplo feixe de raio-X (DXA) (REZENDE et al., 2007).

O DXA é preciso, eficaz, não invasivo, apresenta baixa exposição radiológica e é considerado padrão-ouro para mensuração da composição corporal a nível molecular admitindo a quantificação acurada da massa corporal gorda (total, região androide e ginoide), massa corporal magra, massa livre de gordura, conteúdo mineral ósseo e densidade mineral óssea (HIND; OLDROYD; TRUSCOTT, 2011; NETO; SOARES; URBANETZ, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b; GUGLIELMI et al., 2016; PEPPA et al., 2017). É um método amplamente utilizado para avaliar massa muscular em pesquisas sobre sarcopenia (CHEN et al., 2014).

Dentre os métodos duplamente indiretos encontram-se antropometria (peso, estatura, circunferências, diâmetros, dobras cutâneas) e bioimpedância elétrica. As medidas antropométricas e a bioimpedância são amplamente utilizadas devido à facilidade, à praticidade, ao baixo custo. Contudo, é necessário que sejam realizadas por pessoas treinadas para obtenção de resultados fidedignos (FONTANIVE; PAULA; PERES, 2007).

A palavra antropometria é derivada do grego e refere-se ao estudo das proporções e medidas do corpo. O peso corresponde à soma de todos os componentes corporais, mas fornece informações limitadas por não diferenciá-los (MADDEN; SMITH, 2014). A estatura demonstra o tamanho corporal, bem como o tamanho dos ossos (FONTANIVE; PAULA; PERES, 2007). O índice de Quételet, conhecido como índice de massa corporal (IMC) é a relação do peso pela estatura ao quadrado (Kg/m^2) e é amplamente utilizado para a classificação do estado nutricional (QUÉTELET, 1870; WHO, 2000), porém pode superestimar em casos de edema corporal ou ser interpretado equivocadamente para os valores elevados de massa muscular. A mensuração da circunferência da cintura (CC) é um bom indicador de adiposidade central e um ótimo preditor de risco de doenças cardiometabólicas (WHO, 2000).

Para indivíduos, saudáveis ou doentes, é fundamental uma avaliação antropométrica completa e a utilização de um método válido de avaliação da composição corporal, por exemplo, o DXA. Em especial nas pacientes com câncer de mama que possuem uma tendência ao ganho de peso, retenção de líquidos e alterações dos componentes corporais devido ao tratamento (MARTINS et al., 2012). Deve-se avaliar a composição corporal, principalmente daquelas que irão começar ou estão em QT, hormônioterapia e/ou em uso de alguns medicamentos, exemplo tamoxifeno e corticoterápicos (LAGARES et al., 2013; SILVA et al., 2010a; WANG et al., 2014).

Já se sabe que a gordura corporal está entre os fatores de risco para desenvolver câncer de mama (WCRF; AICR, 2010), contudo é importante não apenas saber a quantidade de gordura, mas também identificar a sua localização nas regiões do corpo e se está, ou não, acompanhada de sarcopenia. Por exemplo, é provável que o acúmulo excessivo de gordura intra-abdominal exerça maior influência para aparecimento de doenças e complicações metabólicas e cardiovasculares (THULLER, 2003; MOTA et al., 2016) e a obesidade sarcopênica

relaciona-se às doenças influenciadas pelo estilo de vida e leva à redução da capacidade funcional e qualidade de vida (STENHOLM et al., 2008; PARR et al., 2013).

No sexo feminino, a composição corporal pode ser influenciada pela ação de hormônios como os tireoidianos, do crescimento, testosterona e estrogênio; de atividade das citocinas inflamatórias como interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); e de fatores como nível de atividade física, alimentação e algumas doenças (PRATESI; TARANTINI; BARI, 2013; MESSIER et al., 2011; VITALE; CESARI; MARI, 2016). Estas variantes podem resultar em alterações significativas em relação à gordura corporal (WANG et al., 2016), à atrofia muscular (PRATESI; TARANTINI; BARI, 2013) e à densidade mineral óssea (FRAENKEL et al., 2013).

Apesar do aumento de massa gorda e da diminuição da massa muscular e óssea serem relacionadas ao avançar dos anos, principalmente após a menopausa, a idade não é, por si só, o único determinante. Vale salientar que podem acometer mulheres jovens e àquelas com doenças associadas (SNIJDERS et al., 2009; CRUZ-JENTOF et al., 2010; OSMSBEE et al., 2014). Além disso, alguns fatores de risco para o câncer de mama são, também, reconhecidos pela alteração da composição corporal.

É fundamental conhecer os componentes corporais, caracterizados como sarcopenia e obesidade sarcopênica, e de que maneira eles se associam ao desenvolvimento, bem como a sua relação com o tumor mamário. Adicionalmente, é necessário identificar suas consequências diante da doença, bem como traçar o perfil da mulher portadora do câncer de mama.

1.2.1 Sarcopenia, obesidade sarcopênica e câncer de mama

O termo sarcopenia deriva-se do Grego, '*sarx*' (carne) e '*penia*' (perda), caracterizada por uma perda de massa muscular esquelética (MME). Sua definição foi proposta por Irwin Rosenberg em 1989 que associou o declínio de massa muscular ao avanço da idade (ROSENBERG, 1989; ROSENBERG, 1997). No entanto, a terminologia 'sarcopenia' não precisa ser restrita à perda de MME apenas no envelhecimento, pois é observada em adultos jovens (MITCHELL et al., 2012).

O relato inicial de perda de massa magra foi descrito em 1931, contudo, sem uma clara elucidação dos fatores associados e consequências (CRITCHLEY, 1931).

Após o achado de Rosenberg sobre a MME (ROSENBERG, 1989), diferentes estudos buscaram identificar métodos diagnósticos confiáveis e válidos para a mensuração da massa muscular, propor e analisar definições operacionais, estimar a prevalência, identificar os fatores de risco e desfechos associados à sarcopenia em diversas populações (BAUMGARTHER et al., 1998; NEWMAN et al., 2003; AUBERTIN-LEHEUDRE et al., 2006; DELMONICO et al., 2007; KIM et al., 2009). Com isso, a definição do termo, assim como associação com alguns desfechos clínicos, como o câncer de mama, torna-se um importante e atual objeto de estudo.

O método diagnóstico da sarcopenia e ponto de corte foram propostos inicialmente por um estudo transversal de base populacional realizado na cidade do Novo México, nos Estados Unidos (EUA), com amostra de 883 idosos hispânicos e não hispânicos da raça branca. Como desfecho, a sarcopenia foi definida como o resultado do índice muscular esquelético relativo (IMER) inferior a dois desvios-padrão abaixo da média do grupo de referência (jovens entre 18 e 40 anos). O ponto de corte encontrado foi 7,26 Kg/m² e 5,45 kg/m² para homens e mulheres, respectivamente. A prevalência de sarcopenia foi de 13,0% a 24,0% em pessoas até 70 anos e maior que 50,0% acima de 80 anos de idade (BAUMGARTHER et al., 1998).

Alguns anos depois, um estudo de coorte realizado com idosos norte-americanos, com idade entre 70 a 79 anos, do *Health ABC Study* propôs que a sarcopenia fosse diagnosticada a partir da mensuração de massa muscular apendicular (MMA) com ajuste para a massa gorda e altura usando resíduos de modelo de regressão linear. Considerou-se sarcopênico o indivíduo com resíduo negativo, ou seja, o ponto de corte estabelecido foi abaixo do percentil 20 da distribuição dos resíduos (considerando os resíduos inferiores a -2,29 e -1,73 para homens e mulheres, respectivamente). De acordo com esse método, os autores encontraram diferentes prevalências de sarcopenia, conforme o estado nutricional e sexo. Para os homens a prevalência foi de 11,5%, 15,4% e 32,8% e em mulheres de 14,4%, 21,7% e 23,0% para indivíduos obesos, com sobrepeso e eutróficos, respectivamente (NEWMAN et al., 2003).

Em 2010, o *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) incluiu critérios para os diagnósticos de sarcopenia, além da mensuração da massa muscular. Para estes critérios, se avalia também a força muscular e a aptidão física e a sarcopenia foi classificada em três estágios: pré-

sarcopenia (redução da massa muscular), sarcopenia (redução da massa muscular associada à redução da força muscular ou aptidão física) e sarcopenia severa (redução da massa muscular, força muscular e aptidão física) (Quadro 1) (CRUZ-JENTOF et al., 2010).

Quadro 1. Classificação dos estágios da sarcopenia

Estágio	Massa muscular	Força muscular	Aptidão física
Pré- sarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓	↓	↓
Sarcopenia severa	↓	↓	↓

Fonte: CRUZ-JENTOFT et al., 2010

Segundo o EWGSOP, a força muscular pode ser mensurada pela força de preensão manual, flexão/extensão dos joelhos ou pico do fluxo respiratório (por meio do consumo de oxigênio). A força de preensão manual associa-se com melhores resultados (CRUZ-JENTOFT et al., 2010), por ser um forte preditor de limitações funcionais e desabilidades físicas e facilmente mensurada com a utilização de um dinamômetro (LAURETANI et al., 2003).

A aptidão física pode ser avaliada pela bateria curta a qual envolve teste de equilíbrio, marcha da caminhada e o levantar e sentar na cadeira (GURALNIK et al., 1994) e pelo teste *'timedget-up-and-go'* que envolve a mensuração, em segundos, do tempo que o indivíduo gasta para levantar de uma cadeira (sem braços), caminhar três metros, virar, caminhar de volta para a cadeira e sentar-se nela (MATHIAS; NAYA; ISAACS, 1986). Na falta de utilização de todos os testes propostos pela bateria, recomenda-se a realização da marcha da caminhada (CRUZ-JENTOFT et al., 2010; LAURETANI et al., 2003).

O corpo humano possui inúmeros músculos esqueléticos, que representa em torno de 40% do peso corporal (HALL, 2011). Em geral, a MME atinge seu pico máximo em torno dos 20 e 30 anos de idade e, com o passar dos anos, ocorre sua diminuição. Contudo, o declínio da MME pode iniciar-se mais precocemente. Estudo, da década de 1980, realizado em músculos de cadáveres entre 15 e 83 anos, teve como objetivo verificar a causa da atrofia muscular relacionada ao envelhecimento e observou que a perda de MME iniciou-se aos 25 anos em consequência da perda

em quantidade e no tamanho de fibras musculares (LEXELL; TAYLOR; SJOSTROM, 1988).

A MME mensurada em uma população saudável dos EUA entre 18 e 88 anos, reduziu significativamente aos 45 anos, sendo nos homens maior na parte inferior do corpo e nas mulheres na parte inferior e no tronco (JANSSEN et al., 2000). Estudo conduzido com 1748 adultos (≥ 18 anos) de ambos os sexos entre hispânicos, afro-americanos e asiáticos investigou a MME em relação à idade e foi observado que o declínio se inicia mais cedo, aos 27 anos especialmente em mulheres (SILVA et al., 2010b).

Existem diferentes fatores que influenciam a etiologia da sarcopenia e da atrofia muscular, sendo alguns modificáveis outros não, o sexo, por exemplo. Mulheres apresentam um pico mais precoce de perda muscular em decorrência das alterações hormonais durante a menopausa (KYLE et al., 2001; JANSSEN et al., 2000). A alteração da eficiência muscular é decorrente, principalmente, das alterações das células musculares causadas pela diminuição da área e da capacidade adaptativa das fibras lentas e rápidas. Consequentemente, altera-se a aptidão física, com aumento da fragilidade e redução do metabolismo energético e hormonal típico desse sítio anatômico (LEXELL; TAYLOR; SJOSTROM, 1988; JANSSEN et al., 2000; LANG et al., 2010).

Apesar de ser uma condição comumente observada no envelhecimento, existem outros fatores de risco para surgimento da sarcopenia. Podem configurar-se: estilo de vida sedentário, inadequada ingestão energética e/ou de proteínas, distúrbios gastrointestinais (má absorção), uso de medicações (glicocorticoides, tireoideanos), algumas doenças (inflamatórias, malignas, endócrinas), níveis hormonais (diminuição de hormônio do crescimento e do estrogênio), aumento excessivo de peso corporal com elevação do tecido adiposo e da gordura intramuscular (NEWMAN, 2006; CRUZ-JENTOFT et al., 2010; MUSCARITOLI et al., 2010; ROSENBERG, 2011; JANSSEN, 2011; PRATESI; TARANTINI; BARI, 2013).

A obesidade, por outro lado, é definida como uma doença crônica sistêmica decorrente da acumulação excessiva de gordura, que pode estar em maior concentração em alguma região do corpo. Além da ligação genética e epigenética, a obesidade pode ser influenciada pelo estilo de vida e afeta negativamente a saúde relacionando-se ao aumento da morbimortalidade (WHO, 2000; BISCHOFF et al., 2016). Em decorrência do processo de transição nutricional ocorrida no último

século, o excesso de peso atinge tanto países desenvolvidos como em desenvolvimento (ALAM, 2012; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Com essa alteração na composição corporal houve uma consequente modificação epidemiológica, com aumento de diferentes doenças associadas à obesidade, como o câncer de mama (WCRF; AICR, 2010).

O excesso de peso e o aumento do câncer de mama atingem fortemente a população brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017; IARC, 2017). A última pesquisa sobre Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) comprova que desde 2008 tanto o sobrepeso como a obesidade aumentam anualmente em homens e mulheres. Mais da metade da população possui excesso de peso (52,3%) e destes 17,0% são obesos. Na avaliação por sexo, 45,5% e 16,2% das mulheres encontrava-se com excesso de peso e obesas, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Reconhece-se que em indivíduos sarcopênicos, a redução da massa muscular ocorre independente da massa corporal total, portanto, esses podem possuir massa gorda preservada ou elevada (obesidade). Quando há presença de sarcopenia com o aumento simultâneo de gordura corporal há uma nova classificação: obesidade sarcopênica (STENHOLM et al., 2008; WATERS, 2011; PRADO et al., 2012; PRADO et al., 2016). Na população brasileira estudos encontraram diferentes prevalências desta nas regiões do Brasil, que variou de 7,10% a 45,00% (OLIVEIRA et al., 2011; NETO, et al., 2012; DOMINICANO et al., 2013; SANTOS et al., 2014; MOREIRA et al., 2016).

No câncer em geral, incluindo o de mama, possuir sarcopenia e obesidade sarcopênica associam-se à alteração do metabolismo, infecções, complicações pós-cirúrgicas, toxicidade ao tratamento quimioterápico, aumento da resposta inflamatória, maior tempo de hospitalização, risco de recorrência e redução da sobrevida (PRADO et al., 2007; PRADO et al., 2009; TAN et al., 2009; VILLASEÑOR et al., 2012; KIM et al., 2015; JOGLEKAR et al., 2014;; ANANDAVADIVELAN et al., 2015; PRADO et al., 2016).

A partir do exposto, reforça-se a necessidade de investigar a relação entre o excesso de gordura corporal, bem como entre sua distribuição, presença ou não de sarcopenia e de obesidade sarcopênica em pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama e suas possíveis associações. Soma-se ainda o papel da densidade mineral óssea nesse processo.

1.2.2 Densidade mineral óssea e câncer de mama

O tecido ósseo é multifuncional, dinâmico e metabolicamente ativo. É formado por uma matriz óssea, composta por proteínas (fibras colágenas e não colágenas), sais minerais (principalmente cálcio e fósforo) e água. Além de células com diferentes características e funções, com base na morfologia, atividade e localização: células das linhas osteoblásticas e osteoclásticas. Essas atuam no processo de remodelação (formação e reabsorção), turnover (renovação) e regeneração óssea sobre a matriz orgânica e minerais presentes nos ossos (WHO, 2003; FIGUEREDO; FULLER, 2010; TORTORA; DERRICKSON, 2012; FIERRO; NOLTA; ADAMOPOULOS, 2017).

As células osteoblásticas apresentam diferentes estágios funcionais, sendo denominadas como pré-osteoblastos, osteoblastos, células de revestimento ósseo e osteócitos. Os osteoblastos são células maduras, responsáveis pelo processo de formação da matriz óssea e pela mineralização, são capazes de concentrar fosfato de cálcio. Derivam de células tronco e sintetizam a parte orgânica da matriz óssea além das proteínas colágeno tipo 1 e proteínas não colagênicas (osteopontina, osteocalcina, sialoproteína óssea, entre outras). Possuem tempo de vida curto e se transformam em osteócitos que são metabolicamente menos ativos, embora com provável atuação na homeostasia da medula óssea e formação óssea, pois captam alterações da matriz óssea e os estímulos mecânicos que atuam sobre o osso (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; PEREIRA, 2010).

As células osteoclásticas são monócitos circulantes, presentes na medula óssea, pré-osteoclastos e osteoclastos. Os osteoclastos são células sanguíneas que participam primariamente dos processos de absorção e remodelação do tecido ósseo, secretam enzimas atuante na matriz orgânica (PEREIRA, 2010; SÁNCHEZ-DUFFGUNES et al., 2015).

O mecanismo de remodelação óssea é caracterizado pela ativação-reabsorção-formação (A-R-F) que ocorre de maneira sequencial e cíclica. Fundamenta-se que a ativação (fase A) é devirada da morte de osteócitos decorrentes de micro-fraturas, fazendo com que haja sinalização de precursores de osteoclastos, osteoclastogênese e reabsorção óssea. Na fase B os osteoclastos atuam na reabsorção e posteriormente apoptose dos mesmos. Fase de reversão (C) ocorre limpeza no local da reabsorção por células de revestimento ósseo e inicia a

formação óssea. Para a formação óssea (D) as células diferenciam-se em osteoblastos, que possuem essa função. O ciclo termina (E) com ação de osteócitos recém-gerados durante a formação óssea. O processo de remodelação envolve adaptação e otimização da estrutura óssea bem como a remoção de áreas danificadas, além disso, o paratormônio (PTH) está envolvido na maioria das etapas do ciclo. Tal hormônio aumenta o número de osteoclastos e contribui para reabsorção da matriz óssea com liberação de fosfato de cálcio e aumento da calcemia (Figura 1) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013; HENRIKSEN et al., 2009).

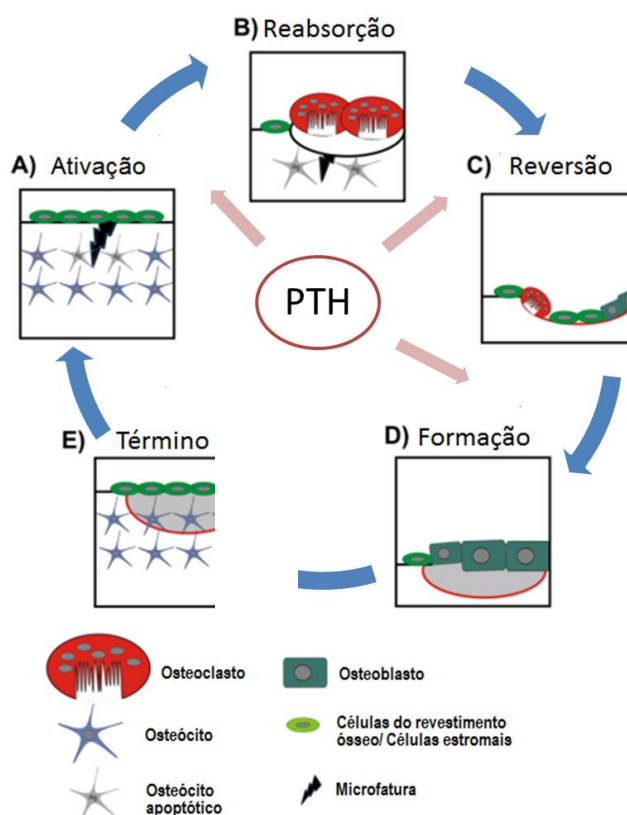


Figura 1. Mecanismo de remodelação óssea

Fonte: adaptado de HENRIKSEN et al., 2009

A massa óssea possui seu pico máximo entre o final da adolescência (em 80-85% dos casos) e em torno dos 30 anos de idade. Após este momento, inicia-se sua perda fisiológica o que pode conduzir a osteoporose primária principalmente no sexo feminino, pois possui variação de exposição estrogênica em diferentes ciclos da vida: menarca, aleitamento materno e menopausa (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2001; CZECZUK et al., 2017; LU et al., 2009).

O estrogênio possui efeito protetor à saúde óssea, age contra apoptose de osteócitos e osteoblastos e, assim, atua na remodelação e na manutenção da formação óssea. Quando a mulher entra na menopausa ocorre redução significativa do hormônio. Se há privação estrogênica há, também, aumento da apoptose das células e, conseqüentemente, aumento da reabsorção e diminuição da formação óssea com redução de massa óssea (PERRIEN et al., 2006; HENRIKSEN et al., 2009; KHOSLA, et al., 2012).

Os receptores de estrogênio, na matriz óssea, são capazes de aumentar a absorção intestinal de cálcio e reduzir sua excreção urinária, além de outras funções que podem aumentar e/ou manter a massa óssea. Porém, mesmo benéfico a esse tecido, é fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, em que mais de 80,0 % dos casos, os cânceres são receptores positivos de estrogênio (McARDLE; KATCH; KATCH, 2011; FIERRO; NOLTA; ADAMOPOULOS, 2017; BADO et al., 2017; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2011a).

Outros fatores representam risco para o surgimento do câncer de mama: idade tardia da primeira gravidez (≥ 30 anos), menarca precoce (< 12 anos) ou menopausa tardia (≥ 55 anos) (INCA, 2017d), o que indica, também, uma exposição prolongada ao estrogênio (SANTEN; YUE; WANG et al., 2015). Investigações sugerem existir uma associação positiva entre elevada massa óssea e o câncer de mama após a menopausa, pois os tecidos ósseo e mamário apresentam receptores de estrogênio que são influenciados pela exposição aos hormônios, possivelmente devido a uma exposição prolongada aos esteroides sexuais femininos ao longo da vida (KLIFT et al., 2003; GRENIER et al., 2011; FRAENKEL et al., 2013; KIM et al., 2014; BADO et al., 2017).

A quantidade de densidade mineral óssea no corpo feminino não é restrita apenas à concentração de estrógenos, que apesar de comprovação científica da propensão à redução de massa óssea devido à queda fisiológica desse hormônio, a quantidade pode ser influenciada por fatores ambientais, nutricionais (ingestão e/ou absorção de cálcio ou vitamina D), atividade física, uso de medicamentos (corticoterápicos, anticonvulsivantes), doenças (problemas na tireoide, gastrointestinais) e pode diferir em ambos os *status* menopausal (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2001; NETO; SOARES; URBANETZ, 2002; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014b; BOUDIN; HUL, 2017; CZECZUK et al.; 2017).

A redução da massa óssea é classificada em osteopenia, o primeiro estágio de desmineralização óssea, porém sem risco de fraturas e osteoporose que significa “osso poroso”. É uma doença silenciosa caracterizada pela degeneração da microarquitetura óssea, os primeiros sintomas clínicos ocorrem quando já há em torno de 40,0% de perda da massa óssea com comprometimento da resistência dos ossos, tornando-os frágeis e susceptíveis a fraturas (MATKOVIC et al., 2004; LAZARETTI-CASTRO et al., 2008; SOUZA, 2010). Tornou-se um problema de saúde pública com diferentes fatores de riscos e acomete todas as idades e ambos os sexos, porém principalmente idosos e mulheres após a menopausa (NETO; SOARES; URBANETZ, 2002; WHO, 2003, BOUDIN; HUL, 2017).

Destaca-se que a baixa massa óssea que resulta em fragilidade óssea relacionam-se com a diminuição da qualidade de vida, incapacidades físicas, quedas (da escada, da própria altura), fraturas (clavícula, escapula, costelas, esterno, quadril, fêmur, tibia, joelho, úmero) e secundariamente mortes (JOHNELL; KANIS, 2006; PINHEIRO et al., 2010). Soma-se a isso a prevalência de baixa DMO como um dos efeitos colaterais do tratamento do câncer de mama, devido à terapia quimioterápica utilizada (ABDEL-RAZEQ; AWIDI, 2011; POLONI et al., 2014, GONÇALVES et al., 2017).

Existem métodos para avaliar a saúde óssea dentre eles bioquímicos (PTH, cálcio, vitamina D, fosfatase alcalina osseoespecífica, osteocalcina, urinálise) e de imagem (densitometria) (NETO; SOARES; URBANETZ, 2002). No método de imagem a DMO é expressa em gramas de mineral por centímetro quadrado (g/m^2) de massa óssea presente na área óssea estudada. O critério para a classificação diagnóstica em massa óssea preservada ou normal e massa óssea baixa ou reduzida (osteopenia e osteoporose) foi sugerido por KANIS e colaboradores e adotado pela World Health Organization (WHO) por meio de estudos baseados na mensuração da DMO da coluna lombar, quadril e fêmur utilizando-se o método DXA (KANIS et al., 1994; WHO, 1994).

Para classificação da DMO, os valores são reportados em T-score e Z-score, sendo expressos em unidade de desvio padrão (DP). O T-score é obtido em comparação a mulheres caucasianas adultas jovens (20 a 29 anos), idade que representa o pico máximo de massa óssea. O Z-score é obtido em comparação da DMO de pessoas da mesma idade, sexo e etnia (KANIS et al., 1994; WHO, 1994).

A International Society for Clinical Densitometry (ISCD) recomenda o uso do T-score para mulheres após a menopausa, seguindo a classificação da WHO (Quadro 2) (KANIS et al., 1994; WHO, 1994) e para as mulheres antes da menopausa a utilização do Z-score (Quadro 3) (ISCD, 2005).

Não foram estabelecidos pontos de corte para determinar alta DMO. A Sociedade Internacional de Densitometria Clínica justificou que não existem evidências suficientes para determinar se um indivíduo com alta DMO apresenta alguma doença subjacente ou maior risco de fratura (SIMONELLI et al., 2008).

Quadro 2. Classificação da densidade mineral óssea na pós-menopausa

T-score	Classificação
Até -1	Normal
Entre - 1,1 e - 2,5	Osteopenia
≤ -2,5	Osteoporose
≤ -2,5 associado a risco de fraturas	Osteoporose

Fonte: KANIS et al., 1994; WHO, 1994.

Quadro 3. Classificação da densidade mineral óssea na pré-menopausa

Z-score	Classificação
> -2,00	Dentro do estimado para a faixa etária
≤ -2,00	Abaixo do estimado para a faixa etária

Fonte: ISCD, 2005.

No Brasil, para o sexo feminino, recomenda-se que a avaliação da DMO seja realizada em todas as mulheres com idade maior ou igual a 65 anos, em caso de deficiência estrogênica (quando possuir idade menor que 45 anos), na peri e pós-menopausa, com amenorreia secundária prolongada, com perda de estatura (maior que 2,5cm), IMC menor que 19kg/m². Além daquelas que são portadoras de doenças ou usam medicações que interferem na massa óssea, que já sofreram fraturas, traumas e radiografias que evidenciaram diagnóstico de osteopenia (NETO; SOARES; URBANETZ, 2002).

Diante do exposto, propõe-se estudar se a sarcopenia, a obesidade sarcopênica e a quantidade de massa óssea, de acordo com o *status* menopausal, associam-se ao recém-diagnóstico do câncer de mama.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar se há associações entre sarcopenia, obesidade sarcopênica e densidade mineral óssea, com o estado menopausal, em mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever e comparar a frequência de sarcopenia, de obesidade sarcopênica e de densidade mineral óssea entre casos e controles, de acordo com o estado menopausal
- Avaliar se há associações entre sarcopenia, obesidade sarcopênica, densidade mineral óssea e o estado menopausal, entre casos e controles
- Comparar a densidade mineral óssea do fêmur (total e colo) e da coluna lombar entre casos e controles, de acordo com o estado menopausal

3 MÉTODOS

3.1 Tipo e delineamento do estudo

Trata-se de um estudo caso-controle. Integra o projeto matriz (coorte) intitulado “Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama atendidas em Goiânia”, que tem por 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)”.

3.2 População, local do estudo e amostra

A população do estudo foi composta por dois grupos: casos e controles. Os casos foram as pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama e atendidas no Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás PM/HC/UFG/EBSERH, em funcionamento no novo prédio o qual recebeu o nome de Centro Avançado de Diagnóstico da Mama (CORA) (UFG, 2017), local de referência para diagnóstico e tratamento de doenças que acometem as mamas. O Programa de mastologia possui uma equipe multidisciplinar composta por médicos (mastologia, ginecologia, obstetrícia, oncologia e cirurgia plástica), residentes de medicina, enfermeiras, técnicas em enfermagem, psicólogas, assistentes sociais, fisioterapeutas e nutricionistas. O local atende em média 400 mulheres por mês, incluindo consultas, exames complementares e procedimentos cirúrgicos (FREITAS-JUNIOR et al., 2005).

O estudo utilizou pareamento 1:2, cada caso foi pareado por idade (quinqüênio), *status* menopausal (pré e pós-menopausa) e IMC (baixo peso, eutrófica, sobrepesa e obesa), com dois controles. O recrutamento seguiu a seguinte ordem: após uma paciente recém-diagnosticada com câncer de mama ser inserida na pesquisa, dois controles foram selecionados.

A amostra foi definida considerando o delineamento do estudo, tipo caso-controle e publicação de dois artigos, com cálculos realizados à priori para: artigo 1 sobre “sarcopenia e obesidade sarcopênica” e artigo 2 sobre “densidade mineral óssea”. O organograma da amostra encontra-se na Figura 2.

O dimensionamento da amostra para o artigo 1, baseou-se em um estudo brasileiro (NETO et al., 2012) considerando a proximidade regional dos estados (Tocantins e Goiás), a semelhança do estado nutricional, os hábitos alimentares e a prática de atividade física da população feminina referentes às capitais Palmas e Goiânia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017) e aos aspectos metodológicos semelhantes à presente pesquisa. O estudo supracitado encontrou a prevalência de sarcopenia e de obesidade sarcopênica de 23,21% e 19,64%, respectivamente.

Para o cálculo da amostra foi utilizado o software Epi-Info™ 2017 versão 7.2.1.0® e considerados os seguintes parâmetros: desfecho de menor prevalência (OS), nível de significância de 95%, um poder do teste ($1 - \beta$) de 80%, uma proporção de dois controles para cada caso e uma razão de produtos cruzados (*Odds Ratio* – OR) de 1,95 considerado relevante clinicamente, para uma prevalência de exposição à obesidade sarcopênica entre os controles (mulheres brasileiras) de 19,64% (NETO et al., 2012), obtendo-se uma amostra mínima necessária de 150 casos e 299 controles.

Para o dimensionamento da amostra do artigo 2 (desfecho sobre DMO), baseou-se em um estudo que encontrou a prevalência de 24,8% no quartil mais alto de densidade mineral óssea na coluna lombar entre os controles em que concluíram que a alta densidade mineral é risco para o câncer de mama (KIM et al., 2014). Para o cálculo considerou-se nível de significância de 95%, um poder do teste ($1 - \beta$) de 80%, uma proporção de dois controles para cada caso e uma razão de produtos cruzados (*Odds Ratio* – OR) de 1,95 considerado relevante clinicamente, para uma prevalência de alta densidade mineral óssea entre os controles de 24,8% (KIM et al., 2014), obtendo-se uma amostra mínima necessária de 120 casos e 239 controles.

Sendo assim, a amostra do presente estudo atendeu todos os objetivos propostos, totalizando 175 casos e 299 controles para o artigo 1 e 142 casos e 234 controles para o artigo 2.

3.3 Critérios de inclusão e não inclusão

Foram incluídas mulheres, para o grupo caso:

- Com idade de 30 a 80 anos incompletos, considerando o intervalo de maior prevalência da doença (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2016)
- Recém-diagnosticadas com câncer de mama, máximo duas semanas, conforme laudo anátomo-patológico, sem iniciar tratamento quimioterápico e/ou hormonioterápico
- Possuir estadiamento entre IA e III (UICC, 2009)
- Não possuir e/ou ter sido tratada por outra neoplasia
- Possuir cartão SUS e ser atendida no CORA

E para o grupo controle:

- Com idade mínima de 30 e máxima de 80 anos incompletos
- Sem diagnóstico prévio ou atual de câncer de mama ou qualquer outra neoplasia
- Que realizaram mamografia ou exame clínico das mamas (< 40 anos) no último ano e que não apresentaram alterações no laudo (até BIRADS 3)
- Que se enquadrarem no pareamento por idade (quinquênio), *status* menopausal e IMC

Não foram incluídas na pesquisa, para os grupos caso e controle, mulheres:

- Que tiveram metástase, recidivas ou tratadas por câncer de mama e/ou outros tipos de cânceres
- Com dificuldade cognitiva e/ou doenças psiquiátricas, que impossibilitasse a compreensão sobre o trabalho e a coleta das informações necessárias para a pesquisa
- Amputadas, com imobilização de membros superiores e inferiores, paraplegia, problemas ortopédicos, uso de prótese de quadril, que impossibilitasse a realização das medidas antropométricas e exames exigidos no protocolo da pesquisa
- Gestantes e lactantes
- Que realizaram histerectomia ou ooforectomia

Além das não inclusões supracitadas, não incluíram também na análise de DMO, mulheres:

- Com doenças ortopédicas, ósseo-metabólicas, da tireoide (hipo/hipertiroidismo), artrite, artrose, auto-imunes (ex: lúpus), síndromes genéticas, doenças gastrointestinais (doença celíaca e inflamatórias intestinais, pós-gastrectomia) e outras as quais poderiam interferir no resultado da densitometria óssea
- Que tiveram fratura por fragilidade no último ano (contando 12 meses anteriores à entrevista)
- Em uso de contraceptivo oral ou injetável por um período maior que três meses no último ano (contando 12 meses anteriores à entrevista)
- Em uso de corticoesterapia, anticonvulsivante, anticoagulantes e bifosfonatos nos últimos três meses anteriores à entrevista
- Em uso de suplementação de cálcio e/ou vitamina D nos últimos seis meses anteriores à entrevista

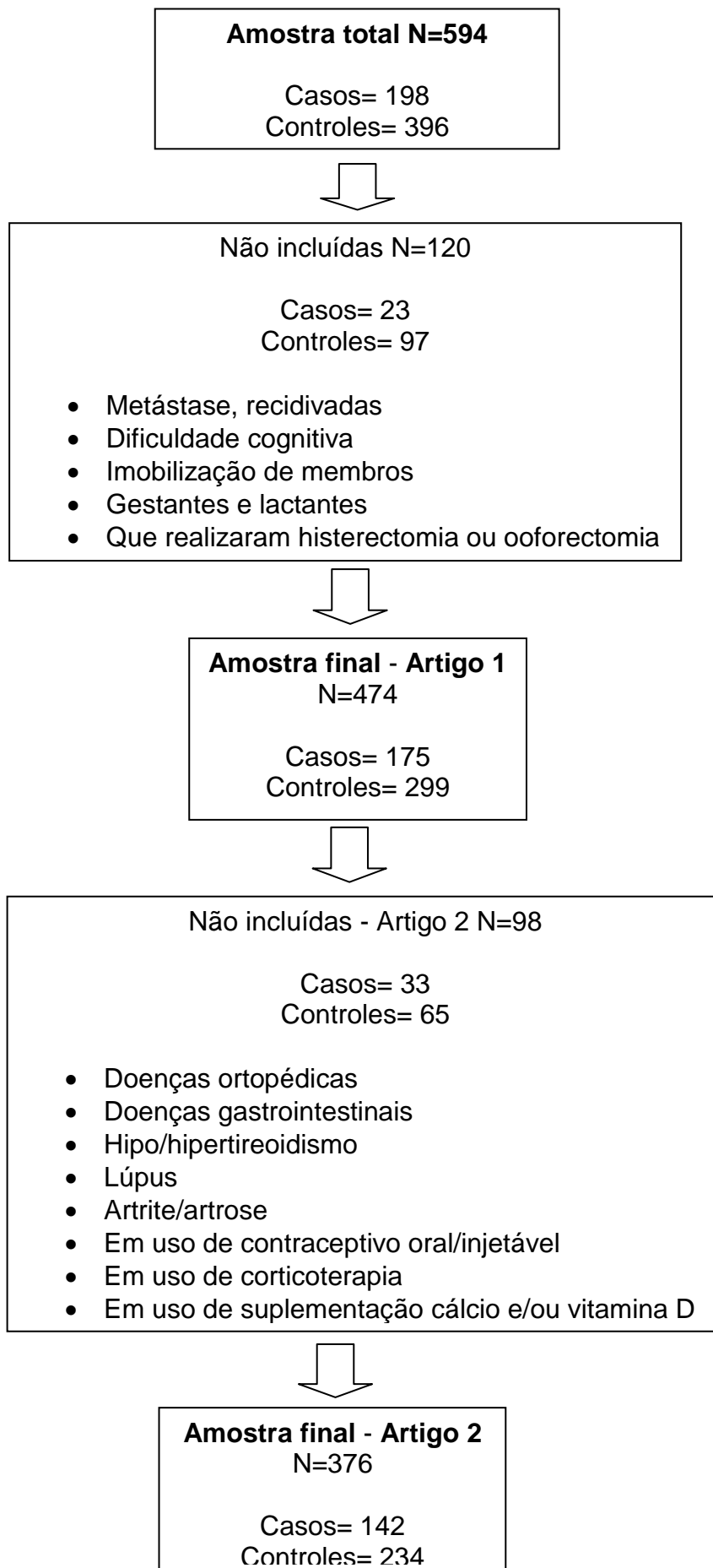


Figura 2. Organograma da amostra. Goiânia, 2014-2017.

3.4 Coleta de dados

A coleta de dados antropométricos e de composição corporal foi realizada por uma equipe composta por nutricionista e estudantes de nutrição previamente treinadas para este fim (HABICHT, 1974). Os dados foram coletados entre agosto de 2014 e setembro de 2017 após consentimento por escrito (Apêndice A), utilizando-se um questionário pré-testado (estudo piloto) e padronizado (Apêndice B) por meio de entrevistas presenciais, em uma única abordagem, e por levantamento de dados em prontuários.

3.4.1 Fluxograma da coleta

O fluxograma da coleta seguiu o propósito estabelecido no projeto matriz. Grupo caso: foram recrutadas a partir da identificação e contatos com as pacientes agendadas para atendimento ambulatorial no CORA (HC/UFG/EBSERH), com a finalidade de selecionar o grupo de entrevistadas (Figura 3).

Grupo controle: recrutadas a partir de contato prévio aquelas que encaixarem no pareamento de respectivos casos, ambos os grupos considerando os critérios de inclusão e não inclusão. Foram agendadas para a coleta de dados, com posterior ressarcimento dos gastos com transporte e demais gastos oriundos da pesquisa.

O recrutamento seguiu a seguinte ordem: após uma paciente recém-diagnosticada com câncer de mama ser inserida na pesquisa, dois controles foram selecionados concomitantemente. Recrutados em diferentes espaços institucionais acessíveis que atendessem os critérios de inclusão e pareamento pré-definido. Após a concordância, mulheres de ambos os grupos participaram mediante consentimento informado (Apêndice A).

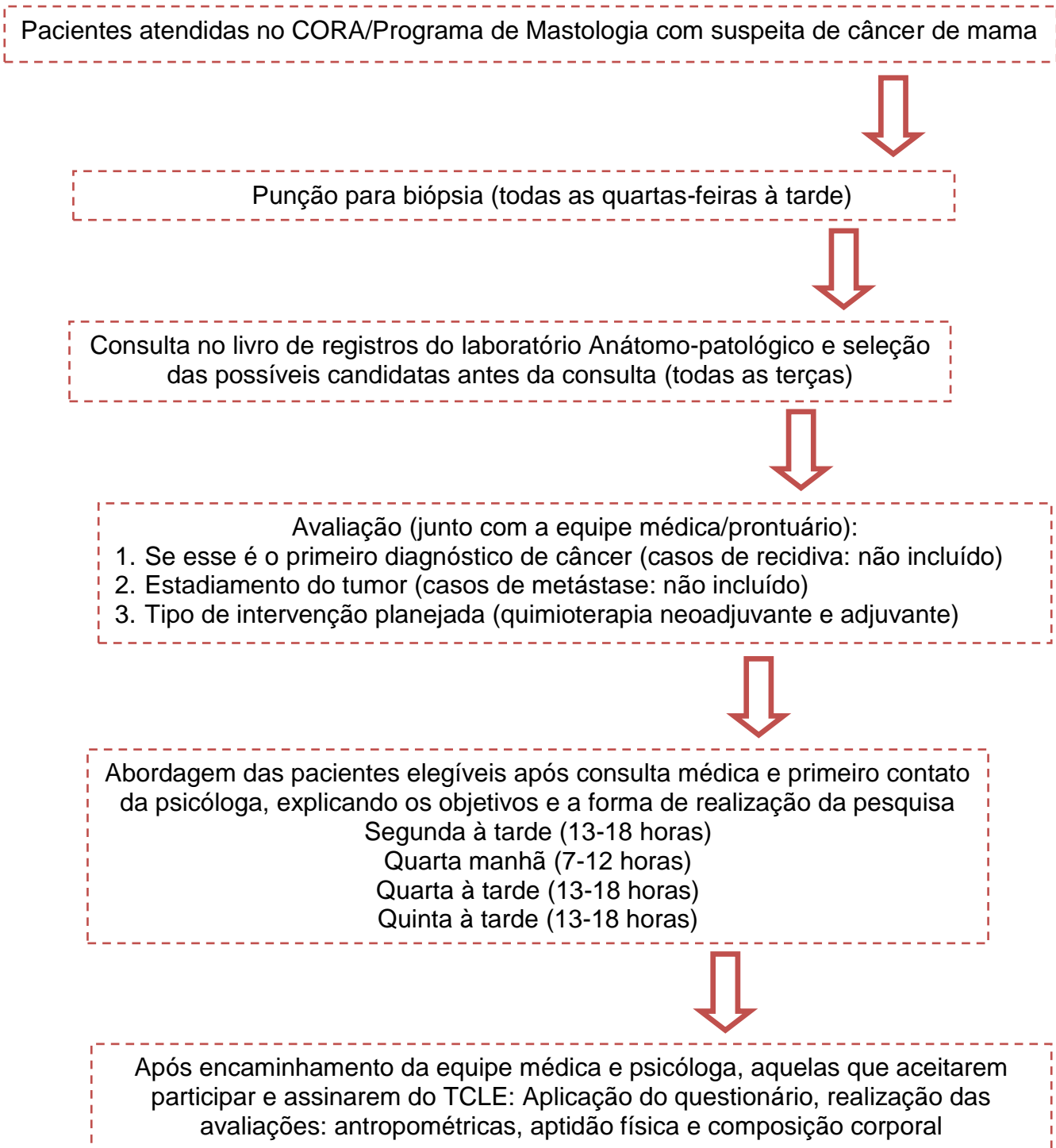


Figura 3. Fluxograma de triagem das pacientes “casos”. Goiânia, 2014-2017.

3.5 Variáveis de interesse para o estudo

3.5.1 Características sociodemográficas

- **Cor da pele ou raça:** declarada pela voluntária, com as seguintes opções de resposta: Branca, Parda, Preta, Amarela e Indígena (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2010a). Categorizada em Branca e não branca.
- **Idade:** em anos completos, calculada a partir da data de nascimento até a data da entrevista (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2010a).
- **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). Categorizado em situação conjugal: com e sem companheiro.
- **Escolaridade:** Considerada anos totais de estudos, categorizado em maior ou igual a nove anos e menor que nove anos.
- **Renda mensal familiar:** renda total da família indicando a quantidade monetária mensal em salários mínimos vigente no ano da coleta (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2010b). Categorizado em menor que três salários mínimos ou maior ou igual a três salários mínimos.
- **Renda mensal *per capita*:** renda total da família dividida pelo total de pessoas que dependem dela, indicando a quantidade monetária mensal (MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO, 2010b). Categorizada em menor ou igual a mil reais e maior que mil reais.

3.5.2 Situação de Saúde

- **História familiar de câncer de mama:** em familiares de primeiro grau (mãe e/ou irmã e/ou filha), categorizado em sim ou não (PINHO; COUTINHO, 2007; INCA 2017a).
- **Menarca:** idade da primeira menstruação em anos completos e categorizada em precoce (<12 anos) e não precoce (≥12 anos) (PINHO; COUTINHO, 2007; INCA 2017a).
- **Gestação:** se engravidou alguma vez (sim ou não) e, em caso afirmativo, o número de gestações.
- **Número de filhos:** presença ou ausência de filhos (sim ou não) e número total de filhos gerados pela mulher, não contabilizando abortos (PINHO; COUTINHO, 2007; INCA 2017a).
- **Idade da primeira gestação:** idade que a mulher tinha quando nasceu o primeiro filho (biológico), tardia (>30 anos) e não tardia (≤30 anos) (PINHO; COUTINHO, 2007; INCA 2017a).
- **Amamentação:** tendo em vista que o risco relativo de ter câncer decresce a cada 12 meses de duração da amamentação, foi investigado se a mulher amamentou (sim ou não) e, se sim, a duração da amamentação (REA, 2004).
- **Status menopausal:** pré-menopausa quando a mulher referir manutenção da menstruação ou ausência da menstruação por período inferior a 12 meses. Pós-menopausa, referir amenorreia prévia por período mínimo de 12 meses independente da idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).
- **Idade da menopausa:** idade que parou de menstruar, sendo menopausa não tardia (<55 anos) ou tardia (≥55 anos) (PINHO; COUTINHO, 2007; INCA 2017a).
- **Estadiamento da doença:** classificação do câncer de mama (CID-O C50) conforme as características do tamanho do tumor, dos linfonodos regionais e da presença e ausência de metástase (UICC, 2009).

3.5.3 Comportamentais

- **Tabagismo:** as participantes foram classificadas em três grupos: nunca fumaram, ex-fumantes (pararam de fumar há mais de um ano) e fumantes (fumam atualmente

ou pararam de fumar há menos de doze meses) (AMB; ANSS, 2011). Foi categorizado em sim (fumante ou ex-fumante) e não (nunca fumante).

- **Etilismo:** consumo ou não consumo de bebida alcoólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

3.5.4 Aptidão física

- **Prática de Atividade física:** utilizou-se a versão resumida do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). As atividades físicas relatadas pelas participantes foram classificadas em leve, moderada e vigorosa (IPAQ, 2005). Após a classificação, calculou-se o Equivalente Metabólico da Tarefa (MET) o qual contabiliza a intensidade da atividade física (AINSWORTH, et al., 2000), resultando em um escore em MET/minutos, o valor do escore é obtido da multiplicação do MET escore atribuído a atividade leve, moderada e vigorosa pelos dias da semana e minutos praticados, equivalem à 3,3, 4,0 e 8,0 MET, respectivamente. Foram classificadas em fisicamente ativas aquelas quando o MET/minuto/semana foi superior ou igual a 600 e sedentárias quando o MET/minutos/semana foi inferior a 600 (IPAQ, 2005).
- **Força muscular:** realizada por meio da dinamometria de teste de preensão manual, o aparelho de Dinamômetro Crown Manual (Técnica Industrial Oswaldo Filizola), com escala de graduação de 0-100 kg e divisão de 1 kg. A voluntária sentou-se confortavelmente em uma cadeira sem braços, flexionou-se o cotovelo a 90°, o antebraço e o punho foram colocados em posição neutra (supino) e orientada e incentivada a apertar o mais forte possível. O teste se repetiu três vezes, com intervalo de aproximadamente um minuto de cada lado, começando com a mão dominante e intercalando com a não dominante (MATHIOWETZ; RENNELLS; DONAHOE, 1985; DESROSIERS et al., 1995). Utilizou-se a maior marca das três tentativas independentemente da mão. Foi considerada com baixa força muscular, àquelas com a um força de preensão manual inferior a 20 Kg (LAURETANI et al., 2003; CRUZ-JENTOFT et al., 2010).
- **Velocidade da marcha:** utilizada para avaliar a mobilidade física, foi realizada por meio do teste de velocidade da marcha em uma caminhada de quatro metros de ida e quatro metros de volta. A voluntária posicionou-se em cima da linha inicial e foi

solicitado que ela caminhasse uma caminhada habitual, de um local para outro, dentro de casa ou indo pegar um ônibus, assim que ela iniciou e finalizou o tempo foi cronometrado em segundo. Foi calculado a média e considerado com velocidade lenta da marcha àquelas com a média inferior a 0,8 metros por segundos (m/s) (LAURETANI et al., 2003; CRUZ-JENTOFT et al., 2010).

3.5.5 Antropometria

- **Peso corporal total (kg):** foi obtido pelo método DXA. A escolha de utilizar esse método foi devido à fidedignidade em comparação à balança de chão manual ou eletrônica, pois desconta pesos não necessários como os das roupas.
- **Altura (m):** foi mensurada com uma fita métrica com extensão de 200 cm e precisão de 1,0 mm, afixada na parede sem rodapé, para garantir superfície lisa para efetuar a mensuração. As participantes foram posicionadas próximas à fita métrica garantindo que a cabeça, ombros, quadril e panturrilha estivessem rentes à parede, além de estarem 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. Durante a mensuração, a cabeça ficou ereta, e os olhos fixos para frente ou no plano horizontal de *Frankfort*. Além disso, qualquer adorno utilizado nos cabelos foram retirados e solicitado que elas inspirassem profundamente e prendessem a respiração por alguns segundos, e nesse momento coleta-se a altura em metros (LOHMAN; ROCHE; MARTORELL, 1988; GIBSON, 2005).
- **Índice de massa corporal (Kg/m²):** foi parâmetro utilizado na homogeneização da amostra. É calculado a partir da fórmula: peso (kg)/altura (m)² e classificadas com baixo peso (<18,5), eutrófica (18,5 a 24,9), sobrepeso (25,0 a 29,9) e obesidade (>30), quando menor que 60 anos e baixo peso (<22), eutrófica (22,0 a 27,0) e obesidade (>27) para idade maior ou igual a 60 anos (WHO, 2000).
- **Circunferência da cintura (cm):** para essa aferição, cada participante ficou em pé, ereta, com o abdome relaxado, com os braços soltos ao longo do corpo e preferencialmente sem roupas na região a ser medida. A mensuração foi 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 (LOHMAN; ROCHE;

MARTORELL, 1988; GIBSON, 2005). Àquelas com valor ≥ 80 cm possuem risco de complicações metabólicas associado à obesidade (WHO, 2000).

3.5.6 Composição corporal

A composição corporal (massa muscular, massa gorda e massa óssea) da população estudada foi avaliada utilizando o método DXA em equipamento modelo DPX NT (*General Electric Medical Systems Lunar®*, Madison, EUA). A técnica baseia-se na atenuação, pelo corpo da paciente, de um feixe de radiação gerado por uma fonte de raio-X com dois níveis de energia. Este feixe atravessa o indivíduo no sentido pósterio-anterior e é captado por um detector. O *software* calcula a densidade de cada amostra a partir da radiação que alcança o detector em cada pico de energia. Os tecidos moles (gordura, água, músculos e órgãos viscerais) atenuam a energia de forma diferente do tecido ósseo, permitindo a construção de uma imagem da área de interesse.

O posicionamento no equipamento é realizado em decúbito dorsal de modo que a linha sagital demarcada nessa área passe sob o centro do crânio, da coluna vertebral, da pélvis e das pernas. Para a realização do exame foram adotados procedimentos padrões: roupas leves, sem objetos de metal ou sapatos. Além disso, as participantes foram orientadas que no anterior e no dia da análise não poderiam receber contraste ou realizar procedimento radioativo (ISCD, 2005).

Os coeficientes de variação (CV) para os testes de massa magra e gorda realizados, pelo método DXA, foram de 0,75% e 1,03%, respectivamente.

As variáveis mensuradas pelo DXA e utilizadas nesse estudo foram:

- **Peso corporal total (Kg)**
- **Massa magra total (%):** considerada reduzida quando $\leq 62\%$.
- **Massa Livre de Gordura (Kg/m²):** considerada reduzida quando $< 13,71 \text{Kg/m}^2$.
- **Massa Muscular Apendicular (Kg)**
- **IMER (Kg/m²):** considerado reduzido quando $< 5,45 \text{Kg/m}^2$.
- **Massa gorda total (%):** considerada elevada com $> 38\%$ de gordura.
- **Gordura na região androide (%):** elevada quando $> 44,40\%$ de gordura.
- **Gordura na região ginoide (%)**
- **Razão de gordura androide/ginoide (RGA/G)**

3.5.6.1 Sarcopenia

A sarcopenia foi diagnosticada quando o IMER foi menor que 5,45 kg/m². O IMER é obtido pelo DXA e é definido como a massa muscular apendicular/altura² (IMER= MMA/A²), na qual a MMA corresponde à soma de todo o tecido magro dos braços e pernas, assumindo todo tecido que não é gordura e não é osso como músculo esquelético, em quilogramas. Essa medida mostra forte correlação da massa muscular com a altura da voluntária, é importante para direcionar analogia com o IMC e a classificação relativa à adiposidade (BAUMGARTNER et al, 1998).

3.5.6.2 Obesidade sarcopênica

O diagnóstico de obesidade sarcopênica foi confirmado nas voluntárias com sarcopenia concomitante a presença de obesidade avaliada pela porcentagem de gordura obtida pelo DXA acima de 38% (BAUMGARTNER et al, 1998; BAUMGARTNER, 2000).

3.5.6.3 Densitometria Óssea

Os sítios anatômicos avaliados foram as vértebras da coluna lombar (L1 a L4), o colo do fêmur e o fêmur total. A DMO foi expressa em grama de mineral por centímetro quadrado analisado (g/cm²), que foram segregados em quartis (Q1 menor e Q4 maior) para a amostra total e *status* menopausal, e obtidos os seguintes resultados:

- Coluna lombar na amostra total: Q1 ($\leq 0,998$), Q2 (0,999-1,103), Q3 (1,104-1,204) e Q4 ($\geq 1,205$); na pré-menopausa: Q1 ($\leq 1,091$), Q2 (1,092-1,159), Q3 (1,160-1,250) e Q4 ($\geq 1,251$) e na pós-menopausa: Q1 ($\leq 0,925$), Q2 (0,926-1,030), Q3 (1,031-1,150) e Q4 ($\geq 1,151$).

- Colo do fêmur na amostra total: Q1 ($\leq 0,860$), Q2 (0,861-0,958), Q3 (0,959-1,044) e Q4 ($\geq 1,045$); na pré-menopausa: Q1 ($\leq 0,929$), Q2 (0,930-1,010), Q3 (1,011-1,104) e Q4 ($\geq 1,105$) e na pós-menopausa: Q1 ($\leq 0,839$), Q2 (0,840-0,914), Q3 (0,915-0,992) e Q4 ($\geq 0,993$).
- Fêmur total na amostra total: Q1 ($\leq 0,901$), Q2 (0,902-0,985), Q3 (0,986-1,076) e Q4 ($\geq 1,077$); na pré-menopausa: Q1 ($\leq 0,943$), Q2 (0,944-1,032), Q3 (1,033-1,125) e Q4 ($\geq 1,126$) e na pós-menopausa: Q1 ($\leq 0,859$), Q2 (0,860-0,948), Q3 (0,949-1,041) e Q4 ($\geq 1,042$).

Os resultados obtidos pela densitometria foram classificados pelo T-score para mulheres após a menopausa e foram diagnosticadas com DMO normal àquelas com T-score até -1 e baixa quando T-score esteve entre -1,1 a -2,4 ou $\leq -2,5$ (KANIS et al., 1994; WHO, 1994). Para as mulheres antes da menopausa, utilizou-se Z-escore e foram classificadas dentro do estimado, quando $> -2,00$ e abaixo do estimado, quando $\leq -2,00$ (ISCD, 2005).

3.6 Análise Estatística

Utilizou-se o *software* SPSS versão 23 (IBM Corp., Chicago, IL, EUA), o nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes e o intervalo de confiança de 95%.

3.6.1 Artigo 1

Realizou-se estatística descritiva para as variáveis contínuas paramétricas e não paramétricas que foram apresentadas em médias e desvio padrão (DP), e foram comparadas com teste t de Student não pareado ou teste Mann-Whitney, respectivamente. Para as variáveis categóricas foram usadas frequências absolutas e relativas e para avaliar o grau de homogeneidade ou comparabilidade entre os grupos, empregou-se o teste quiquadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, quando apropriado.

Para o presente estudo, foram estimados pontos de corte, por curva ROC, para massa livre de gordura ajustada por altura ao quadrado (desfecho a presença de sarcopenia) e gordura na região androide em porcentagem (desfecho a presença de

obesidade). Utilizou-se o ponto de encontro entre sensibilidade e especificidade da curva com área significativa ($p < 0,05$). Optou-se pela curva ROC devido à ausência de pontos de corte específicos dessas variáveis para o sexo feminino.

Quanto à avaliação das associações por razão dos produtos cruzados, realizou-se análise total e estratificada por *status* menopausal para obtenção das medidas brutas (desfecho câncer de mama) com as variáveis de maior interesse para o estudo. Para a análise multivariada foi testada a colinearidade por teste de Spearman e excluída as variáveis com $r \geq 0,80$. A análise multivariada foi realizada em dois modelos um incluindo a sarcopenia e outro a obesidade sarcopênica pelo método *backward* no qual se considerou como preditoras aquelas com valor de $p < 0,20$, observada pelo teste de Wald na análise bruta.

3.6.2 Artigo 2

Os resultados das variáveis contínuas foram apresentados em médias e desvio padrão (DP). Realizou-se teste de normalidade de Shapiro-Wilk e para comparações entre grupos utilizou-se teste t de Student não pareado na presença de normalidade e teste Mann-Whitney na ausência. Para as variáveis categóricas foram usadas frequências absolutas e relativas $n(\%)$ e para avaliar o grau de homogeneidade ou comparabilidade entre os grupos, empregou-se o teste exato de Fisher.

As associações, por razão dos produtos cruzados, foram estimadas para a amostra total e estratificada por *status* menopausal. Utilizou-se como desfecho da regressão logística o câncer de mama e realizou-se as análises brutas e ajustadas, pelo procedimento *backward*. Esta análise considerou como elegíveis para o modelo as variáveis sociodemográficas, econômica, comportamentais, clínicas e de composição corporal com $p < 0,20$. Ademais, os valores desta análise estão apresentados em razão das chances (Odds Ratio – OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%).

3.7 Aspectos Éticos

O estudo integra o projeto matriz o qual atende às normas da Resolução 466/2012 (BRASIL, 2012) com aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG) sob parecer nº 751.387 do dia 14 de agosto de 2014 e emenda 1 sob parecer nº 178.4248, do dia 20 de outubro de 2016 (Anexo A).

As pacientes que apresentaram os critérios de inclusão 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 assinam o TCLE (Apêndice A), ressalta-se que o TCLE da presente pesquisa foi o mesmo utilizado conforme proposto no projeto matriz, e em apêndice encontra-se na íntegra.

4 PUBLICAÇÕES

Artigo 1

Tema: Sarcopenia e obesidade sarcopênica (revisão língua inglesa: Anexo B)

Título: Are sarcopenia and sarcopenic obesity associated with newly diagnosed breast cancer?

Autores: Larissa Vaz Gonçalves, Karine Anusca Martins, Jordana Carolina Marques Godinho Mota, Raquel Machado Schincaglia, Ricardo Moreno Lima, Ana Luisa Lima Sousa, Ruffo Freitas-Junior.

Submetido na revista "Clinical Nutrition" (comprovante de submissão: Anexo C)

ISSN: 0261-5614

Qualis Medicina II: A1

Fator de impacto (2016): 4.548

Artigo 2

Tema: Densidade mineral óssea

Título: Densidade mineral óssea em mulheres do Centro-Oeste brasileiro recém-diagnosticadas com câncer de mama: estudo caso-controle.

Autores: Larissa Vaz Gonçalves, Karine Anusca Martins, Jordana Carolina Marques Godinho Mota, Raquel Machado Schincaglia, Ana Luisa Lima Sousa, Ruffo Freitas-Junior.

A ser submetido na revista "Menopause"

ISSN: 1072-3714

Qualis Medicina II: A2

Fator de impacto (2017): 2.733

Normas de publicação (artigo 1 e 2): Anexo D

Artigo 1

Are sarcopenia and sarcopenic obesity associated with newly diagnosed breast cancer?

Larissa Vaz Gonçalves^{1,2}, Karine Anusca Martins³, Jordana Carolina Marques Godinho Mota^{1,2}, Raquel Machado Schincaglia¹, Ricardo Moreno Lima⁴, Ana Luisa Lima Sousa¹, Ruffo Freitas-Junior^{1,2}

¹Graduate Program in Health Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Goiás, Brazil.

²Advanced Breast Diagnostic Center, Mastology Program, Hospital das Clínicas, Federal University of Goiás, Brazil.

³Graduate Program in Nutrition and Health, Faculty of Nutrition, Federal University of Goiás, Brazil.

⁴Graduate Program in Physical Education, Faculty of Physical Education, University of Brasília, Brazil.

Centro Avançado de Diagnóstico da Mama – CORA

1ª Av. S/N - Setor Universitário. 74605-050 - Goiânia – GO, Brazil

e-mail: larivazg@hotmail.com

telefones: +55 62 32698287/ +55 62 985113294

Abstract

Background: Few studies have investigated the relationship between sarcopenia and sarcopenic obesity as a risk factor for breast carcinogenesis. Therefore, the objective of this study was to evaluate associations between sarcopenia and sarcopenic obesity in women newly diagnosed with breast cancer. **Methods:** A case-control study was conducted in a public hospital in central Brazil, enrolling 175 cases and 299 controls. Sociodemographic, behavioral, physical fitness, and physical activity practices were investigated. Body composition was measured by the Dual X-ray absorptiometry method, sarcopenia was identified by the relative skeletal muscle index, and sarcopenic obesity by the presence of sarcopenia concomitant with a high body fat percentage. The association with the outcome was estimated by the odds ratio. **Results:** Among patients in the case group, 14.30% had sarcopenia, and 11.40% had sarcopenic obesity, which was more frequent in postmenopausal women. Sarcopenia and sarcopenic obesity were not associated with breast cancer; however, women with reduced handgrip strength (total sample and postmenopausal women) and those with slow gait velocity (both premenopausal and postmenopausal women) were associated with an increased risk for breast cancer. **Conclusions:** No associations were found between sarcopenia and sarcopenic obesity and an increased risk for breast cancer. However, phenotypes that constitute the diagnosis of sarcopenia showed significant associations with breast cancer, both in pre and postmenopausal women.

Key words: Breast Cancer, Physical Activity, Risk factors, Sarcopenia, Case control study, Women

1. Introduction

It is believed that the etiology of breast cancer is multifactorial, with specific risk factors being influenced by menopausal status (1,2). Body composition and fat distribution patterns were significantly associated with both the incidence and the prognosis of breast cancer in previous studies (3–6). The identification of factors associated with the development of breast neoplasia may be useful for the early implementation of preventive and therapeutic strategies.

Excess total body weight and abdominal fat are well-established risk factors for breast cancer, especially after menopause (1,4,7,8). Changes in body composition and the endocrine milieu during the menopausal transition (9) increase the risk (1,2), due to the greater peripheral conversion of androgens to estrogens by the enzyme aromatase in adipose tissue (AT), replacing ovarian production (10).

An excess of adipose tissue, regardless of menopausal status, is related to the decrease in the synthesis of sex hormone-binding globulin (SHBG), which contributes to the increase in free bioactive estrogen (2). In premenopausal women, an excess of AT may be responsible for long and anovulatory menstrual cycles, reducing ovarian estrogen synthesis (11). However, with this excess there is also conversion of androgens to estrogens (2), which stimulates mammary carcinogenesis. This mechanism is not well understood, although central obesity and the waist-hip ratio (WHR) were closely associated with breast cancer in premenopausal women (12,13).

On the other hand, while cancer-induced muscle mass wasting has been well documented, little is known about the association between sarcopenia, characterized by reduced skeletal muscle mass (SMM), strength, and physical mobility (14) and mammary tumor carcinogenesis. Sarcopenia comprises neuromuscular and hormonal changes, low functional capacity, susceptibility to infection, joint disorders and, in the elderly, increased risk of falls and fractures (15–17). In breast cancer, sarcopenia may lead to greater chemotherapy toxicity and relapse, shorter survival time and worse prognosis (5,6,18).

Individuals with low lean mass may simultaneously exhibit an excess of fat mass, which characterizes a condition referred to as sarcopenic obesity (SO) (19–21). Sarcopenic obesity is a public health problem in which an excess of AT is accompanied by a loss in quantity and functionality of skeletal muscle mass (20–22). It often results in worsening of the quality of life and changes in physical, metabolic,

cardiovascular, and immunological functions, in addition to being associated with the diagnosis of other chronic diseases (21,22). However, its relation with the development of neoplasias has yet to be clarified.

The purpose of the present study was to evaluate associations between sarcopenia and SO with breast cancer in newly diagnosed women, according to their menopausal status. It was hypothesized that the presence of sarcopenia and SO, in addition to its recognized role in worsening the prognosis of breast cancer, would be associated with breast carcinogenesis.

2. Methods

2.1 Study Design

This is a case-control study involving women newly diagnosed with breast cancer in a university hospital in western central Brazil, from August 2014 to September 2017.

2.2 Participants

For sample definition, a significance level of 95%, a statistical power of $(1 - \beta)$ of 80%, a ratio of two controls for each case of breast cancer, and odds ratio (OR) of 1.95 were considered clinically relevant for a prevalence of exposure to SO of 19.64% (23). The minimum sample required was 150 cases and 299 controls. For each newly diagnosed breast cancer patient, two controls were selected, matched by age (quinquennium), body mass index (BMI) (24), and menopausal status, which was defined as premenopausal when the woman reported maintenance of menses or less than 12 months of amenorrhea and as postmenopausal when amenorrhea had been present for a minimum period of 12 months, regardless of age (25).

The study included women between the ages of 30 and 80 years. In the case group, patients with a recent diagnosis of breast cancer, within up to 2 weeks of the anatomopathological report, were considered eligible, not including those with metastases or with a history of other malignant neoplasms. The control group included volunteers attending outpatient clinics of the university hospital other than mastology, professionals and students from the different courses of the Federal University of Goiás, and those from other institutional spaces. All of the enrolled women had undergone mammographic examination and/or clinical examination of the breasts in the previous year, with no malignant changes and no history of any

type of cancer. Not inclusion criteria for both groups were gestation or lactation, hysterectomy and/or oophorectomy, presence of any psychiatric disease, or presence of upper and/or lower limb impairment.

2.3 Data collection

Sociodemographic and behavioral variables

Age in years, skin color (white or non-white), marital status (with or without partner), years of studies (< or ≥ 9 years), and per capita income (\leq or > 1000 Brazilian Real) were investigated. As behavioral variables, smoking (smoker/ex-smoker or non-smoker) and consumption of ethanol (consumers versus not consumers) were analyzed.

Anthropometry and body composition

Techniques recommended by Habicht for the reliability of the anthropometric evaluation were applied (26). A stadiometer with a precision of 0.1 cm was used, with volunteer's barefoot and wearing light clothing to measure height (in meters). Waist circumference (WC in centimeters) was measured in triplicate by means of a millimeter tape, with an accuracy of 0.1 cm, at the midpoint between the iliac crest and the last rib (27).

Body composition was measured by the X-ray dual absorptiometry (DXA) method, on a DPX NT (General Electric Medical Systems Lunar®, Madison, USA), which received daily calibration according to the manufacturer's recommendations. The volunteers were instructed not to perform procedures with contrast or radiation the day before the evaluation. They performed the exam in the supine position, with bare feet, in light clothes, and without metallic objects (28). The coefficients of variation (CV) for the measures of lean mass and fat mass were 0.75% and 1.03%, respectively.

From the DXA the following variables were used:

- 1) total body weight in kg;
- 2) appendicular muscle mass (AMM), in kg;
- 3) relative skeletal muscle index (RSMI), in kg/m^2 ;
- 4) total lean mass in percentage, considered reduced when $\leq 62\%$;

5) fat-free mass adjusted for height squared, considered reduced when $<13.71 \text{ kg/m}^2$ (sensitivity 0.84 and specificity 0.89), by the ROC curve with sarcopenia outcome;

6) total fat mass, in percentage, considered high when $>38\%$ (29,30);

7) android fat in percentage, classified as high when $>44.40\%$ (sensitivity 0.89 and specificity 0.88).

The BMI was calculated from the formula: weight (in kg) divided by stature in meters squared (in square meters). The volunteers were classified as low ($<18.5 \text{ kg/m}^2$), eutrophic (18.5 to 24.9 kg/m^2), overweight (25.0 to 29.9 kg/m^2), and obese ($>30 \text{ kg/m}^2$) when younger than 60 years (24) and underweight ($<22 \text{ kg/m}^2$), eutrophic (22.0 – 27.0 kg/m^2) and obese ($>27 \text{ kg/m}^2$) for age 60 years and over (31).

Assessment of physical fitness and practice of physical activity

Muscle strength was assessed by handgrip test with the Crown Manual Dynamometer (Oswaldo Filizola Industrial Technique), in a chair without arms, with the elbow at 90° , and the forearm and wrist in a neutral position. The test was repeated three times on each side with an interval of 1 minute between each attempt (32,33). The largest measurement was kept for analysis. A manual grip strength of less than 20 kg was considered reduced (34). Physical mobility was assessed by the usual walk test of 4 m one way and 4 m back in a straight line. The mean time taken to complete the test was assessed, and a walking speed of less than 0.8 meters per second (m/s) was considered slow (34).

The short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) was used and considered physical activity as light, moderate, and vigorous, according to the intensity and effort required and the calculated metabolic equivalent of the task (MET). Participants were classified as physically active when MET per minute per week was greater than or equal to 600 and sedentary when it was less than 600 (35).

Diagnosis of sarcopenia and sarcopenic obesity

Sarcopenia was defined using the cut-off point $<5.45 \text{ kg/m}^2$ of the relative skeletal muscle index, according to the specifications proposed by Baumgartner et al. (29). The diagnosis of SO was confirmed in the volunteers with sarcopenia concomitant with a percentage of total fat mass, obtained by DXA, higher than 38%(29,30).

2.4 Statistical analysis

Descriptive statistics were obtained for the parametric and non-parametric continuous variables, which were presented as means and standard deviation (SD), with an unpaired Student's *t*-test or Mann-Whitney test, respectively. Absolute and relative frequencies were used for the categorical variables and to evaluate the degree of homogeneity or comparability between the groups, Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was used, when appropriate.

For the present study, cut-off points were estimated from the ROC curve for fat-free mass adjusted by height squared (outcome: sarcopenia) and fat in the android region in percentage (outcome: obesity). The point of intersection between sensitivity and specificity on the curve with a significant area ($p < 0.05$) was used. The ROC curve was chosen due to the absence of specific cut-off points for these variables.

Regarding the evaluation of the associations due to the odds ratio, total and stratified analyses by menopausal status were performed to obtain crude measurements (crude analysis outcome: breast cancer) with the variables of greatest interest for the study. For multivariate analysis, collinearity was tested by Spearman's test and the variables with $r \geq 0.80$ were excluded. Multivariate analysis was performed in two models: one including sarcopenia and the other SO, using the backward method in which values of $p < 0.20$ were considered as predictors, as observed by the Wald test in the crude analysis.

SPSS software version 23 (IBM Corp., Chicago, IL, USA) was used. A significance level of 5% was adopted for all tests, and results were expressed with the 95% confidence interval.

2.5 Ethical aspects

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Goiás, under opinion no. 751.387/2014 and amendment 1, no. 178.4248/2016. Participants were informed about the research procedures as well as the risks and benefits, and those who agreed to participate signed the informed consent form.

3. Results

A total of 474 volunteers were included in the study, 175 with newly diagnosed breast cancer. The distribution of women by menopausal status of the total sample

was as follows: 217 premenopausal and 257 postmenopausal. The mean age of the sample was 51.7 (\pm 11.42) years, with a minimum age of 30 years and a maximum of 78 years. The distribution by group (case and control) is presented in Table 1.

A higher proportion of non-white women with fewer years of study was observed among those with breast cancer; for this latter variable, there was also a difference in menopausal status. In addition, a higher proportion of women in the case group declared themselves to be former smokers or smokers, as well as sedentary, compared with controls matched for menopausal status (Table 1).

Table 1. Characterization of the sample of sociodemographic and behavioral variables of women according to menopausal status and diagnosis of breast cancer. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

Variables	Total (n = 474)			Premenopausal (n = 217)			Postmenopausal (n = 257)		
	Cases n = 175 n (%)	Controls n = 299 n (%)	P-value	Cases n = 80 n (%)	Controls n = 137 n (%)	P-value	Cases n = 95 n (%)	Controls n = 162 n (%)	P-value
Sociodemographic									
Age¹ (years)	51.45 (±11.24)	51.78 (±11.54)	0.781	42.06 (±6.46)	41.86 (±6.95)	0.682	59.36 (±7.80)	60.17 (±7.14)	0.597
Skin color			0.016			0.141			0.075
Not white	127(72.6)	184(61.5)		57(71.25)	83(60.6)		70(73.7)	101(62.4)	
White	48(27.4)	115(38.5)		23(28.7)	54(39.4)		25(26.3)	61(37.6)	
Marital status			0.792			0.637			0.365
With partner	103(59.5)	181(60.5)		53(66.3)	85(62.0)		50(52.6)	96(59.3)	
Without partner	72(41.1)	118(39.5)		27(33.8)	52(38.0)		45(47.4)	66(40.7)	
Years of study			<0.001			0.015			<0.001
≥9 years	85(48.6)	217(72.5)		56(70.0)	115(83.9)		29(30.5)	102(63.0)	
<9 years	90(51.4)	82(27.5)		24(30.0)	22(16.1)		66(69.5)	60(37.0)	
Per capita income			0.458			0.156			0.776
>One thousand Reais	130(74.3)	212(70.9)		63(78.8)	95(69.3)		67(70.5)	117(72.2)	
≤One thousand Reais	45(25.7)	87(29.1)		17(21.3)	42(30.7)		28(29.5)	45(27.8)	
Behavioral									
Smoking			0.001			0.129			0.003
No smoking	104(59.4)	222(74.3)		57(71.2)	111(81.0)		47(49.5)	111(68.5)	
Smoking/ex-smoker	71(40.6)	77(25.7)		23(28.7)	26(19.0)		48(50.5)	51(31.5)	
Consumption of ethanol			0.012			0.501			0.004
No consumption	127(72.6)	183(61.2)		51(63.7)	81(59.1)		76(80.0)	102(63.0)	
Consumption	48(27.4)	116(38.8)		29(36.3)	56(40.9)		19(20.0)	60(37.0)	
Physical activity²			<0.001			0.033			0.006
Active	72(41.1)	175(58.5)		31(38.8)	75(54.7)		41(43.2)	100(61.7)	
Sedentary	103(58.9)	124(41.5)		49(61.3)	62(45.3)		54(56.8)	62(38.3)	

Data presented in absolute (n) and relative (%) values, except for age, for which mean and standard deviation were used. The P-value reported is for Fisher's exact chi-square test; ¹Student's *t*-test with a significance level of 5%. ²Based on the classification according to the metabolic equivalents of the task. Missing values correspond to ignored or uncollected values.

In the total sample, women with breast cancer presented smaller mean of stature ($p = 0.025$) to controls; however, after separation by status, the difference was not maintained.

Total body weight was also higher in the control group, but when stratified by menopausal status, the significance remained only in women of premenopausal age ($p = 0.041$). In addition, the analyses showed lower muscle strength (total sample and postmenopausal) and slower gait velocity (total sample, pre- and postmenopausal) among those with malignant neoplasm of the breasts (Table 2).

Table 2. Anthropometric variables, body composition, and physical fitness of women with and without breast cancer and menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

Variables	Total (n = 474)			Premenopausal (n = 217)			Postmenopausal (n = 257)		
	Cases n = 175 n (%)	Controls n = 299 n (%)	P-value	Cases n = 80 n (%)	Controls n = 137 n (%)	P-value	Cases n = 95 n (%)	Controls n = 162 n (%)	P-value
Anthropometrics	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)	
Height (m)	1.56(±0.06)	1.58(±0.06)	0.025	1.58(±0.06)	1.60(±0.06)	0.058	1.55(±0.06)	1.56(±0.06)	0.222
Total body weight (kg)	66.76(±13.37)	68.89(±13.39)	0.040	66.21(±13.00)	69.85(±14.06)	0.041	67.22(±13.72)	68.07 (±12.78)	0.390
BMI (kg/m ²)	27.21(±5.27)	27.58(±5.18)	0.264	26.52(±4.84)	27.31(±5.55)	0.370	27.80 (±5.57)	27.08(±4.82)	0.533
WC ¹ (cm)	91.22(±13.19)	90.16(±12.58)	0.690	88.51(±12.43)	87.93(±13.43)	0.726	93.49(±13.44)	91.99(±11.55)	0.734
Total lean mass (%)	53.46(±7.51)	53.02(±6.88)	0.232	54.34(±6.71)	53.77(±7.43)	0.575	52.72(±8.08)	52.39(±6.33)	0.469
Total lean mass (kg/m ²)	14.27(±1.93)	14.57(±2.23)	0.282	14.28(±2.05)	14.61(±2.36)	0.274	14.29(±1.83)	14.53(±2.12)	0.658
FFM (%)	57.26(±7.16)	56.69(±7.32)	0.215	58.37(±6.52)	57.70(±8.05)	0.348	56.33(±7.56)	55.84(±6.55)	0.498
FFM (kg/m ²)	15.31(±1.96)	15.35 (±1.93)	0.817	15.28(±2.06)	15.43(±2.02)	0.413	15.35(±1.89)	15.27(±1.84)	0.671
MMA (%)	26.94(±24.44)	26.75(±23.37)	0.501	26.61(±21.28)	25.47(±14.96)	0.487	27.22(±26.93)	27.83(±28.63)	0.870
RSMI (kg/m ²)	6.30(±0.84)	6.40(±0.81)	0.190	6.34(±0.85)	6.47(±0.83)	0.255	6.28(±0.82)	6.34(±0.79)	0.490
Total fat mass (%)	44.20(±7.50)	44.74(±7.00)	0.301	43.11(±7.19)	44.12(±7.66)	0.305	45.11(±7.67)	45.27(±6.36)	0.709
Android fat (%)	48.51(±8.18)	48.44(±9.24)	0.540	47.22(±8.12)	46.27(±11.03)	0.955	49.60(±8.13)	50.27(±6.9)	0.542
Gynoid fat (%)	50.98(±5.96)	52.80(±21.05)	0.147	51.04(±5.43)	54.21(±30.43)	0.238	50.92(±6.40)	51.60(±5.88)	0.374
RA/G	0.95(±0.13)	0.94(±0.14)	0.701	0.92(±0.13)	0.89(±0.16)	0.527	0.97(±0.12)	0.97(±0.10)	0.734
Physical fitness									
Handgrip ² (Kg)	23.66(±5.34)	25.62(±4.39)	0.001	25.75(±5.22)	26.60(±4.27)	0.252	21.49(±4.58)	24.80(±4.34)	<0.001
Walking speed ² (m/seg)	0.82(±0.19)	0.93(±0.18)	<0.001	0.87(±0.18)	1.00(±0.19)	<0.001	0.76(±0.18)	0.89(±0.16)	<0.001
Classification									
Sarcopenia	25(14.3)	26(8.7)	0.085	10(12.5)	9(6.6)	0.217	15(15.8)	17(10.5)	0.296
Obesity	131(74.9)	247(82.6)	0.058	59(73.8)	110(80.3)	0.341	72(75.8)	137(84.6)	0.117
Sarcopenic obesity	20(11.4)	19(6.4)	0.080	8(10.0)	7(5.1)	0.276	12(12.6)	12(7.4)	0.248

The values are presented in mean and standard deviation (SD); in the presence of normality, Student's *t*-test was used and in the absence of normality, the Mann-Whitney test. Sample 1 consisting of 171 cases (78 pre- and 93 postmenopausal) and 288 controls (130 pre- and 158 postmenopausal); Sample 2 consisting of 108 cases (53 pre- and 55 postmenopausal) and 172 controls (94 pre- and 78 postmenopausal). WC = waist circumference; BMI = body mass index; FFM = fat-free mass (lean mass + bone mineral content); MMA = appendicular muscle mass (sum of muscle mass of the arms and legs); RSMI = relative skeletal muscle index (appendicular muscle mass / height²); RA/G = android/gynoid fat ratio. Cut-off point for sarcopenia <5.45 kg/m² relative skeletal muscle index and for obesity >38% body fat. P-value reported for Fisher's exact chi-square test.

Regarding cases and controls, regardless of menopausal status, there was a higher frequency of sarcopenia and SO in the case and obesity groups than in the control group; however, these differences did not reach statistical significance ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 3 shows the results of crude regression analysis for the variables of greatest interest in the study, used as the outcome of breast cancer (Table 3).

For the multivariate model, which included sarcopenia in the total sample, it was observed that reduced manual grip strength more than doubled the odds of being in the breast cancer group (OR = 2.43; 1.10–5.40; $p = 0.029$). After stratification, postmenopausal women with reduced hand grip strength were four times more likely to be diagnosed (OR = 4.00; 1.53–10.46; $p = 0.005$) (Table 4).

Still in the sarcopenia model, it was found that having a slow gait speed increased the likelihood of breast cancer, with an OR of 2.46 (1.45–4.18; $p = 0.001$) in the total sample of 3.64 (1.52–8.73, $p = 0.004$) in pre- and 2.15 (1.04–4.48; $p = 0.040$) in postmenopausal women. Sarcopenia remained in the model for the total and premenopausal sample, but no significant association was detected (Table 4).

In the multiple cross-product analysis using the SO model, a positive relationship with breast cancer was found for reduced handgrip strength in the total (OR = 2.72; 1.25–5.92; $p = 0.012$) and postmenopausal (OR = 4.00; 1.53–10.46; $p = 0.005$) samples and for slow gait velocity in the total (OR = 2.38, 1.40–4.03; (OR = 3.50; 1.46–8.39; $p = 0.005$) and postmenopausal (OR = 2.15; 1.04–4.48; $p = 0.040$) samples. A positive relationship between breast cancer and sarcopenic obesity remained only the premenopausal sample, but the difference was not significant (Table 5).

Table 3. Odds Ratio (crude regression) between breast cancer and study variables for the total sample and for menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

	Total sample (n = 474)			Premenopausal (n = 217)			Postmenopausal (n = 257)		
	Cases (%)	OR (IC95%)	P-value	Cases (%)	OR (IC95%)	P-value	Cases (%)	OR (IC95%)	P-value
Sarcopenia									
No	150(85.81)	1	0.060	70(87.50)	1	0.142	80(84.21)	1	0.217
Yes	25(14.29)	1.75(0.97-3.14)		10(12.50)	2.03(0.79-5.23)		15(15.79)	1.60(0.76-3.37)	
Obesity sarcopenic			0.056			0.178			0.169
No	155(88.57)	1		72(90.00)	1		83(87.37)	1	
Yes	20(11.43)	1.90(0.98-3.67)		8(10.00)	2.06(0.72-5.92)		12(12.63)	1.81(0.78-4.20)	
FFM (Kg/m²)			0.341			0.188			0.971
Not reduced	139(79.43)	1		60(75.00)	1		79(83.16)	1	
Reduced	36(20.57)	1.26(0.78-2.02)		20(25.00)	1.57(0.80-3.07)		16(16.84)	1.01(0.51-1.99)	
Android fat (%)			0.950			0.530			0.422
Not increased	42(24.00)	1		23(28.75)	1		19(20.00)	1	
Increased	133(76.00)	0.99(0.64-1.53)		57(71.25)	1.21(0.66-2.21)		76(80.00)	0.76(0.40-1.47)	
Physical activity			<0.001			0.024			0.004
Active	72(41.14)	1		31(38.75)	1		41(43.16)	1	
Sedentary	102(58.86)	2.02(1.38-2.95)		49(61.25)	1.91(1.09-3.35)		54(56.83)	2.12(1.27-3.55)	
Handgrip strength			<0.001			0.376			0.001
Not reduced	86(79.63)	1		50(90.91)	1		36(67.92)	1	
Reduced	22(20.37)	3.41(1.61-7.22)		5(9.09)	1.85(0.47-7.23)		17(32.08)	5.08(2.01-12.81)	
Walking speed			<0.001			0.004			0.005
Not slow	58(53.70)	1		36(65.45)	1		22(41.51)	1	
Slow	50(46.30)	2.67(1.60-4.46)		19(34.55)	3.59(1.51-8.53)		31(58.49)	2.73(1.36-5.46)	

The values are presented by Odds ratio (OR) and its P-value. 95% confidence interval (95% CI). Significance level of 5%. Cut-off point established for sarcopenia: relative skeletal muscle index <5.45 kg/m²; fat-free mass (MMF) ≥13.71 kg / m²; android fat: increased >44.40%; sedentary <600 meta- bolic equivalents of the task (MET); manual grip strength: reduced <20 kg; speed: slow <0.8 m/s.

Table 4. Odds Ratio (multivariate regression) between breast cancer and study variables related to sarcopenia for the total sample and by menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

	Total sample (n = 474)		Premenopausal (n = 217)		Postmenopausal (n = 257)	
	OR (IC95%)	P-value	OR (IC95%)	P-value	OR (IC95%)	P-value
Sarcopenia						
No	1	0.129	1	0.074		
Yes	1.89(0.83-4.30)		3.25(0.89-11.79)			
Physical activity						0.121
Active					1	
Sedentary					1.78(0.86-3.69)	
Handgrip strength		0.029				0.005
Not reduced	1				1	
Reduced	2.43(1.10-5.40)				4.00(1.53-10.46)	
Walking speed		0.001		0.004		0.040
Not slow	1		1		1	
Slow	2.46(1.45-4.18)		3.64(1.51-8.73)		2.15(1.04-4.48)	

The values are presented by Odds ratio (OR) and its P-value. 95% confidence interval (95% CI). Significance level of 5%. The multivariate model was constructed by the backward method, in which variables with $p < 0.20$ were inserted.

Table 5. Odds Ratio (multivariate regression) between breast cancer and study variables related to sarcopenic obesity for total sample and for menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

	Total sample (n = 474)		Premenopausal (n = 217)		Postmenopausal (n = 257)	
	OR (IC95%)	P-value	OR (IC95%)	P-value	OR (IC95%)	P-value
Obesity sarcopenic				0.167		
No			1			
Yes			2.83(0.65-12.42)			
Physical activity		0.179				0.121
Active	1				1	
Sedentary	1.41(0.85-2.35)				1.78(0.86-3.69)	
Handgrip strength		0.012				0.005
Not reduced	1				1	
Reduced	2.72(1.25-5.92)				4.00(1.53-10.46)	
Walking speed		0.001		0.005		0.040
Not slow	1		1		1	
Slow	2.38(1.40-4.03)		3.50(1.46-8.39)		2.15(1.04-4.48)	

The values are presented by Odds Ratio (OR) and its P-value. 95% confidence interval (95% CI). Significance level of 5%. The multivariate model was constructed by the backward method, in which variables with $p < 0.20$ were inserted.

4. Discussion

We investigated possible associations between sarcopenia, SO, and breast cancer; however, none were found. Nevertheless, reduced handgrip strength and slow gait speed variables, which are predictive of sarcopenia and constitute its diagnosis (14), were associated with breast neoplasia in newly diagnosed women in central Brazil.

No studies evaluating the association of sarcopenia with newly diagnosed mammary neoplasia were found. However, research on muscle mass in the post-diagnosis period showed controversial results. One revealed that muscle mass was negatively associated with the onset of breast cancer, regardless of menopausal status (36), and in another, a positive relationship was found after menopause (37).

For patients in chemotherapy (CT) with resisted exercise intervention, it was found that in the initial phase of treatment, 24.5% of patients were sarcopenic and 54.4% were dynapenic, and these variables were related to lower quality of life (38). Dynapenia, characterized by reduced muscle strength, is more important than sarcopenia itself, as it decreases muscle strength by 2%–4% per year, which represents a speed up to five times greater than the reduction of muscle mass (39), a condition that suggests a decrease in muscle quality independent of the maintenance or gain of muscle mass (40).

In addition, loss of physical fitness is one of the main consequences of skeletal muscle deterioration (41). Therefore, the practice of physical activity should be stimulated as part of the treatment in order to improve the reduction of the incidence of sarcopenic obesity and overweight (42).

In the present study, manual grip strength demonstrated significance in analyses of the total sample and the postmenopausal subsample, which indicated dynapenia, that is, loss of muscular functionality in those with postmenopausal cancer. Another highlighted result maintained in both multivariate regression analyses, with all volunteers, was slow gait speed. This was associated with a higher probability of being in the group with breast cancer, which shows that patients in the newly diagnosed disease group had a greater impairment of physical fitness, even without all the criteria for classification as sarcopenic.

Superior muscular quality and physical fitness was found in premenopausal women compared to post-menopausal women (43). This is probably due to the aging process concomitant with the reduction and functionality of skeletal muscle mass

(SMM) that occurs after menopause (44–46). The contributions of biological, nutritional, and hormonal mechanisms may lead to sarcopenia in response to the changes observed in these phases (46).

An alternative to maintain SMM at an appropriate level in all age groups is the practice of regular physical activity, which also helps to prevent sarcopenia (47) and is, above all, considered a protective factor for breast cancer (48–51). Women who are physically active when compared to inactive women have a 25% lower risk of developing breast cancer (52).

Biological mechanisms support that the practice of physical activity can reduce mammary carcinogens by action in adipose tissue, lipid and glycemic profiles, insulin resistance, inflammatory markers, and sex hormones (51,53,54). Additionally, during exercise the muscular antiproliferative myosins inhibit the proliferation of neoplastic cells (55).

Thus, it is suggested that sarcopenia can be considered a confounding variable in relation to physical activity, considering that a sedentary lifestyle is well established as a risk factor for breast cancer (1). Therefore, having sarcopenia would be a consequence of a sedentary lifestyle, justifying a lack of association with the outcome of the present study.

It was identified that the mean total body weight was higher in the control group; however, when the fat location, android region, and waist circumference were evaluated, no difference was observed in the means. By collinearity, in this work, in relation to adiposity, only the fat of the android region was inserted in the regression and did not remain in the multivariate model. According to other studies, elevated central adiposity is positively associated with mammary neoplasia (56,57).

In analyzing SO, although it was not associated with breast cancer in the present study, one study observed a high incidence in young women with an increased risk of breast cancer (58). In addition, when this condition occurs, there is a significant worsening of physical, metabolic, and cardiovascular functions due to the association between SMM reduction and excess adiposity (20,22).

The present study is innovative for evaluating the likelihood of sarcopenia and SO being associated with the appearance of breast cancer in newly diagnosed women. As a characteristic of case-control studies, we sought a control group similar to the case group, matched by BMI, age, and menopausal status, but when only these criteria were established, the other characteristics were left to chance. We

suggest that the use of the pairing by BMI to select cases and controls may have influenced the association of some variables related to obesity.

Based on the observed results, we conclude that the definitions of sarcopenia and SO were not associated with the appearance of breast cancer in this population. However, phenotypes related to sarcopenia, such as dynapenia and slow gait speed, were significantly associated with an increased risk of breast cancer, both in pre and postmenopausal women. Future studies are necessary to further clarify the relationship between both sarcopenia and SO, and the risk of breast cancer.

Acknowledgment

We dedicate the present study to the patients with breast cancer, without whom the accomplishment of this work would not be possible, and to all the researchers involved in the study.

Declaration of authorship

Larissa Vaz Gonçalves, Jordana Carolina Marques Godinho Mota, Karine Anusca Martins, and Ruffo Freitas-Junior conceived the study. Larissa Vaz Gonçalves, Jordana Carolina Marques Godinho Mota, Karine Anusca Martins, Ruffo Freitas-Junior, and Ricardo Moreno Lima participated in the study design. Larissa Vaz Gonçalves, and Jordana Carolina Marques Godinho Mota conducted the data collection. Raquel Machado Schingaglia, Larissa Vaz Gonçalves, and Ana Luisa Lima Sousa performed and reviewed the statistical analysis. All authors were involved in the drafting of the document and approved the final version.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing

Study funded by the Commission for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES).

Table legends

Table 1. Characterization of the sample of sociodemographic and behavioral variables of women according to menopausal status and diagnosis of breast cancer. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

Table 2. Anthropometric variables, body composition, and physical fitness of women with and without breast cancer and menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

Table 3. Odds Ratio (crude regression) between breast cancer and study variables for the total sample and for menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

Table 4. Odds Ratio (multivariate regression) between breast cancer and study variables related to sarcopenia for the total sample and by menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

Table 5. Odds Ratio (multivariate regression) between breast cancer and study variables related to sarcopenic obesity for total sample and for menopausal status. Goiânia, Brazil, 2014-2017.

References

1. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. 2017;117. Available from: wcrf.org/breast-cancer-2017
2. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1993;15(1):48–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405212>
3. Bandera E V., Chandran U, Hong C-C, Troester MA, Bethea TN, Adams-Campbell LL, et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2015 Apr 26;150(3):655–66. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-015-3353-z>
4. 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* [Internet]. 2015 Jan 15;75(2):270–4. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-14-2317>
5. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2920–6.
6. Villaseñor, Adriana. Ballard-Barbash, Raquel. Baugartner, Richard. Bernstein, Leslie. McTiernan, Anne. Neuhaus M. survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv*. 2013;6(4):398–406.
7. Rosner B, Eliassen AH, Toriola AT, Chen WY, Hankinson SE, Willett WC, et al. Weight and weight changes in early adulthood and later breast cancer risk. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 May 1;140(9):2003–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/elsc.201200179>
8. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of Body Mass Index on Breast Cancer during Premenopausal and Postmenopausal Periods: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):1–9.
9. Razmjou S, Abdulnour J, Bastard J-P, Fellahi S, Doucet É, Brochu M, et al. Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up. *Menopause* [Internet]. 2017 Jul;25(1):1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00042192-900000000-97720>
10. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, Du B, Gravaghi C, Yantiss RK, et al. Obesity Is Associated with Inflammation and Elevated Aromatase Expression in the Mouse Mammary Gland. *Cancer Prev Res* [Internet]. 2011 Mar 1;4(3):329–46. Available from: <http://cancerpreventionresearch.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0381>
11. Ozcan Dag Z, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turkish Ger Gynecol Assoc* [Internet]. 2015 Jun 4;16(2):111–7. Available from: <http://cms.galenos.com.tr/FileIssue/27/1078/article/111-7.pdf>
12. Sonnenschein E. Body fat distribution and obesity in pre- and postmenopausal breast cancer. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1999 Dec 1;28(6):1026–31. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/28.6.1026>
13. Ogundiran TO, Huo D, Adenipekun A, Campbell O, Oyeseun R, Akang E, et al. Body fat distribution and breast cancer risk: findings from the Nigerian

- breast cancer study. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2012 Apr 25;23(4):565–74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-012-9916-y>
14. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.
 15. Mourtzakis M, Bedbrook M. Muscle atrophy in cancer: a role for nutrition and exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34(5):950–6.
 16. Janssen I. The Epidemiology of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2011 Aug;27(3):355–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.004>
 17. Beaudart C, Rizzoli R, Bruyère O, Reginster J-Y, Biver E. Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Arch Public Health* [Internet]. 2014;72(1):45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25810912> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4373245>
 18. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Mourtzakis M, Mulder KE, Reiman T, et al. Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy Toxicity. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007 Jun 1;13(11):3264–8. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1078-0432.CCR-06-3067>
 19. Waters DL, Baumgartner RN. Sarcopenia and Obesity. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2011;27(3):401–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.007>
 20. Prado CMM, Wells JCK, Smith SR, Stephan BCM, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr* [Internet]. 2012;31(5):583–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.010>
 21. Perna S, Peroni G, Anna FM, Bartolo A, Naso M, Miccono A, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity in comparison: prevalence, metabolic profile, and key differences. A cross-sectional study in Italian hospitalized elderly. *Aging Clin Exp Res*. 2017;0(0):1–10.
 22. Parr EB, Coffey VG, Hawley JA. “Sarcobesity”: A metabolic conundrum. *Maturitas* [Internet]. 2013;74(2):109–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.10.014>
 23. Silva Neto LS, Karnikowski MGO, Tavares AB, Lima RM. Associação entre sarcopenia, obesidade sarcopênica e força muscular com variáveis relacionadas de qualidade de vida em idosas. *Brazilian J Phys Ther*. 2012;16(5):360–7.
 24. Consultation WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* [Internet]. 2000;894:i–xii, 1-253. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234459>
 25. Ministério da Saúde. Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa [Internet]. Brasília, DF; 2008. 192 p. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_mulher_climaterio.pdf
 26. Habicht JP. Estandarizacion de Metodos Epidemiologicos Cuantitativos sobre el terreno. *Reimpr del Boletín la Of Sanit Panam*. 1974;76(5):375–84.
 27. Lohman, Timothy; Roche, Alex; Reynaldo M. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, editor. 1988.
 28. ISCD. Densitometry, International Society for Clinical [Internet]. 2017. Available

- from: <http://www.iscd.at/journal.php.html>
29. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1998;147(8):755–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554417>
 30. Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2000;904:437–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10865787>
 31. LIPSCHITZ DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*. 1994;21(1):55–67.
 32. Mathiowetz V, Rennells C, Donahoe L. Effect of elbow position on grip and key pinch strength. *J Hand Surg Am* [Internet]. 1985 Sep;10(5):694–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0363502385802100>
 33. Desrosiers J, Bravo G, Hébert R, Mercier L. Impact of Elbow Position on Grip Strength of Elderly Men. *J Hand Ther* [Internet]. 1995 Jan;8(1):27–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894113012801530>
 34. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* [Internet]. 2003 Nov;95(5):1851–60. Available from: <http://jap.physiology.org/lookup/doi/10.1152/jappphysiol.00246.2003>
 35. IPAQ. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms. *Ipaq*. 2005;(November):1–15.
 36. Ronco AL, Boeing H, De Stefani E, Schulz M, Schulze M, Pischon T. A Case-Control Study on Fat-to-Muscle Ratio and Risk of Breast Cancer. *Nutr Cancer* [Internet]. 2009 Jul 17;61(4):466–74. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01635580902725995>
 37. Mellekjær L, Bigaard J, Tjønnelund A, Christensen J, Thomsen B, Johansen C, et al. Body Composition and Breast Cancer in Postmenopausal Women: A Danish Prospective Cohort Study*. *Obesity* [Internet]. 2006 Oct;14(10):1854–62. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/oby.2006.214>
 38. Adams SC, Segal RJ, McKenzie DC, Vallerand JR, Morielli AR, Mackey JR, et al. Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(3):497–507.
 39. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, Dynapenia, and the Impact of Advancing Age on Human Skeletal Muscle Size and Strength; a Quantitative Review. *Front Physiol* [Internet]. 2012;3(July):1–18. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2012.00260/abstract>
 40. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol Med Sci*. 2006;61(10):1059–64.
 41. Lang T, Streeper T, Cawthon P, Baldwin K. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. 2010;543–59.
 42. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or

- Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;JCO.2017.75.752. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.7526>
43. Pöllänen E, Kangas R, Horttanainen M, Niskala P, Kaprio J, Butler-Browne G, et al. Intramuscular sex steroid hormones are associated with skeletal muscle strength and power in women with different hormonal status. *Aging Cell*. 2015;14(2):236–48.
 44. Tiidus PM, Lowe DA, Brown M. Estrogen replacement and skeletal muscle: mechanisms and population health. *J Appl Physiol* [Internet]. 2013;115(5):569–78. Available from: <http://jap.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jappphysiol.00629.2013>
 45. Wend K, Wend P, Krum SA. Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(FEB):1–14.
 46. Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, Elisha B, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas* [Internet]. 2011;68(4):331–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.01.014>
 47. Sato K, Iemitsu M. Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2015 Jan;145:200–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.009>
 48. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Cancer Research. 2007. 517 p.
 49. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC. Physical Activity and Risk of Breast Cancer Among Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 Oct 25;170(19):1758–64. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2010.363>
 50. Si S, Boyle T, Heyworth J, Glass DC, Saunders C, Fritschi L. Lifetime physical activity and risk of breast cancer in pre-and post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(2):449–62.
 51. Friedenreich CM, Woolcott CG, McTiernan A, Ballard-Barbash R, Brant RF, Stanczyk FZ, et al. Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention Trial: Sex Hormone Changes in a Year-Long Exercise Intervention Among Postmenopausal Women. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 Mar 20;28(9):1458–66. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.24.9557>
 52. Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel A V. Recreational Physical Activity and Leisure-Time Sitting in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2013 Oct 1;22(10):1906–12. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-13-0407>
 53. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, McTiernan A, Wang Q, Ballard-Barbash R, et al. Changes in insulin resistance indicators, IGFs, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in postmenopausal women. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2011 Jun 8;18(3):357–69. Available from: <http://erc.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1530/ERC-10-0303>
 54. Lynch BM, Friedenreich CM, Winkler EAH, Healy GN, Vallance JK, Eakin EG, et al. Associations of objectively assessed physical activity and sedentary time with biomarkers of breast cancer risk in postmenopausal women: findings from NHANES (2003–2006). *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2011 Nov

- 8;130(1):183–94. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-011-1559-2>
55. Hojman P, Dethlefsen C, Brandt C, Hansen J, Pedersen L, Pedersen BK. Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth. *AJP Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Sep 1;301(3):E504–10. Available from: <http://ajpendo.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpendo.00520.2010>
56. Nagrani R, Mhatre S, Rajaraman P, Soerjomataram I, Boffetta P, Gupta S, et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016 Oct;66:153–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.07.022>
57. Suzuki Y, Tsunoda H, Kimura T, Yamauchi H. BMI change and abdominal circumference are risk factors for breast cancer, even in Asian women. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2017 Aug 31; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-017-4481-4>
58. Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic impedance analysis3. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(October):472S–477S.

Artigo 2

Possuir alta densidade mineral óssea da coluna lombar se associa positivamente à carcinogênese mamária.

Larissa Vaz Gonçalves^{a,b}, Karine Anusca Martins^c, Jordana Carolina Marques Godinho Mota^{a,b}, Raquel Machado Schincaglia^a, Ana Luisa Lima Sousa^a, Ruffo Freitas-Junior^{a,b}

^aPrograma de Pós-graduação Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Brasil

^bCentro Avançado de Diagnóstico da Mama, Programa de Mastologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás, Brasil

^cPrograma de Pós-graduação Nutrição e Saúde, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás, Brasil

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesses.

FINANCIAMENTO

Estudo financiado pela Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Nível Superior (CAPES).

Larissa Vaz Gonçalves

Centro Avançado de Diagnóstico da Mama – CORA

1ª Av. S/N - Setor Universitário. 74605-050 - Goiânia - /GO

telefones: +55 62 32698287/ +55 62 985113294

e-mail: larivazg@hotmail.com

Resumo

Objetivo: O objetivo desse estudo foi verificar a existência de associações entre densidade mineral óssea (DMO) e câncer de mama em mulheres recém-diagnosticadas no Centro-Oeste brasileiro, de acordo com o *status* menopausal.

Métodos: Estudo caso-controle conduzido em um hospital universitário do Centro-Oeste brasileiro com 142 casos de câncer de mama e 234 controles pareados por idade, índice de massa corporal (IMC) e *status* menopausal. Mensurou-se a DMO da coluna lombar (L1-L4), colo do fêmur e fêmur total pelo método de absorciometria por duplo feixe de raio-X (DXA). Para associação utilizou-se análise de regressão logística.

Resultados: Mulheres no maior quartil de DMO da coluna lombar apresentaram maiores chances de desenvolverem câncer de mama (OR=2,31; 1,02-5,25; p=0,045) após ajuste de variáveis de confusão, apesar de não haver diferenças na associação entre os *status* naquele quartil, embora na pós-menopausa apresentou valores próximos à significância estatística (p=0,060).

Conclusões: Alta DMO da coluna lombar associou positivamente à carcinogênese mamária na amostra total. Ao se avaliar a DMO do colo do fêmur e do fêmur total não foi observado tal associação.

Palavras-chaves: Câncer de mama– Densidade mineral óssea– Menopausa– Brasil

Abstract

Objective: The objective of this study was to verify possible associations between bone mineral density (BMD) and breast cancer in recently diagnosed women in the Brazilian Mid-west region, considering the menopausal status.

Methods: A case-control study was conducted with 142 cases of breast cancer and 234 controls matched by for age, body mass index (BMI), and menopausal status (pre and postmenopause), promoted in a university hospital in the Brazilian Mid-west. Lumbar spine BMD (L1-L4), femoral neck and total femur were measured by the X-ray dual absorptiometry (DXA) method. For association, a logistic regression analysis was used.

Results: Women in the highest BMD quartile of the lumbar spine presented higher chances of developing breast cancer (OR=2,31; 1,02-5,25; p=0,045) after adjusting the confounding variables. Nonetheless, there were no differences in the association between status in that quartile, even though the postmenopausal status has achieved values close to a statistical significance (p=0,060).

Conclusions: High lumbar spine BMD was positively associated with breast carcinogenesis in the total sample. In evaluating the BMD of the femoral neck and total femur, such association was not observed.

Key Words: Breast cancer– Bone mineral density– Menopause– Brazil

INTRODUÇÃO

Os tecidos ósseo e mamário são estrogênio-responsivos (1-5). O estrogênio exerce efeito protetor na saúde óssea, auxiliando na regulação do metabolismo com atuação na sua manutenção (1-3). Possui receptores nos osteoblastos, células responsáveis pela formação óssea e nos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea (1–3). Por outro lado, participa da carcinogênese mamária devido ao estímulo fisiológico sobre as glândulas mamárias por meio da atividade mitótica envolvida no crescimento deste epitélio (4,5).

Após a menopausa a falência ovariana gera redução significativa de estrogênio associada à uma rápida perda óssea, que pode conduzir à osteoporose e consequentemente fraturas e quedas por fragilidade óssea em decorrência, também, do envelhecimento (6,7). Tanto a osteoporose quanto o câncer de mama são agravos considerados problemas de saúde pública, com impacto negativo na qualidade de vida de mulheres (7,8). Porém, são inversamente relacionadas, mulheres com fraturas vertebral relacionadas à osteoporose apresentaram redução de 62,0% no risco de câncer de mama (9).

A densidade mineral óssea (DMO) pode manter-se elevada na menopausa o que pode configura risco para a neoplasia mamária, pois indica maior concentração do hormônio durante o menacme, esta associação foi observada em alguns estudos, os quais encontraram alta DMO em pacientes com câncer de mama após a menopausa (10–14). Entretanto, esta associação tem sido questionada em estudos que mostraram inconsistência na relação entre massa óssea e câncer de mama (15,16).

Ao considerar que a DMO configura-se como um marcador intermediário de exposição ao estrogênio ao longo da vida da mulher e que não foram identificados estudos em brasileiras no recém-diagnóstico de câncer de mama, apenas no pós-tratamento e/ou em sobreviventes (17–19), o objetivo do presente estudo foi verificar associações entre densidade mineral óssea e câncer de mama em mulheres recém-diagnosticadas no Centro-Oeste brasileiro, em ambos os *status* pré e pós menopausal.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Estudo caso-controle com mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama, em um hospital universitário do Centro-Oeste do Brasil. Coleta de dados foi realizada entre agosto de 2014 e setembro de 2017.

O estudo incluiu mulheres com idade entre 30 e 80 anos incompletos. O grupo caso foi composto por pacientes recém-diagnosticadas com câncer de mama, no máximo duas semanas após confirmação no laudo anátomo-patológico, sem iniciar quimioterapia e/ou hormonioterapia. No grupo controle incluiu voluntárias atendidas em ambulatórios do hospital universitário que não o de mastologia, profissionais e estudantes dos diferentes cursos da Universidade Federal de Goiás. Todas sem diagnóstico prévio ou atual de qualquer neoplasia maligna, sem alteração maligna na mamografia ou no exame ginecológico no último ano e que se enquadravam no pareamento estabelecido.

Os critérios de não inclusão, para casos e controles, foram: gestantes ou lactantes, realização de histerectomia e/ou ooforectomia, presença de qualquer dificuldade cognitiva, psiquiátrica ou de mobilidade e amputação de membros superiores e/ou inferiores. Doenças ortopédicas, ósseo-metabólicas, da tireoide, artrite, artrose, autoimunes, síndromes genéticas, doenças gastrointestinais (doença celíaca e doenças inflamatórias intestinais) e pós-gastrectomia também não foram incluídas.

Não foram incluídas ainda aquelas voluntárias que tiveram fratura por fragilidade contando 12 meses anteriores à entrevista, em uso de contraceptivo oral ou injetável por um período maior que três meses no último ano, em uso de corticoterapia, anticonvulsivante, anticoagulante e bisfosfonatos por três meses consecutivos antes da entrevista e em suplementação de cálcio e/ou vitamina D nos seis meses anteriores à coleta de dados.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, sob parecer nº 751.387/2014 e emenda 1, nº178.4248/2016. As participantes foram informadas sobre os procedimentos da pesquisa, bem como riscos e benefícios e aquelas que aceitaram participar assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Tamanho amostral

O cálculo amostral foi baseado em estudo que encontrou maior prevalência de elevada densidade mineral óssea na coluna lombar avaliada por quartis em mulheres com câncer de mama, visto ser risco para a carcinogênese mamária (10).

Considerou-se nível de significância de 95%, um poder do teste ($1 - \beta$) de 80%, uma proporção de dois controles para cada caso e uma razão de chances (*Odds Ratio* – OR) de 1,95 considerado relevante clinicamente, para uma prevalência de elevada densidade mineral óssea entre os controles de 24,8% (10), obtendo-se uma amostra mínima necessária de 120 casos e 239 controles.

O pareamento foi realizado por idade (± 5 anos), índice massa corporal (IMC) (20) e *status* menopausal (pré-menopausa quando a mulher referiu manutenção ou ausência da menstruação por período inferior a 12 meses e pós-menopausa, referindo amenorreia prévia por período mínimo de 12 meses independente da idade) (21).

Avaliação da densidade mineral óssea

Utilizou-se questionário padrão para coleta de dados socioeconômicos, demográficos e clínicos. A densidade mineral óssea (g/cm^2) foi avaliada pelo método de absorciometria por duplo feixe de raio-X (DXA) aparelho DPX NT (General Electric Medical Systems Lunar®, Madison, EUA). As voluntárias foram orientadas a não realizar outros procedimentos com contraste ou radiação no dia anterior à entrevista. Realizaram o exame em decúbito dorsal, com os pés descalços, roupas leves e sem objetos metálicos (22).

Os sítios anatômicos avaliados foram coluna lombar (L1 a L4), colo do fêmur e fêmur total, que foram segregados em quartis (Q1 menor e Q4 maior) para amostra total e *status* menopausal. Os resultados obtidos pela densitometria foram classificados pelo T-score para mulheres após a menopausa e foram diagnosticadas com DMO normal àquelas com T-score > -1 e baixa (osteopenia ou osteoporose) quando T-score esteve $\leq -1,1$ (23,24). Para as mulheres antes da menopausa, utilizou-se Z-score e foram classificadas dentro do estimado, quando $> -2,00$ e abaixo do estimado, quando $\leq -2,00$ (25).

Avaliação de outras variáveis de interesse

A altura em metros foi avaliada por estadiômetro fixado na parede; o peso corporal total em quilogramas avaliado pelo DXA; a idade em anos; o IMC em kg/m² classificado em sem excesso peso (adulta: <25Kg/m² e idosa: <27kg/m²) e com excesso de peso (adulta ≥25kg/m² e idosas ≥27kg/m²) (20); a idade da menarca precoce (≥12 anos) e não precoce (<12 anos); idade da menopausa tardia (≥55 anos) e não tardia (<55 anos); idade tardia da primeira gestação (>30 anos) e não tardia (≤ 30 anos); presença ou ausência de filhos; ter amamentado ou não; história familiar em 1º grau de câncer de mama (26). Além de avaliar o tabagismo (não fumante ou contato prévio/atual), o consumo de etanol (não consome ou consome) e o nível de atividade física, classificado em ativas (≥600 MET/min/sem) ou sedentárias (<600 MET/min/sem) (27).

Foi investigada ainda a cor da pele (branca ou não branca), situação conjugal (com ou sem companheiro), escolaridade (< ou ≥ que nove anos de estudos), renda familiar/mês (< ou ≥ três salários mínimos vigentes à época), cidade do domicílio (Goiânia ou outras cidades), índice muscular esquelético relativo em Kg/m² (28), uso de terapia de reposição hormonal (sim ou não) e circunferência da cintura (normal se <80 ou elevada se ≥80 cm) (20), as quais foram utilizadas como ajuste na análise estatística.

Análise estatística

Os resultados das variáveis contínuas foram apresentados em médias e desvio padrão (DP). Realizou-se teste de normalidade de Shapiro-Wilk e para comparações entre grupos utilizou-se teste t de Student não pareado na presença de normalidade e teste Mann-Whitney na ausência. Para as variáveis categóricas foram usadas frequências absolutas e relativas n(%) e para avaliar o grau de homogeneidade ou comparabilidade entre os grupos, empregou-se o teste exato de Fisher.

As associações, por razão dos produtos cruzados, foram estimadas para a amostra total e estratificada por *status* menopausal. Utilizou-se como desfecho da regressão logística o câncer de mama e realizou-se as análises brutas e ajustadas, pelo procedimento *backward*. Esta análise considerou como elegíveis para o modelo as variáveis sociodemográficas, econômica, comportamentais, clínicas e de composição corporal com p<0,20. Ademais, os valores desta análise estão apresentados em razão das chances (*Odds Ratio* – OR) com intervalo de confiança

de 95% (IC95%). Utilizou-se o software SPSS versão 23 (IBM Corp., Chicago, IL, EUA), o nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes.

RESULTADOS

Participaram 376 mulheres, sendo 142 no grupo caso e 234 no grupo controle, com 53,4% referindo estar na pós-menopausa (201 total; 73 casos *versus* 128 controles). Não foram evidenciadas diferenças, na amostra total e por *status* menopausal, para o estado nutricional mensurado pelo IMC, idade da menarca, idade da primeira gestação, presença ou ausência de filhos, ter amamentado ou não, histórico familiar (1° grau) de câncer de mama, tabagismo e consumo de álcool (Tabela 1).

Em contrapartida, constatou-se que os casos tiveram médias de altura (m) e peso corporal total (Kg) menores que os controles para a amostra total e pré-menopausa ($p < 0,05$). As pacientes com câncer apresentaram-se mais sedentárias do que suas controles para a amostra total ($p = 0,005$) e na pós-menopausa ($p = 0,017$). Em relação a variáveis socioeconômicas, renda e escolaridade, os casos possuíam menos que três salários mínimo/mês ($p < 0,001$) e menos que nove anos de estudos ($p < 0,05$) (Tabela 1).

A avaliação da DMO revelou que na amostra total, pré e pós-menopausa, não tiveram diferenças entre os grupos. Exceto para o T-escore que obteve maior proporção de baixa DMO nos casos para o colo do fêmur ($p = 0,032$) (Tabela 2). Quando a razão de chances (OR) foi avaliada, as mulheres alocadas no quartil mais alto de DMO da coluna lombar apresentaram maior chance de câncer de mama do que as do primeiro quartil (OR=2,31; $p = 0,045$). Não foram encontradas associações quando avaliados os *status* menopausal separadamente (Tabela 3).

Os sítios anatômicos colo do fêmur e fêmur total não apresentaram associação no modelo ajustado avaliado pelo método *backward*. Portanto, foram retirados da análise ajustada ($p > 0,20$), justificando suas ausências na Tabela 3.

Tabela 1. Variáveis socioeconômicas, clínicas, comportamentais e antropométricas por *status* menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, 2014-2017.

Variáveis	Amostra total (n=376)			Pré menopausal (n=175)			Pós menopausal (n=201)		
	Casos n=142	Controles n=234	p-valor	Casos n=69	Controles n=106	p-valor	Casos n=73	Controles n=128	p-valor
	Média (DP) n(%)	Média (DP) n(%)		Média (DP) n(%)	Média (DP) n(%)		Média (DP) n(%)	Média (DP) n(%)	
Altura (m)	1,57(±0,06)	1,59(±0,07)	0,005	1,58(±0,07)	1,61(±0,06)	0,006	1,55(±0,07)	1,57(±0,07)	0,107
Peso corporal total (Kg)	66,35(±13,92)	69,06(±13,86)	0,029	65,42(±13,27)	70,46(±14,81)	0,016	67,23(±14,54)	67,91(±12,97)	0,524
Idade	50,72(±11,33)	51,39(±11,30)	0,536	41,84(±6,43)	41,66(±6,97)	0,751	59,11(±8,10)	59,45(±7,03)	0,753
Renda familiar/mês									
< 3 salários mínimos	110(80,3)	114(49,6)	<0,001	51(76,1)	49(47,1)	<0,001	59(84,3)	65(51,6)	<0,001
≥3 salários mínimos	27(19,7)	116(50,4)		16(23,9)	55(52,9)		11(15,7)	61(48,4)	
Escolaridade									
<9 anos	82(57,7)	78(33,5)	<0,001	29(42,0)	23(21,7)	0,006	53(72,6)	55(43,3)	<0,001
≥9 anos	60(42,3)	155(66,5)		40(58,0)	83(78,3)		20(27,4)	72(56,7)	
IMC (Kg/m²)									
Sem excesso de peso	67(47,2)	89(38,0)	0,085	35(50,7)	41(38,7)	0,122	32(43,8)	48(37,5)	0,454
Excesso de peso	75(52,8)	145(62,0)		34(49,3)	65(61,3)		41(56,2)	80(62,5)	
Idade da menarca									
≥12 anos	113(82,5)	189(81,8)	>0,999	52(76,5)	82(77,4)	>0,999	61(88,4)	107(85,6)	0,664
<12 anos	24(17,5)	42(18,2)		16(23,5)	24(22,6)		8(11,6)	18(14,4)	
Idade da menopausa									
<55 anos							65(90,3)	120(95,2)	0,233
≥55 anos							7(9,7)	6(4,8)	
Idade da 1° gestação									
≤30 anos	113(90,4)	190(92,7)	0,536	57(89,1)	80(92,0)	0,580	56(91,8)	110(93,2)	0,766
>30 anos	12(9,6)	15(7,3)		7(10,9)	7(8,0)		5(8,2)	8(6,8)	

Tabela 1. (Cont.) Variáveis socioeconômicas, clínicas, comportamentais e antropométricas por *status* menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, 2014-2017.

Filhos									
Sim	128(99,2)	206(99,5)	>0,999	65(100,0)	87(98,9)	>0,999	63(98,4)	119(100,00)	0,350
Não	1(0,8)	1(0,5)		---	1(1,1)		1(1,6)	---	
Amamentação									
Sim	124(94,7)	198(93,4)	0,817	62(93,9)	85(93,4)	>0,999	62(95,4)	113(93,4)	0,750
Não	7(5,3)	14(6,6)		4(6,1)	6(6,6)		3(4,6)	8(6,6)	
História familiar (1º grau)									
Não	121(85,8)	209(90,1)	0,243	64(92,8)	98(93,3)	>0,999	57(79,2)	111(87,4)	0,155
Sim	20(14,2)	23(9,9)		5(7,2)	7(6,7)		15(20,8)	16(12,6)	
Tabagismo									
Não	216(92,3)	124(87,3)	0,147	69(100,00)	106(100,00)	---	55(75,3)	110(85,9)	0,084
Sim	18(7,7)	18(12,7)		---	---		18(24,7)	18(14,1)	
Consumo de álcool									
Não	130(91,5)	209(89,3)	0,593	63(91,3)	92(86,6)	0,468	67(91,8)	117(91,4)	>0,999
Sim	12(8,5)	25(10,7)		6(8,7)	14(13,2)		6(8,2)	11(8,6)	
Atividade física (MET/min/sem)									
Ativas	65(45,8)	142(60,7)	0,005	31(44,9)	59(55,7)	0,216	34(46,6)	82(64,8)	0,017
Sedentárias	77(54,2)	92(39,3)		38(55,1)	47(44,3)		39(53,4)	45(35,2)	

As variáveis contínuas estão apresentadas em média e desvio padrão (DP), na presença de normalidade usou teste t de Student e na ausência o teste Mann-Whitney. As variáveis categóricas estão em valores absolutos e relativos n(%) e teste exato de Fisher. Nível de significância de 5%. Valores ausentes correspondem valores ignorados ou não coletados. IMC= índice de massa corporal; MET= equivalente metabólico da tarefa.

Tabela 2. Caracterização da densidade mineral óssea por *status* menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, Brasil, 2014-2017.

Variáveis	Amostra total (n=376)			Pré menopausal (n=175)			Pós menopausal (n=201)		
	Casos n=142	Controles n=234	p-valor	Casos n=69	Controles n=106	p-valor	Casos n=73	Controles n=128	p-valor
Coluna lombar, DMO (g/cm²)									
Q1 (mais baixos)	42(29,6)	58(24,8)	0,700	20(29,0)	26(24,5)	0,905	22(30,1)	32(25,0)	0,666
Q2	34(23,9)	59(25,2)		15(21,7)	27(25,5)		19(26,0)	32(25,0)	
Q3	37(26,1)	60(25,6)		18(26,1)	28(26,4)		19(26,0)	32(25,0)	
Q4 (mais altos)	29(20,4)	57(24,4)		16(23,2)	25(23,6)		13(17,8)	32(25,0)	
Z-escore (≤-2,0)				1(1,4)	1(0,9)	>0,999			
T-escore (≤-1,1)							44(60,3)	69(53,9)	0,460
Colo do fêmur, DMO (g/cm²)									
Q1 (mais baixos)	55(38,7)	59(25,2)	0,051	24(34,8)	26(24,5)	0,428	31(42,5)	33(25,8)	0,100
Q2	31(21,8)	59(25,2)		19(27,5)	28(26,5)		12(16,5)	31(24,2)	
Q3	29(20,4)	58(24,8)		13(18,8)	26(24,5)		16(21,9)	32(25,0)	
Q4 (mais altos)	27(19,0)	58(24,8)		13(18,8)	26(24,5)		14(19,2)	32(25,0)	
Z-escore (≤-2,0)				3(4,3)	1(0,9)	0,302			
T-escore (≤-1,1)							8(11,0)	4(3,1)	0,032
Fêmur total, DMO (g/cm²)^a									
Q1 (mais baixos)	49(36,8)	56(25,6)	0,167	29(44,6)	26(26,3)	0,071	20(29,4)	30(25,0)	0,806
Q2	29(21,8)	54(24,7)		15(23,1)	24(24,2)		14(20,6)	30(25,0)	
Q3	28(21,1)	55(25,1)		9(13,8)	25(25,3)		19(27,9)	30(25,0)	
Q4 (mais altos)	27(20,3)	54(24,7)		12(18,5)	24(24,2)		15(22,1)	30(25,0)	
Z-escore (≤-2,0)				---	1(1,0)	>0,999			
T-escore (≤-1,1)							5(7,4)	2(1,7)	0,101

As variáveis contínuas estão apresentadas em média e desvio padrão (DP), na presença de normalidade usou teste t de Student e na ausência o teste Mann-Whitney. E as variáveis categóricas em valores absolutos e relativos n(%), aplicado teste exato de Fisher. Nível de significância de 5%. Pontos de cortes obtidos pelo quartil de densidade mineral óssea (DMO) para coluna lombar, fêmur total e colo do fêmur baseado no grupo controle da amostra total e estratificada pelo *status* menopausal. Coluna lombar na amostra total: Q1 (≤0,998), Q2 (0,999-1,103), Q3 (1,104-1,204) e Q4 (≥1,205); pré-menopausa: Q1 (≤1,091), Q2 (1,092-1,159), Q3 (1,160-1,250) e Q4 (≥1,251) e pós-menopausa: Q1 (≤0,925), Q2 (0,926-1,030), Q3 (1,031-1,150) e Q4 (≥1,151). Colo do fêmur na amostra total: Q1 (≤0,860), Q2 (0,861-0,958), Q3 (0,959-1,044) e Q4 (≥1,045); pré-menopausa: Q1 (≤0,929), Q2 (0,930-1,010), Q3 (1,011-1,104) e Q4 (≥1,105) e pós-menopausa: Q1 (≤0,839), Q2 (0,840-0,914), Q3 (0,915-0,992) e Q4 (≥0,993). Fêmur total na amostra total: Q1 (≤0,901), Q2 (0,902-0,985), Q3 (0,986-1,076) e Q4 (≥1,077); pré-menopausa: Q1 (≤0,943), Q2 (0,944-1,032), Q3 (1,033-1,125) e Q4 (≥1,126) e pós-menopausa: Q1 (≤0,859), Q2 (0,860-0,948), Q3 (0,949-1,041) e Q4 (≥1,042). ^aAmostra composta por 133 casos (65 pré e 68 pós-menopausa) e 219 controles (99 pré e 120 pós-menopausa).

Tabela 3. Razão de chance entre densidade mineral óssea por *status* menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, Brasil, 2014-2017.

	Amostra total (n=376)				Pré menopausal (n=175)				Pós menopausal (n=201)			
	Não ajustada	p-valor	Ajustada	p-valor	Não ajustada	p-valor	Ajustada	p-valor	Não ajustada	p-valor	Ajustada	p-valor
	OR (IC95%)		OR (IC95%)		OR (IC95%)		OR (IC95%)		OR (IC95%)		OR (IC95%)	
Coluna lombar (g/cm²)												
Q1 (mais baixos)	1		1 ^a		1		1 ^b		1		1 ^c	
Q2	0,83 (0,46-1,50)	0,540	1,51 (0,71-3,23)	0,285	0,72 (0,31-1,70)	0,458	2,79 (0,71-10,91)	0,140	0,86 (0,39-1,89)	0,714	1,73 (0,51-5,94)	0,380
Q3	0,86 (0,48-1,54)	0,606	1,79 (0,82-3,93)	0,144	0,84 (0,36-1,92)	0,672	2,85 (0,80-10,12)	0,105	0,86 (0,39-1,89)	0,714	3,67 (0,98-13,76)	0,053
Q4 (mais altos)	0,92 (0,52-1,65)	0,787	2,31 (1,02-5,25)	0,045	0,83 (0,35-1,96)	0,674	3,07 (0,72-13,08)	0,130	0,59 (0,25-1,37)	0,221	4,04 (0,94-17,36)	0,060

Os valores estão apresentados em razão dos produtos cruzados (OR) e seu p-valor, intervalo de confiança de 95% (IC95%). Nível de significância de 5%. Os modelos ajustados foram realizados pelo método backward ($p < 0,20$) as variáveis para a coluna lombar foram: ^ahistória familiar (1° grau) de câncer de mama, idade, uso de terapia de reposição hormonal, cidade do domicílio, escolaridade, renda familiar/mês, índice de massa corporal e altura; ^bnível de atividade física, estado civil, cidade do domicílio, menarca precoce, renda familiar/mês, altura, circunferência da cintura, peso corporal total, índice de massa corporal e número de filhos gerados; ^cterapia de reposição hormonal, idade, 1° gestação tardia, cidade do domicílio, escolaridade, renda familiar/mês, altura, circunferência da cintura e índice de massa corporal. Colo do fêmur e fêmur total não apresentaram associação pelo método backward e foram retirados automaticamente na análise ajustada ($p > 0,20$).

DISCUSSÃO

Esse estudo mostrou associação positiva entre DMO da coluna lombar, em seu quartil mais alto, com o câncer de mama recém-diagnosticado na amostra total, mas não entre *status* menopausal. Além disso, a DMO do colo do fêmur e do fêmur total não foram associadas ao desfecho.

O resultado corrobora com estudos prévios os quais revelaram maior frequência de câncer de mama, em mulheres com alta DMO (31–34). Em um estudo de coorte, realizado no Canadá utilizando o Registro de Câncer daquele país, com dados de janeiro de 1999 até dezembro de 2007, evidenciou que a DMO elevada na coluna lombar é um fator de risco independente para qualquer tipo de câncer de mama em mulheres com 50 anos ou mais (12).

Em outro estudo que foi a primeira coorte prospectiva realizada nos Estados Unidos da América, entre 1986 a 1988, onde foi avaliada a associação entre DMO e o risco de desenvolver câncer de mama em mulheres idosas, foi revelado que o risco para a neoplasia foi cerca de 30,0-50,0% maior para cada desvio padrão aumentado de DMO no modelo multivariado. Ainda nesse estudo as mulheres acima do 25º percentil apresentaram um risco de 2-2,5 vezes maior de câncer de mama em relação àquelas no percentil mais baixo, em todos os locais avaliados (29).

Estudo caso-controle, similar ao presente trabalho, The Marburg Breast Cancer and Osteoporosis Trial (MABOT) II, mensurou DMO da coluna lombar, do colo do fêmur e do quadril pelo método DXA e pela ultra-sonometria quantitativa em mulheres, na pré e pós-menopausa, com diagnóstico incidente de câncer de mama sem tratamento prévio e em seus controles. Todas as mensurações apresentaram valores significativamente ($p < 0,05$) mais altos nas pacientes com o câncer, em ambos os métodos. (33). No presente estudo, onde foi utilizado exclusivamente o método DXA, encontrou-se associação da DMO da coluna lombar com o desfecho da neoplasia, enquanto que em outros sítios anatômicos não foi identificada associação. Além disso, realizou-se avaliação por *status* menopausal e não se encontrou nenhuma diferença significativa entre as mulheres na pré ou pós-menopausa.

Pesquisas sugerem que o tempo de exposição ao estrogênio durante a vida das mulheres seria a relação entre a DMO e a neoplasia mamária. Isso porque o hormônio age na manutenção de massa óssea (1–3) e, por outro lado se faz como um forte marcador de risco para o câncer de mama, caso haja exposição em longo

prazo (4,5). Diante disso, no presente estudo procuramos avaliar a DMO em grupos de mulheres em diferentes faixas etárias, considerando como ponto de corte a menopausa.

Fatores como menarca precoce, nuliparidade, idade tardia da primeira gravidez, período curto ou a ausência de amamentação e menopausa tardia são considerados fatores de risco para o surgimento do câncer de mama e, refletem uma exposição prolongada de estrógenos durante o menacme (34,35). Da mesma forma, a DMO representa um marcador de acumulação estrogênica, tendo em vista a participação ativa do hormônio na formação e reabsorção óssea durante a idade reprodutiva (36).

Além disso, o estrogênio influencia na produção de citocinas e de fatores de crescimento tais como, fator de crescimento semelhante à insulina (IFG-1), interleucina-6, osteoprotegerina (OPG), receptor ativador do fator nuclear kapa B ligante (RANKL) que estão envolvidos no *turnover* ósseo (1,37,38) e na carcinogênese mamária (39,40).

Outros fatores possuem efeito na quantidade elevada de massa óssea. Pode-se citar fatores genéticos, representando de 75,0-80,0% da variação do pico de massa óssea (41); antropométricos e de composição corporal em que o excesso de peso corporal protege o osso pela produção de estrogênio e de leptina (hormônio que participa na regulação do desenvolvimento de osteoclastos) pelo tecido adiposo, bem como a sobrecarga exercida sobre o esqueleto (42,43). São envolvidos também fatores nutricionais derivados da ingestão de macronutrientes (proteína que possui efeito osteoanabólico) e micronutrientes (cálcio e vitamina D); e atividade física (43).

Obesidade e sedentarismo configuram-se risco para a carcinogênese mamária na pré e pós-menopausa (44–47). A respeito da frequência da DMO avaliada pelo T-escore e Z-escore no presente estudo, o grupo caso na amostra total e na pós-menopausa apresentou baixa DMO em relação ao controle e também mostrou-se mais sedentário, sem diferença em relação a obesidade .

Uma limitação desse estudo foi a dificuldade para a composição do grupo controle. Em estudos com o desenho caso-controle é reconhecido que os casos se impõem na amostra, de acordo com os critérios previamente definidos. O grupo controle foi pareado com relação à idade, status menopausal e também IMC. Porém, em razão das mulheres recém-diagnosticadas, que compuseram o grupo caso, representarem uma população advinda de diferentes regiões, não foi possível a

aplicação de técnicas para homogeneização em relação a todas as variáveis do estudo, tais quais fatores sociodemográficos. Além disso, as variáveis usadas para o pareamento impediram a seleção de mulheres sem neoplasia e na mesma região do estudo. No entanto, destaca-se que o presente estudo apresenta-se como inovador por avaliar a associação de DMO em brasileiras recém-diagnosticadas com câncer de mama aplicando como método de avaliação padrão-ouro para densitometria óssea.

CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que mulheres classificadas no quartil mais alto de DMO da coluna lombar, ajustado por variáveis de confusão, apresentaram maiores chances de câncer de mama quando comparadas com mulheres no quartil mais baixo da amostra total. Em relação ao colo do fêmur e fêmur total não se observou tal associação, bem como entre pré e pós-menopausa.

REFERÊNCIAS

1. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Nov;23(11):576–81. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123746023000237>
2. Henriksen K, Neutzsky-Wulff A V., Bonewald LF, Karsdal MA. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone* [Internet]. 2009 Jun;44(6):1026–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2009.03.671>
3. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* [Internet]. 1988;241(4861):84–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3388021
4. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1993;15(1):48–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8405212>
5. Toniolo PG. Endogenous estrogens and breast cancer risk: the case for prospective cohort studies. *Environ Health Perspect* [Internet]. 1997 Apr 1;105(Suppl 3):587–92. Available from: <http://www.ehponline.org/ambra-doi-resolver/10.1289/ehp.97105s3587>
6. Wilkins CH. Osteoporosis screening and risk management. 2007;2(3):389–94.
7. Pinheiro MM, Reis Neto ET dos, Machado FS, Omura F, Yang JHK, Szejnfeld J, et al. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2010 Jun;44(3):479–85. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300011&lng=en&tlng=en
8. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics , 2010. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2010;60(5):277–300. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-005-1886-4>
9. Kuller LH, Cauley JA, Lucas L, Cummings S, Browner WS. Sex steroid hormones, bone mineral density, and risk of breast cancer. *Environ Health Perspect* [Internet]. 1997;105(Suppl 3):593–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1469888&tool=pmce>

ntrez&rendertype=abstract

10. Kim B-K, Choi Y-H, Song Y-M, Park J-H, Noh H-M, Nguyen TL, et al. Bone mineral density and the risk of breast cancer: a case-control study of Korean women. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2014 Mar;24(3):222–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S104727971300447X>
11. van der Klift M, Laet CEDH d., Coebergh JWW, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and the risk of breast cancer: the Rotterdam Study. *Bone* [Internet]. 2003 Mar;32(3):211–6. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0037345465&partnerID=tZOtx3y1>
12. Grenier D, Cooke AL, Lix L, Metge C, Lu H, Leslie WD. Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(3):679–86.
13. Fraenkel M, Novack V, Liel Y, Koretz M, Siris E, Norton L, et al. Association between Bone Mineral Density and Incidence of Breast Cancer. Rota R, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Aug 5;8(8):e70980. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0070980>
14. Buist DS, LaCroix a Z, Barlow WE, White E, Weiss NS. Bone mineral density and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2001;54(4):417–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405326>
15. Stewart A, Kumar V, Torgerson DJ, Fraser WD, Gilbert FJ, Reid DM. Axial BMD, change in BMD and bone turnover do not predict breast cancer incidence in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* [Internet]. 2005 Dec 22;16(12):1627–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-005-1886-4>
16. Trémollières F a, Pouillès J-M, Laparra J, Ribot C. Bone mineral density at menopause does not predict breast cancer incidence. *Osteoporos Int* [Internet]. 2008 Oct 29;19(10):1497–504. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-008-0596-0>
17. Conde DM, Costa-Paiva L, Martinez EZ, Pinto-Neto AM. Low bone mineral density in middle-aged breast cancer survivors: Prevalence and associated factors. *Breast Care* [Internet]. 2012;7(2):121–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id>

- =L364860633%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1159/000337763%5Cnhttp://sfx.monash.edu.au:9003/monash2?&issn=16613791&id=doi:10.1159%2F000337763&attile=Low+bone+mineral+density+in+middle-aged+br
18. Conde DM, Costa-Paiva L, Martinez EZ, Pinto-Neto AM. Bone mineral density in postmenopausal women with and without breast cancer. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2012;58(6):673–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250095>
 19. Poloni PF, Omodei MS, Nahas-Neto J, Uemura G, Véspoli HDL, Nahas EAP. Prevalência da baixa densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2015;37(1):30–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032015000100030&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
 20. Consultation WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* [Internet]. 2000;894:i–xii, 1-253. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234459>
 21. Ministério da Saúde. Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa [Internet]. Brasília, DF; 2008. 192 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_atencao_mulher_climaterio.pdf
 22. ISCD. Densitometry, International Society for Clinical [Internet]. 2017. Available from: <http://www.iscd.at/journal.php.html>
 23. Kanis JA, Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* [Internet]. 1994 Nov;4(6):368–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF01622200>
 24. WHO. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis [Internet]. Geneva; 1994. 136 p. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39142/1/WHO_TRS_843_eng.pdf
 25. ISCD. International Society for Clinical Densitometry. The ISCD's official positions (updated 2005). [Internet]. 2005. Available from: <https://www.iscd.org/official-positions/official-positions/>

26. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Câncer de mama- fatores de risco [Internet]. 2015. Available from: <http://www.inca.gov.br/wcm/outubro-rosa/2015/fatores-de-risco.asp>
27. IPAQ. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms. Ipaq. 2005;(November):1–15.
28. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1998;147(8):755–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9554417>
29. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women - The study of osteoporotic fractures. *Jama*. 1996;276:1404–8.
30. Cauley JA, Song J, Dowsett SA, Mershon JL, Cummings SR. Risk factors for breast cancer in older women: The relative contribution of bone mineral density and other established risk factors. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;102(2):181–8.
31. Ganry O, Tramier B, Fardellone P, Raverdy N, Dubreuil A. High bone-mass density as a marker for breast cancer in post-menopausal women. *Breast*. 2001;10(0960–9776 (Print)):313–7.
32. Chen Z, Arendell L, Aickin M, Cauley J, Lewis CE, Chlebowski R. Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score. *Cancer* [Internet]. 2008 Sep 1;113(5):907–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.23674>
33. Kalder M, Jäger C, Seker-Pektas B, Dinas K, Kyvernitakis I, Hadji P. Breast cancer and bone mineral density: The Marburg Breast Cancer and Osteoporosis Trial (MABOT II). *Climacteric* [Internet]. 2011 Jun 17;14(3):352–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413864>
34. Santen RJ, Yue W, Wang J-P. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids* [Internet]. 2015 Jul;99(Part A):61–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.003>
35. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2014 Oct 28;16(5):446. Available from: <http://breast-cancer->

- research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-014-0446-2
36. Kalervo Väänänen H, Härkönen PL. Estrogen and bone metabolism. *Maturitas* [Internet]. 1996 May;23(SUPPL.):S65–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378512296010158>
 37. Mohan S, Baylink D. Bone Growth Factors. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;(263):30–48.
 38. Malpe R, Baylink DJ, Linkhart TA, Wergedal JE, Mohan S. Insulin-like growth factor (IGF)-I, -II, IGF binding proteins (IGFBP)-3, -4, and -5 levels in the conditioned media of normal human bone cells are skeletal site-dependent. *J Bone Miner Res*. 1997;12(3):423–30.
 39. Cullen KJ, Smith HS, Hill S, Rosen N, Lippman ME. Growth factor messenger RNA expression by human breast fibroblasts from benign and malignant lesions. *Cancer Res*. 1991;51:4978–85.
 40. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010 Jun;11(6):530–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70095-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70095-4)
 41. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Looker A, Marcus R, et al. Peak Bone Mass. *Osteoporos Int* [Internet]. 2001 Jan 1;11(12):985–1009. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21837676>
 42. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, Thomas BJ, Brick DJ, Gerweck A V, et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone* [Internet]. 2011 Apr;48(4):748–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328210020971>
 43. Sedó Sarkis K, de Medeiros Pinheiro M, Lúcia Szejnfeld V, Araújo Martini L. High bone density and bone health. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2012 Mar;59(3):207–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092211004001>
 44. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. 2017;117. Available from: wcrf.org/breast-cancer-2017
 45. 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* [Internet]. 2015 Jan 15;75(2):270–4. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-14-2317>
46. Rosner B, Eliassen AH, Toriola AT, Chen WY, Hankinson SE, Willett WC, et al. Weight and weight changes in early adulthood and later breast cancer risk. *Int J Cancer* [Internet]. 2017 May 1;140(9):2003–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/elsc.201200179>
47. Si S, Boyle T, Heyworth J, Glass DC, Saunders C, Fritschi L. Lifetime physical activity and risk of breast cancer in pre-and post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(2):449–62.
48. Abbas S, Chang-Claude J, Linseisen J. Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer* [Internet]. 2009 Jan 1;124(1):250–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.23904>
49. Imtiaz S, Siddiqui N. Vitamin-D status at breast cancer diagnosis: correlation with social and environmental factors and dietary intake. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [Internet]. 2014;26(2):186–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25603674>
50. Shaukat N, Jaleel F, Moosa FA, Qureshi NA. Association between Vitamin D deficiency and Breast Cancer. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 2017 Jun 2;33(3):645–9. Available from: <http://pjms.com.pk/index.php/pjms/article/view/11753>
51. Khan KA, Akram J, Fazal M. Hormonal actions of vitamin D and its role beyond just being a vitamin. *Int J Med Med Sci*. 2011;3(March):65–72.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às pacientes portadoras do câncer de mama, sem elas a realização desse trabalho não seria possível, e a todos os pesquisadores envolvidos no estudo.

LEGENDA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis clínicas, comportamentais e antropométricas por *status* menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, 2014-2017.

Tabela 2. Caracterização da densidade mineral óssea por *status* menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, Brasil, 2014-2017.

Tabela 3. Associação entre densidade mineral óssea por *status* menopausal e diagnóstico de câncer de mama. Goiânia, Brasil, 2014-2017.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Encontra-se na literatura diferentes pesquisas que investigam associação entre os componentes corporais e os tratamentos para o câncer de mama. No entanto, quando o objeto de estudo é sarcopenia, obesidade sarcopenica e DMO como possíveis fatores de risco para o câncer de mama há uma escassez de artigos publicados, principalmente em mulheres brasileiras. Sendo assim, o interesse em estudar os componentes corporais, especificamente massa muscular esquelética reduzida associada ou não ao excesso de peso se deu pelo fato de serem comorbidades prejudiciais à saúde da mulher.

Além disso, tendo em vista as diferenças metabólicas, endócrinas e até mesmo dos fatores de risco já bem estabelecidos entre mulheres na pré e pós-menopausa as avaliações foram realizadas separadamente nos dois grupos. A fim de reduzir as possíveis variáveis de confusão e gerar uma homogeneização da amostra, o estudo usou pareamento de idade, status menopausal e IMC o que são pontos importantes no surgimento da neoplasia mamária.

Ademais, a incidência e a mortalidade do câncer de mama aumentam a cada ano, diante disso, a identificação de fatores de risco modificáveis emerge como uma importante ferramenta para mudar esse panorama. Portanto, estudos que avaliam possíveis novos fatores de riscos, assim como fortaleçam as evidências dos já existentes são de extrema importância. Os profissionais de saúde desempenham importante papel sobre tais fatores evitáveis, tendo conhecimento suficiente para agir com intervenções corretas e precoces, reduzindo assim custos diretos e indiretos com a saúde e contribuindo com melhoria da qualidade de vida.

Nessa perspectiva, políticas públicas são necessárias, em todas as esferas de governo, para que haja tais intervenções, desde a promoção da saúde no combate à obesidade e ao incentivo à prática regular de atividade física bem como ações no nível terciário. Como nutricionista, juntamente com a equipe multidisciplinar, podemos utilizar dados de estudos prévios e do presente estudo para propor estratégias nutricionais que garantam uma composição corporal adequada para evitar o câncer de mama.

Em relação à massa óssea elevada configurar risco à neoplasia mamária, a quantidade baixa configura-se risco à osteoporose, por isso nós profissionais da saúde devemos atuar na promoção de outros fatores de risco modificáveis e prejudiciais ao câncer e a outras patologias e não a redução de DMO na pré e pós-menopausa. Soma-se a isso, no tratamento medicamentoso do câncer de mama, as pacientes reduzem massa óssea e são mais propensas à osteoporose com aumento do risco de quedas e fraturas.

REFERÊNCIAS

ABDEL-RAZEQ; AWIDI, A. Bone health in breast cancer survivors. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, Mumbai, v.7, n.3, p.253-263, 2011.

ADAMS, S. C.; SEGAL, R. J.; MCKENZIE, D. C.; VALLERAND, J. R.; MORIELLI, A. R.; MACKEY, J. R.; GELMON, K.; FRIEDENREICH, C. M.; REID, R.D.; COURNEYA, K. S. Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. Scott C. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3900-2>, v.158, Issue 3, p.497–507, 2016.

AINSWORTH, B. E.; HASKELL, W. L.; WHITT, M. C.; IRWIN, M. L.; SWARTZ, A. M.; STRATH, S. J.; et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, Madison, v.32, Suppl.9, p.498-504, 2000.

ALAM, I.; NG, T.P.; LARBI, A. Does Inflammation Determine Whether Obesity Is Metabolically Healthy or Unhealthy? The Aging Perspective. **Mediators of Inflammation**, New York, p.1-14, 2012.

ALLEMANI, C.; WEIR, H. K.; CARREIRA, H.; HAREWOOD, R.; SPIKA, D.; WANG X. S.; et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). **Lancet**, London, v.385, n. 9972, p.977-1010, 2015.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Cancer facts e figures 2011-2012**. Atlanta: American Cancer Society, 2011a. 60p. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2011-2012.pdf>> Acesso em 15 jul. 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer facts e figures 2011**. Atlanta: American Cancer Society, 2011b. 60 p. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2011/cancer-facts-and-figures-2011.pdf>> Acesso em: 15 jul. 2017.

ANANDAVADIVELAN, P.; BRISMAR, T. B.; NILSSON, M.; JOHAR, A. M.; MARTIN, L. Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. **Clinical Nutrition**, Edinburhg, v. 35, n. 3, p. 724-730, 2016.

AMB –ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; ANS- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar: Tabagismo**, 2011. 24p.

AUBERTIN-LEHEUDRE, M.; LORD, C.; GOULET, E. D. B.; KHALIL, A.; DIONNE, I. J. Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese post

menopausal women. **Obesity, Silver Spring**, Silver Spring, v.14, n.12, p.2277-2283, 2006.

BADO, I.; GUGALA, Z.; FUQUA, S. A. W.; ZHANG, X. H. F. Estrogen Receptors in Breast and Bone: from Virtue of Remodeling to Vileness of Metastasis. **Oncogene**. Basingstoke, v.36, n.32, p. 4527–4537, 2017.

BACON, J. L. The menopausal transition. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, Philadelphia, v.44, n.2, p. 285-296, 2017.

BAUMGARTHER, R. N.; KOEHLER, K. M.; GALLAGHER, D.; ROMERO, L.; HEYMSFIELD, S. B.; ROSS, R. R.; GARRY, P. J.; LINDEMAN, R. D. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v.147, n.8, p.755-763, 1998.

BAUMGARTHER, R. N. ANN, N. Y. Body composition in health aging. **New York Academy of Science**, New York, v.904, p.437-448, 2000.

BERSTEIN, L; ROSS, R. K. Endogenous hormones and breast cancer risk. **Epidemiologic Reviews**, Baltimore, v.15, p.48–65, 1993.

BISCHOFF, S. C.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; CHOURDAKIS, M. CUERDA, C. DELZENNE, N. M.; DEUTZ, N. D.; FOUQUE, D.; GENTON, L.; GIL, C.; KOLETZKO, B.; LEON-SANZ, M.; SHAMIR, R.; SINGER, J.; SINGER, P.; STROEBEL-BENSCHOP, N.; THORELL, A.; WEIMANN, A.; BARAZZONI, R. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v.36, n.4, p.1-22, 2016.

BOUDIN, E.; HUL, W. V. Genetics of human bone formation. Revista **European Society of Endocrinology**, Portugal, v.41, S.26, p.1-33, 2017..

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.

BRUYÈRE, O.; BERGMANN, P.; CAVALIER, E.; GIELEN, E.; GOEMAERE, S.; KAUFMAN, J.; ROZENBERG, S.; BODY, J. Skeletal health in breast cancer survivors. **Maturitas**, Limerick, p.1-18, 2017.

CARNEIRO, I. P.; MAZURAK, V. C.; PRADO, C. M. Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Cancer. **Current Oncology Reports**, Philadelphia, v.18, n.62, p.1-13, 2016.

CHEN, L.; LIU, L.; WOO, J.; ASSANTACHAI, P.; et al., Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. **Journal American Medical Directors Association**, Hagerstown, v.15, p.95-101, 2014.

CHERIN, P.; VORONSKA, E.; FRAUCENE, N.; JAEGER, C. Prevalence of sarcopenia among healthy ambulatory subjects: the sarcopenia begins from 45 years. **Aging Clinical and Experimental Research**, Milano, v.26, p.137-146, 2014.

CRITCHLEY, M. The neurology of old age. **Lancet**, London, v.1, p.1221-1230, 1931.

CRUZ-JENTOFT, A. J.; BAEYENS, J. P.; BAUER, J. M.; BOIRIE, Y.; CEDERHOLM, T.; LANDI, F.; MARTIN, F. C.; MICHEL, J. P.; ROLLAND, Y.; SCHNEIDER, S. M.; TOPINKOVÁ, E.; VANDEWOUDE, M.; ZAMBONI, M.; EUROPEAN WORKING GROUP ON SARCOPENIA IN OLDER PEOPLE. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. **Age and Ageing**, London, v.39, n.4, p.412-423, 2010.

CZECZUK, A.; HUK-WIELICZUK, E.; DMITRUK, A.; POPŁAWSKA, H. An analysis of selected risk factors of osteoporosis - dietary patterns and physical activity - in pubescent girls from the lubelskie province. **Przegląd Epidemiologiczny**, Poland, v.71, v.1, p.99-110, 2017.

DELMONICO, M. J.; HARRIS, B. T.; LEE, J.S.; LDN, R. D.; VISSER, M.; NEVITT, M.; KRITCHEVSKY, S. B.; TYLAVSKY, F. A.; NEWMAN, A. B. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v.55, p.769-774, 2007.

DESROSIERS, J.; BRAVO, G.; MERCIER, L.; HÉBERT, R. Impact of Elbow Position on Grip Strength of Elderly Men. **Journal of Hand Therapy**, Philadelphia, v.8, n.1, p. 27-30, 1995.

DOMINICANO, D. S.; FIGUEREDO, C. P.; LOPES, J. B.; CAPARBO, V. F.; TAKAYAMA, L.; MENEZES, P. R.; BONFA, E.; PEREIRA, R. M. R. Discriminating sarcopenia in community-dwelling older women with high frequency of overweight/obesity: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). **Internacional Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation**, São Paulo, v.24, p.595-603, 2013.

FABBRO, E. D.; PARSONS, H.; WARNEKE, C. L.; PULIVARTHI, K.; LITTON, J. K.; DEV, R.; PALLA, S. L.; BREWSTER, A.; BRUERA, E. The Relationship Between Body Composition and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Women with Operable Breast Cancer. **The Oncologist**, Dayton, v.17, p.1240 –1245, 2012.

FIERRO, F. A.; NOLTA, J.; ADAMOPOULOS, I. E. Concise review: Stem cells in osteoimmunology. **Revista Stem cells**, Dayton, 2017.

FIGUEREDO C. P.; FULLER, R. Envelhecimento do sistema osteoarticular. In_____ Mangnoni, D.; Cukier, C.; Oliveira, P. A. **Nutrição na terceira idade**. São Paulo: Sarvier, 2010. p.89-90.

FONTANIVE, R; PAULA, T.P.; PERES, W. A. F. Avaliação da composição corporal de adultos. In:_____. DUARTE, A. C. G. **Avaliação nutricional. Aspectos clínicos e laboratoriais**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2007. Cap. 4, p.41-63.

FRAENKEL, M., NOVACK, V.; LIEL, Y.; KORETZ, M.; SIRIS, E.; NORTON, L.; SHAFAT, T.; SHANY, S.; GEFFEN, D. B. Association between bone mineral density and incidence of breast câncer. **Ploze one**, San Francisco, v. 8, n. 8, p. 1-6, 2013.

FREITAS-JUNIOR, 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.

FREITAS-JUNIOR, 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.

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

GOODMAN, N. F; COBIN, R. H.; GINZBURG, S. B.; KATZ, I. A.; WOODE, DWAIN E. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis And Treatment of Menopause. **Endocrine Practice**, Jacksonville, v.17 (Suppl 6), p.1-23, 2011.

GONÇALVES, L. V.; FARIA, S. S.; MOTA, J. C. M. G.; MARTINS, K. A.; FREITAS-JUNIOR, R. Alteration Of Bone Mineral Density In Breast Cancer Female Survivors On Chemotherapy Treatment: An Integrative Review. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, [no prelo], 2017.

GONZALEZ M. C.; PASTORE C. A.; ORLANDI, S. P.; HEYMSFIELD, S. B. Obesity paradox in cancer: new insights provided by body composition. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.99, p.999–1005, 2014.

GRENIER, D.; COOKE, A. L.; LIX, L.; METGE, C.; LU, H.; LESLIE, W. D. Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, Berlim, v. 126, p.579-686, 2011.

GUGLIELMI, G.; PONTI, F.; AGOSTINI, M.; AMADORI, M.; BATTISTA, G.; BAZZOCCHI, A. The role of DXA in sarcopenia. **Aging Clinical and Experimental Research**, Milano, <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0589-3>, ISSN 1720-8319, v.28, Issue 6, p. 1047–1060, 2016.

GURALNIK, J. M.; SIMONSICK, E. M.; FERRUCCI, L.; GLYNN, R. J.; BERKMAN, L.F.; BLAZER, D. G.; SCHERR, A. A.; WALLACE, R. B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. **Journal of Gerontology**, Washington, v.49, n.2, p.M85-M94, 1994.

HABICHT, J.P. Estandartización de métodos epidemiológicos quantitativos sobre el terreno. **Boletín de la Oficina Sanitária Panamericana**, Córdoba, v.76, n.5, p. 375-384, 1974.

HADJI, P.; ZILLER, M.; ALBERT, U.S.; KALDER, M. Assessment of fracture risk in women with breast cancer using current vs emerging guidelines. **British Journal of Cancer**, London, v.102, p.645–650, 2010.

HADJI, P.; GNANT, M.; BODY, J. J.; BUNDRED, N.J.; BRUFISKY, A.; COLEMAN, R.E.; GUISEG, T.A.; LIPTON, A.; AAPRO, M.S.; Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: A need for therapeutic intervention?. **Cancer Treatment Reviews**, New York, v.38, p.798–806, 2012.

HALL, J. E. Contração do músculo esquelético. In_____.Gynton & Hall **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. Cap. 6, p. 73-76.

HENRIKSEN, K.; NEUTZSKY-WULFF, A. V.; BONEWALD, L. F.; KARDSAL, M. A.Local communication on and within bone controls bone remodeling. **Bone**, New York, v. 44, p.1026-1033, 2009.

HIND, K.; OLDROYD, D.; TRUSCOTT, J.G. In vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of total body composition and fat distribution in adults. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v.65, p.140–142, 2011.

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: 12 mar 2017.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Câncer de mama- fatores de risco**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/outubro-rosa/2015/fatores-de-risco.asp>> Acesso em: 21 jul. 2017a.

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: 13 jul. 2017b.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **O que é o câncer?**. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322> Acesso em: 13 jul. 2017c.

INCA. INSTITUTO DE CÂNCER. Controle do câncer de mama. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/fatores_risco> Acesso em: 02 jul. 2017d.

ISCD – INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY. The ISCD's official positions (updated 2005). Washington: ISCD, 2005.

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

JANSSEN, I.; HEYMSFIELD, S. B.; WANG, Z.; ROSSI, R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18–88 yr. **Journal of Applied Physiology**, Belin, v.89, p.81–88, 2000.

JANSSEN I. The epidemiology of sarcopenia. **Clinics in Geriatric Medicine**, Philadelphia, v.27, n.3, p.355-363, 2011.

JANSSEN I. Evolution of sarcopenia research. **Applied Physiology Nutrition and Metabolism**, Ottawa, v.35, n.5, p.707-712, 2010.

JANSSEN I.; HEYMSFILD, S. B.; ROSS, R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. **Journal of the American Geriatrics Society**, New York, v.50, n.5, p.889-896, 2002.

JOGLEKAR, S. B. S.; ASGHAR, A. B. S.; MOTT, S. L.; JOHNSON, B. E.; BUTTON, A. M.; CLARK, E.; MEZHIR, J. J. Sarcopenia Is an Independent Predictor of Complications Following Pancreatectomy for Adenocarcinoma. **Journal of Surgical Oncology**, DOI: 10.1002/jso.23862, v.111, Issue 6, p.771–775, 2014.

JOHNELL, O.; KANIS, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporosis International**. London, v.17, p.1726-1733, 2006.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Histologia básica: texto e atlas. 12.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2013.

KANIS, J. A. and WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Synopsis of a WHO Report. **Osteoporosis Int** 4: 368-381, 1994.

KIM, B.; CHOI, Y.; SONG, Y.; PARK, J.; NOH, H.; NGUYEN, T. L.; HOPPER, J. L. Bone mineral density and risk of breast cancer: a casa-control study of Korean women. **Annals of Epidemiology**, New York, v.24, p.222-227, 2014.

KIM, T. N.; YOO, H. J.; LIM, K. I.; KANG, H. J.; SONG, W.; SEO, J. A.; KIM, S. G.; KIM, N. H.; BAIK, S. H.; CHOI, D. S.; CHOI, K. M. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. **International Journal of Obesity**, London, v. 33, p. 885-892, 2009.

KIM, E. Y.; KIM, Y. S.; PARK, I.; AHN, H. K.; CHO, E. K.; JEONG, Y. M. Prognostic Significance of CT-Determined Sarcopenia in Patients with Small-Cell Lung Cancer. **Journal of Thoracic Oncology**, Hagerstown, v.10, p.1795–1799, 2015.

KYLE, U. G.; GENTON, L.; HANS, D.; KARSEGARD, L.; SLOSMAN, D. O.; PICHARD, D. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v.55, p.663-672, 2001.

KLASSEN, O.; SCHMIDT, M. E.; ULRICH, C. M.; SCHNEEWEISS, A.; POTTHOFF, K.; STEINDORF, K.; WISKEMANN, J. Muscle strength in breast cancer patients receiving different treatment regimes. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, v.8, p.305–316, 2016.

KLIFT, M.; LAET, C. E. D. H.; COEBERGH, J. W. W.; HOFMAN, A.; POLS, H. A. P. Bone mineral density and risk of breast cancer: the Rotterdam Study. **Bone**, New York, v.32, p.211-216, 2003.

KRISHNAN, A. V.; TRUMP D. L.; JOHNSON, C. S.; FELDMAN, D. The Role of Vitamin D in Cancer Prevention and Treatment. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, London, v.38, p.161-178, 2012.

KHOSLA, S.; OURLER, M. J.; MONROE, D. G.; Estrogen and the skeleton. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, New York, v.23, n.11, p. 576-581, 2012.

LAGARES, E. B.; SANTOS, K. F.; MENDES, R. C. MOREIRA, F. A.; ANASTÁCIO, L. R. Excesso de Peso em Mulheres com Diagnóstico de Câncer de Mama em Hormonioterapia com Tamoxifeno. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.59, n.2, p.201-210, 2013.

LANG, T.; STREEPER, T.; CAWTHON, P.; BALDWIN, K.; TAAFFE, D.R.; HARRIS, T.B. Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. **Osteoporos Int**, v.21, p.543-59, 2010.

LAURETANI, F.; COSIMO, R. R.; BANDINELLI, S.; BARTALI, B.; CAVAZZINI, C.; DI-IORIO, A.; CORSI, A. M.; RANTAMEN, T.; GURALNIK, J. M.; FERRUCCI, L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. **Journal of Applied Physiology**, New York, v.95, p.1851-1860, 2003.

LAZARETTI-CASTRO, M.; EIS, S. R.; NETO, F. M. N. A Prevenção da Osteoporose Levada a Sério: uma Necessidade Nacional. Carta ao Editor. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.52, n.4, p.712-713, 2008.

LEXELL, J.; TAYLOR, C. C.; SJOSTROM, M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v.84, n.2-3, p.275-294, 1988.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign: Human Kinetics, 1988. 177p.

LU, Lee-Jane W.; NAYEEM, F.; ANDERSON, K. E.; GRADY, J. J.; NAGAMANI, M. Lean Body Mass, Not Estrogen or Progesterone, Predicts Peak Bone Mineral Density in Premenopausal Women. **The Journal of Nutrition**, New York, v.139, p.250-256, 2009.

MADDEN, A.; SMITH, S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, Rockville, v.29, n.1, p.7-25, 2014.

MARTINS, K. A.; FREITAS-JUNIOR, R; MONEGO, ESTELAMARIS, T. M.; PAULINELLI, R. R. Antropometria e perfil lipídico em mulheres com câncer de

mama: um estudo. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro, v.39, n.5, p.358-363, 2012.

MATHIAS, S.; NAYAK, U.S.L.; ISAACS, B. Balance in the elderly patient: The “Get-up and Go” test. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, Chicago, v.67, p.387-389, 1986.

MATHIOWETZ, V.; RENNEIS, C.; DONAHOE, L. Effect of elbow position on grip and key pinch strength. **The Journal of Hand Surgery**, Philadelphia, v.10, n.5, p. 694-697, 1985.

MATKOVIC, V.; LANDOLL, J. D.; BADENHOP-STEVENSON, N. E.; HA, E.Y.; CRNCEVIC-ORLIC, Z.; LI, B. et al. Nutrition influences skeletal development from childhood to adulthood: a study of hip, spine, and forearm in adolescent females. **Journal of Nutrition**. Philadelphia, v.134, p.701S-705S, 2004.

McARDLE, W. D.; KATCH, I. F.; KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício- Energia, Nutrição e Desempenho Humano**. Rio de Janeiro. Guanabara, 1985.

MESSIER, V.; RABASA-LHORET, R.; BARBAT-ARTIGAS, S.; ELISHA, B.; KARELIS, A. D.; AUBERTIN-LEHEUDRE, M. Menopause and sarcopenia: a potencial role for sex hormones. **Maturitas**, Limerick, v.68, p.331-336, 2011.

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

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 Atenção à Saúde. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose**. Brasília, 2014b.

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. **Vigilância de Fatores de Risco de Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL)**. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 Estados brasileiros e no Distrito Federal em 2015. Estatística e Informação em Saúde. Brasília, DF, 2017.

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 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, 2010a. 235p

MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, ORÇAMENTO E GESTÃO. MPOG. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Síntese de Indicadores Sociais: Uma Análise das condições de vida da População Brasileira.** Rio de Janeiro: IBGE, 2010b. 266p.

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.

MITCHELL, W. K.; WILLIAMS, J.; ATHERTON, P.; LARVIN, M.; LUND, J.; NARICI, M. Sarcopenia, Dynapenia, and the Impact of Advancing Age on Human Skeletal Muscle Size and Strength; a Quantitative Review. **Frontiers in Physiology.** Rockville Pike, v. 3, p. 1-18, 2012.

MOREIRA, M.A.; ZUNZUNEGUI, M. V.; VAFAEI, A.; CÂMARA, S. M. A. OLIVEIRA, T. S.; MACIEL, A. C. C. Sarcopenic obesity and physical performance in middle aged women: a cross-sectional study in Northeast Brazil. **BMC Public Health,** London, v.16, n.43, p.1- 10, 2016.

MOTA, J. C. M. G.; MARTINS, K. A.; MOTA, J. F.; FREITAS-JÚNIOR, R. Excesso de peso e de gordura androide em mulheres goianas recém-diagnosticadas com câncer de mama. **Revista Brasileira de Mastologia,** Rio de Janeiro, v.26, n.2, p. 50-55, 2016.

MUSCARITOLI, M.; ANKER, S. D.; ARGILÉS, J.; AVERSA, Z.; BAUER, J. M.; BIOLO, G.; BOIRIE, Y.; BOSAEUS, I.; CEDERHOLM, T.; COSTELLI, P.; FEARON, K.C.; LAVIANO, A.; MAGGIO, M.; FANELLI, F. R.; SCHNEIDER, S. M.; SCHOLS, A.; SIEBER, C. C. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". **Clinical Nutrition,** Italy, v.29, n.2, p.154-159, 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 fevereiro de 2016.

NATIONAL INSTITUTES ON AGING. **Menopause: time for a chance.** National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human Services, 2010. 37 p.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. **JAMA**, Chicago, v.285, n.6, p.785-795,2001.

NELSON, L. R.; BULUN, S. E. Estrogen production and action. **Journal of the American Academy of Dermatology**. St. Louis, v.45, p. S116-S124, 2001.

NETO, A. M. P.; SOARES, A.; URBANETZ, A. A. et al., Consenso brasileiro de osteoporose 2002. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.42, n.6, p.343-354, 2002.

NETO, L. S. S.; KAMIKOWISKI, M. G. O.; TAVARES, A. B.; LIMA, R. M. Association between sarcopenia, sarcopenic obesity, muscles strenght and quality of life variables in elderly women. **Brasilian Journal of Physical Therapy**, São Carlos, v.16, n.5, p.360-367, 2012.

NEWMAN, A. B.; KUPELIAM, V. K.; VISSER, M.; SIMONSICK, E.; GOODPASTER, B.; NEVITT, M.; KRITCHEVSKY, S. B.; TYLAVSKY, F. A.; RUBIN, S. M.; HARRIS, T. B. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. **American Geriatrics Society**, New Yok, v.51, p.1602-1609, 2003.

NEWMAN, A. B. The loss os skeletal muscle strength, mass and quality in older adults: the health aging and body composition study. **Journal of Gerontology: Medical Sciences**, Washington, v.61, n.10, p.1059 - 1064, 2006.

NIEMAN, D. C. **Assessing body composition**. Champaign. Human Kinetics, 1999.

OLIVEIRA, R. J.; JÚNIOR, BOTTARO, M.; JÚNIOR, J. T.; FARINATTI, P. T. V.; BEZERRA, L. A.; LIMA, R. M. Identificantion of sarcopenic obesity in postmenopausal women: a cutoff proposal. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v.44, n.11, p.1171- 1176, 2011.

OSMSBEE, M. J.; PRADO, C. M.; ILICH, J. Z.; PURCELL, S.; SIERVO, M.; FOLSOM, A.; PANTON, L. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle and fat on healt. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, London, v.5, p.183-192, 2014.

PARR, E. B.; COFFEY, V. G.; HAWLEY, J. A. 'Sarcobesity': A metabolic conundrum. **Maturitas**, Limerick, v.74, p.109-113, 2013.

PEPPA, M.; STEFANAKI, C.; PAPAEFSTATHIOU, A.; BOSCHIERO D.; DIMITRIADIS, G.; CHROUSOS, G. P. Bioimpedance analysis vs. DEXA as a screening tool for osteosarcopenia in lean, overweight and obese Caucasian postmenopausal females. **Hormones**, New York, v. 16, n. 2, p.181-193, 2017.

PEREIRA, V. J. C. S. **Biologia da Remodelação Óssea**. 2010. 58 f. Tese (Trabalho final do 5º ano com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do mestrado integrado em medicina dentária) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

PERRIEN, D. S.; ACHENBACH, S. J.; BLEDSOE, S. E.; WALSER, B.; SUVA, L. J.; KHOSLA, S.; GADDY, D. Bone Turnover across the Menopause Transition: Correlations with Inhibins and Follicle Stimulating Hormone. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, Oxford, v.91, n.5, p.1848–1854, 2006.

PINHEIRO, M. .; NETO, E. T. R.; MACHADO, F. S.; OMURA, F.; YANG, J. H. K.; SZEJNFELD, J.; SZEJNFELS, V.L. Risk factors for osteoporotic fractures and low bone density in pre and postmenopausal women. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v.44, n.3, p.479-485, 2010.

PINHEIRO, A. B.; BARRETO-NETO, N. J. S.; 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.

POLONI, P. F.; OMODEL, M. S.; NAHAS-NETO, J.; UEMURA, G.; VÉSPOLI, H. L.; NAHAS, E. A. P. Prevalência da baixa densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.37, n.1, p.30-35, 2014.

PRADO, C. M. M.; BARACOS, V. E.; McCARGAR, L. J.; REIMAN, T.; MOURTZAKIS, M.; TONKIN, K.; MACKEY, J. R.; KOSKI, S.; PITUSKIN, E.; SAWYER, B. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. **Clinica Cancer Research**, Philadelphia, v.15, n.8, p.2920-2926, 2009.

PRADO, C. M. M.; WELLS, J. C. K.; SMITH, S. R.; STEPHAN, B. C. M.; SIERVO, M. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. **Clinical Nutrition and Metabolism**, Flórida, v.31, n.5, p.583-601, 2012.

PRADO, C. M.M.; BARACOS, V. E.; McCARGAR, L. J.; MOURTZAKIS, M.; MULDER, K. E.; REIMAN, T.; BUTTS, C. A.; SCARFE, A. G.; SAWYER, M. B. Body Composition as an Independent Determinant of 5-Fluorouracil ^ Based Chemotherapy Toxicity. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, v.13, n.11, 2007.

PRADO, C. M. M.; CUSHEN, D. J.; ORSSO, C. E.; RYAN, A. M. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. **The Nutrition Society**, Woodland Park, v.75, p.188–198, 2016.

PRATESI, A.; TARANTINI, F.; BARI, M. D. Skeletal muscle: an endocrine organ. **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, Totona, v.10, n.1, p.11-14, 2013.

QUÉTELET, A. **Antropométrie ou mesure des différentes facultés de l'homme**. Bruxelles, C. Muquardt, 1870.

REA, M. F. Os benefícios da amamentação para a saúde da mulher. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.80, n. s-5, p.s142-S146, 2004.

REZENDE, F.; ROSADO, L.; FRANCESCHINI, S.; ROSADO, G. RIBEIRO, R. MARINS, J. C. B. Revisão crítica dos métodos disponíveis para avaliar a composição corporal em grandes estudos populacionais e clínicos. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, Caracas, v.57, n.4, p.327-334, 2007.

ROSENBERG, I. H. Summary comments: Epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.50, p.S1231-S1233, 1989.

ROSENBERG, I. H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. **The Journal of Nutrition**, Springfield, v.127, n.5, p.S990-S991, 1997.

ROSENBERG, I. H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. **Clinics Geriatric Medicine**, Philadelphia, v.27, p.337-339, 2011.

SALAME, M.; COSTA, K. K.; ZORRELE, L. V. MURADÁS, R. R.; TIERNO, S. A.; SCHETTINGER, M. R. C.; PREMAOR, M.; BECK, M. O. Sarcopenia: evaluation of diferente diagnostic criteria and its association with muscle strength and functional capacity. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v.18, n. 2, p.285-294, 2015.

SANTEN, R. J.; YUE, W.; WANG, J. Estrogen metabolites and breast cancer. **Steroids**, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.003>, v.99, p.61-66, 2015.

SANTOS, E. P.; GADELHA, A. B.; SAFONS, M. P.; NÓBREGA, O. T.; OLIVEIRA, R. J.; LIMA, R. M. Sarcopenia and sarcopenic obesity classifications and cardiometabolic risks in older women. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, Amsterdam, v. 59, p. 56-61, 2014.

SÁNCHEZ-DUFFHUES, G; HIEPEN, C; KNAUS, P; DIJKE, P. T. Bone morphogenetic protein signaling in bone homeostasis. **Bone**. New York. p.1-17, 2015.

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**, London, v.154, n.2, p. 449-462, 2015.

SILVA, B. C.; FERNANDES, R. C.; MARTINS, K. A.; MACHADO, M. G. Influência da quimioterapia no peso corporal de mulheres com câncer de mama. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, v. 21, n. 3, p. 245-252, 2010a.

SILVA, M. A.; SHEN, W.; HEO, M.; GALLAGHER, D.; WANG, A.; SARDINHA, L. B.; HEYMSFIELD, S. B. Ethnicity-related skeletal muscle differences across the lifespan. **American Journal of Human Biology**, New York, v. 22, n. 1, p. 76-82, 2010b.

SILVA, A. O.; KARNIKOWSKI, M. G. O.; FUNGHETTO, S. S.; STIVAL, M. M.; LIMA, R. M.; SOUZA, J. C.; NAVALTA, J. W.; PRESTES, J. Association of body composition with sarcopenic obesity in elderly women. **Internacional Journal of General Medicine**, Philadelphia, v. 6, p. 25-29, 2013.

SIMONELLI, C.; ADLER, R. A.; BLAKE, G. M.; CAUDILL, J. P.; KHAN, A.; LEIB, E. et al. Dual-energy X-Ray absorptiometry technical issues: the 2007 ISCD Official Positions. **Journal of Clinical Densitometry**, v.11, p.109-122, 2008.

SNIJDERS, T.; VERDIJK, L. B.; LOON, L. J. C. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. **Ageing Reseasche Reviews**, Oxford, v.8, p.328-338, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**, vol. 95, Supl. 1, 58p., 2010.

SOUZA, M. P. G. Diagnóstico e tratamento da osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v.45, n.3, p.220-229, 2010.

STENHOLM, S.; HARRIS, T.B.; RANTANEN, T.; VISSER, M.; KRITCHEVSKY, S. B.; FERRUCCI, L. Sarcopenic obesity- definition, etiology and consequences. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, London, v. 11, n. 6, p. 693-700, 2008.

STRICKER, T. P.; KUMAR, V. Neoplasia. In: _____. ABBAS, A.; KUMAR, V.; ASTER, J. **Patologia. Bases patológicas das doenças**. 8 ed. Rio de Janeiro, 2010. Cap. 7, p. 259-330.

SUBBARAMAIAH, K; HOWE, L. R.; BHARDWAJ, P; et al. Obesity Is Associated with Inflammation and Elevated Aromatase Expression in the Mouse Mammary Gland. **Cancer Prevention Research**, Philadelphia, v., n.3, p. 329-346, 2011.

TAN, B. H. L.; BIRDSELL, L. A.; MARTIN, L.; BAROCOS, V. E.; FEARON, K. C. H. Sarcopenia in an Overweight or Obese Patient Is an Adverse Prognostic Factor in Pancreatic Cancer. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, v.15, v.22, 2009.

THULLER, L. C. Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.49, n.4, p.227-238, 2003.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. Princípios de anatomia e fisiologia. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. Cap. 82, p.178-88.

UICC. International Union Against Cancer (United States). **TNM Classification of malignant tumors**. 7th ed. New York: John Wiley & Sons, 2009. Disponível em:<http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/educacion/13072015_TNM%20Classification.pdf> Acesso em: 15 jul. 2017.

UFG. Universidade Federal de Goiás. Centro Avançado de Diagnóstico da Mama (CORA). [Online] <https://www.ufg.br/n/91780-hospital-das-clinicas-inaugura-centro-de-diagnostico-da-mama>, 2017.

VILLASEÑOR, A.; BALLARD-BARBASH, R.; BAUMGARTNER, K.; BAUMGARTNER, R.; BERNSTEIN, L.; McTIERNAN, A.; NEUHOUSER, M. L. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. **Journal of Cancer Survivorship**, Philandefia v.6, n.4, p.398-406, 2012.

VITALE, G.; CESARI, M.; MARI, D.; Aging of the endocrine system and its potetial impacto n sarcopenia. **European Journal of Internal Medicine**, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.07.017>, v.35, p.10-15, 2016

WANG, J.; CAI, H.; WANG, C.; ZHANG, J.; ZHANG, M. Body weight changes in breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and contributing factors. **Molecular and Clinical Oncology**, London, v.2, p.105-110, 2014.

WANG, X.; LI, L.; GAO, J.; LIU, J.; GUO, M. LIU, L.; WANG, W.; WANG, J. XING, Z.; YU, Z.; WANG, X. The Association Between Body Size and Breast Cancer in Han Women in Northern and Eastern China. **The Oncologist** Leesburg, v.21, p.1362–1368, 2016.

WATERS, D. L. Sarcopenia and obesity. **Clinical Geriatric Medicine**, London, v.27, p.401-421, 2011.

WATERS, D. L.; QUALLS, C. R.; DORIAN, R. I.; VELDHUIS, J. D.; BAUMGARTNER, R. N. Altered growth hormone, cortisol, and leptina secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. **Journal of Gerontology**, v.63, p.536- 541, 2008.

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. 33p.

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. 517p.

WCRF. WORLD CANCER RESEARCH FUND. AICR. AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer.** Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2017. 120p.

WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group, **WHO technical report series**, 2003. 206p.

WHO. World Health Organization. **Assessment of fracture risk and application to screening for postmenopausal osteoporosis**. Washington, DC: Technical Report Series 843; 1994. p.1-129.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>> Acesso em: 13 jul. 2017.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity, 2000. 268p.

YUSPA, S. H.; POIRIER, M. C. Chemical carcinogenesis: from animal models to molecular models in one decade. **Advance Cancer Research**, New York, v.50, p.25-70, 1988.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

Anexo B– Certificado de revisão língua inglesa (artigo 1)

Anexo C- Comprovante de submissão (artigo 1)

Anexo D- Normas de publicação dos respectivos periódicos

Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Apêndice B – Questionário da coleta de dados

Apêndice C – Artigo 3

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: 32782214.2.0000.5078

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)3269-8426

E-mail: cephcfg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 751.387

Participarão 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 aceitem 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 aceitem 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 Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 751.387

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 Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 751.387

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 consegui 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 Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cepcufg@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 751.387

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 Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

Página 05 de 05

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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: 2

CAAE: 32782214.2.0000.5078

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

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.784.248

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora apresenta que o objetivo do presente estudo será avaliar o impacto do tratamento quimioterápico adjuvante e neoadjuvante sobre a composição corporal, perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama. O estudo será do tipo coorte prospectiva não-experimental, formada com um grupo de comparação (grupo-controle interno) e utilizará o pareamento 1:2, pareadas por idade. As participantes serão divididas em dois grupos: Grupo 1 (Expostas), composto por mulheres com câncer de mama, entre 35 e 69 anos, que estão em tratamento quimioterápico e grupo 2 (não expostas), mulheres com alterações mamárias benignas sem câncer de mama e/ou tratamento quimioterápico, com a mesma idade das expostas. Será aplicado um questionário investigando características sociodemográficas, situação de saúde, marcadores do consumo alimentar e estilo de vida. Será realizada também avaliação da composição corporal, por meio das características antropométricas (massa corporal, altura, IMC, circunferência da cintura) e percentual de massa magra e gorda (pelo somatório de 4 dobras cutâneas, impedância bioelétrica e absorptometria por dupla emissão de raios-X) antes (M0) e após (M1) o tratamento quimioterápico. Espera-se fornecer resultados que auxiliem na detecção precoce das alterações de massa corporal, composição corporal e bioquímicas de pacientes em quimioterapia, para prevenir possíveis complicações desencadeadas pelas intervenções.

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)3269-8426

E-mail: cephcufig@yahoo.com.br

Descreve a pesquisadora que o problema do câncer no Brasil ganha relevância pelo perfil epidemiológico que apresenta, e, com isso, conquista espaço no contexto de saúde pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a). Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer de mama é o mais frequente entre as mulheres brasileiras. Embora, nos últimos 40 anos, a sobrevida tenha aumentado, chegando a taxas de 50,0 a 60,0%, em cinco anos, ainda apresenta-se como a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a), condição que acompanha o perfil mundial de saúde desta população (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014a; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014b). O número de casos novos de câncer de mama feminina esperado para o Brasil, no ano de 2014, é de 57.120 casos novos, com um risco estimado de 56,9 casos para 100.000 mulheres. Para a região centro-oeste, em 2014, será de 3.800; e, no estado de Goiás e Goiânia 1.500 e 210, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014a). Os maiores índices de morbimortalidade em pacientes com câncer estão relacionados com o comprometimento do estado nutricional, tendo em vista que a própria enfermidade já coloca o paciente em risco nutricional, em função de todas as alterações que esta enfermidade implica (TARTARI; BUSNELLO; NUNES, 2010). No que se refere às mulheres com câncer de mama, em tratamento quimioterápico, com intenção curativa, observa-se uma tendência progressiva ao ganho de massa corpórea que pode estar associado tanto às alterações da ingestão alimentar, quanto do decréscimo da atividade física, além da alteração da taxa metabólica basal e aumento de mediadores inflamatórios.

Metodologia de Análise de Dados:

A análise dos dados será realizada em programa de informática específico com o pacote estatístico Statistical Package for Social Sciences, 2008 (SPSS versão 19.0) e STATA 8.0 (Intercooled Stata 8). Na análise estatística será utilizada estatística descritiva, onde as variáveis categóricas serão expressas em frequências e percentuais e as variáveis contínuas em média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo. O teste "Kolmogorovsmirnov" será utilizado para verificar a distribuição normal das variáveis contínuas, considerando-se distribuição normal quando o $p > 0,05$ no One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test. Outros testes como o risco relativo, coeficiente de correlação de Pearson (r), teste "t" serão utilizados para avaliar as diferenças entre os resultados, considerando o nível de significância de 5,0% ($p < 0,05$).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 1.784.248

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

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sociodemográficas, situação de saúde, estilo de vida e perfil do consumo alimentar da população estudada;
- Relacionar composição corporal, os perfis lipídico e glicêmico das mulheres com câncer de mama, antes (M0) e após (M1) o tratamento quimioterápico com intenção curativa;
- Distinguir a composição corporal, os perfis lipídico e glicêmico de mulheres com e sem câncer de mama;
- Investigar a incidência de sarcopenia, obesidade sarcopênica e densidade mineral óssea em mulheres com e sem câncer de mama;
- Avaliar a correlação entre índices de adiposidade e a ocorrência de Síndrome Metabólica em mulheres com e sem câncer de mama;
- Comparar as estimativas da composição corporal avaliadas pelos métodos somatório de dobras cutâneas, impedância bioelétrica e absorciometria radiológica de feixe duplo (DXA) das mulheres participantes do estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Diz a pesquisadora que a participação neste projeto apresenta riscos e prejuízos mínimos às participantes, além disso, o máximo será realizado no intuito de coibir possíveis desconfortos. Ressaltando-se que 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.

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 (GENTON et al., 2002).

Benefícios:

Toda e qualquer mulher que apresentam necessidade de intervenções mais apropriada e específica

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

Continuação do Parecer: 1.784.248

para a condição clínica atual será encaminhada à equipe multiprofissional da Liga da Mama/HC. Como 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.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de emenda ao projeto intitulado "Impacto do tratamento quimioterápico sobre a composição corporal, perfis lipídico e glicêmico de mulheres com câncer de mama atendidas em Goiânia", com a seguinte justificativa:

A proposta de acréscimo se diz respeito a necessidade de ampliar a investigação de aspectos que se relacionam à saúde das pacientes envolvidas de forma voluntária na pesquisa supracitada. Solicitamos pois o acréscimo de dois novos objetivos ao trabalho original, que complementam o projeto de pesquisa (em andamento), tendo em vista os benefícios de estudar a sarcopenia, a obesidade sarcopênica, a densidade mineral óssea e a síndrome metabólica, em função da mudança do perfil epidemiológico nutricional no Brasil, em especial às pacientes com câncer, com vistas a ampliar o alcance das necessidades dessa comunidade de estudo, em especial. Na metodologia haverá a necessidade de acrescentar na coleta de dados informações com alterações como: inclusão de três mensurações: força do aperto de mão, teste de caminhada e aferição da pressão arterial sistêmica. O que levou ao acréscimo de perguntas ao questionário previamente padronizado no estudo piloto. Além disso, na submissão anterior não foi enviado o questionário que seria utilizado para as pacientes após a quimioterapia, o qual está sendo anexado e enviado nessa ementa. Com essas alterações houve a necessidade de acrescentar a realização dessas medidas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Além disso, acrescentou-se nome e telefone de outra pesquisadora responsável. Ressalta-se que não haverá qualquer tipo de avaliação que comprometa a integridade física, biológica e psicológica das pacientes, o que foi adicionado não sairá da rotina de coleta dos dados já existentes, além de não possuir custo, conforme regulamentado na Resolução CNS 466/2012, conforme apreciado e aprovado no projeto original.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados adequadamente conforme a Resolução 466/12

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufig@yahoo.com.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
GOIÁS - GO



Continuação do Parecer: 1.784.248

GOIANIA, 20 de Outubro de 2016

Assinado por:
JOSE MARIO COELHO MORAES
(Coordenador)

Endereço: 1ª Avenida s/nº - Unidade de Pesquisa Clínica
Bairro: St. Leste Universitario **CEP:** 74.605-020
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3269-8338 **Fax:** (62)3269-8426 **E-mail:** cephcufg@yahoo.com.br

Página 06 de 06

Eq

Equipe de pesquisa



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP
PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

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

Informações Preliminares

Responsável Principal

CPF/Documento: 023.950.851-38	Nome: JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO
Telefone: (62) 9600-1896	E-mail: jordana.godinho@hotmail.com

Instituição Proponente

CNPJ:	Nome da Instituição: Hospital das Clínicas Universidade Federal de Goiás - GO
-------	---

Essa submissão de emenda é exclusiva do seu Centro Coordenador?

A emenda é exclusiva de seu Centro Coordenador, então as alterações realizadas em seu projeto, em virtude da emenda, NÃO serão replicadas nos Centros Participantes vinculados e nos Comitês de Ética das Instituições Coparticipantes, quando da sua aprovação.

É um estudo internacional? Não

Equipe de Pesquisa

CPF/Documento	Nome
017.057.111-46	Larissa Gonçalves
026.515.261-50	MARIANA TAVARES BAIA
702.108.041-73	JESSIKA MARTINS SIQUEIRA
741.778.181-00	MICHELLY MOTA DE FARIAS
037.447.981-00	PRISCYLLA RODRIGUES VILELLA
006.007.541-46	SUELEN MOURA ALVES
792.821.561-68	Tatiana Cortes Monaco
046.755.651-23	Taynara Rezende Silva
024.108.371-07	ANA CAROLINA DE CARVALHO VILELA

Área de Estudo

Grandes Áreas do Conhecimento (CNPq)

- Grande Área 4. Ciências da Saúde

Propósito Principal do Estudo (OMS)

- Saúde Coletiva / Saúde Pública

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

Contato Público

CPF/Documento	Nome	Telefone	E-mail
023.950.851-38	JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO	(62) 9600-1896	jordana.godinho@hotmail.com

Contato JORDANA CAROLINA MARQUES GODINHO

Data de Submissão do Projeto: 12/09/2016

Nome do Arquivo: PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_377129_E1.pdf

Versão do Projeto: 2

08 February 2018

To whom it may concern,

RE: Proof-Reading-Service.com Editorial Certification

This is to confirm that the document described below has been submitted to Proof-Reading-Service.com for editing and proofreading.

We certify that the editor has corrected the document, ensured consistency of the spelling, grammar and punctuation, and checked the format of the sub-headings, bibliographical references, tables, figures etc. The editor has further checked that the document is formatted according to the style guide supplied by the author. If no style guide was supplied, the editor has corrected the references in accordance with the style that appeared to be prevalent in the document and imposed internal consistency, at least, on the format.

It is up to the author to accept, reject or respond to any changes, corrections, suggestions and recommendations made by the editor. This often involves the need to add or complete bibliographical references and respond to any comments made by the editor, in particular regarding clarification of the text or the need for further information or explanation.

We are one of the largest proofreading and editing services worldwide for research documents, covering all academic areas including Engineering, Medicine, Physical and Biological Sciences, Social Sciences, Economics, Law, Management and the Humanities. All our editors are native English speakers and educated at least to Master's degree level (many hold a PhD) with extensive university and scientific editorial experience.

Document title: Are sarcopenia and sarcopenic obesity associated with newly diagnosed breast cancer?

Author(s): Larissa Vaz Gonçalves; Karine Anusca Martins; Jordana Carolina Marques Godinho Mota; Raquel Machado Schingaglia; Ricardo Moreno Lima; Ana Luisa Lima Sousa; Ruffo Freitas-Junior

Format: American English

Style guide: Clinical Nutrition at
http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/623017/authorinstructions



Larissa Vaz Gonçalves
Universidade Federal de Goiás
Rua 235 s/n
Setor Leste Universitário
Goiânia - GO
Brasil
larivazg@hotmail.com

Dear Editor-in-Chief - Clinical Nutrition Journal

08th February 2018

My associates and I would like to submit the article entitled “Are sarcopenia and sarcopenic obesity associated with newly diagnosed breast cancer?” for publication in the Clinical Nutrition Journal.

This article assessed whether sarcopenia and sarcopenic obesity are associated with increased risk of breast cancer. Breast cancer is the most common cancer and the main cause of death from cancer among women globally. According to the results, we did not find associations between sarcopenia, sarcopenic obesity and breast cancer. However, phenotypes which constitute the diagnosis of sarcopenia showed significant associations with breast cancer, both in pre and postmenopausal women. This finding contributes to understand the importance of adequate body composition, insofar as patients in the newly diagnosed disease group had a greater impairment of physical fitness, even without all the criteria for sarcopenic classification.

We believe that your esteemed journal is the appropriate vehicle for communicating the theme of the present study, namely, the epidemiology and public health aspects. We also believe that the study will be of great interest to the scientific community because of the scarcity of studies assessing the relationship between sarcopenia, sarcopenic obesity and breast cancer.

The authors assure originality of the content herein presented and take responsibility for it. The authors also declare no conflict of interest, and neither this work nor part of it has been published elsewhere.

Sincerely,
Larissa Vaz Gonçalves, on behalf of all authors.

Goiania, Goias, Brazil, February 07, 2018

Dear Editor-in-Chief,

AUTHOR DECLARATION TEMPLATE

We wish to confirm that there are no known conflicts of interest associated with this publication and there has been no significant financial support for this work that could have influenced its outcome. We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed. We further confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all of us.

We confirm that we have given due consideration to the protection of intellectual property associated with this work and that there are no impediments to publication, including the timing of publication, with respect to intellectual property. In so doing we confirm that we have followed the regulations of our institutions concerning intellectual property.

We further confirm that any aspect of the work covered in this manuscript that has involved either experimental animals or human patients has been conducted with the ethical approval of all relevant bodies and that such approvals are acknowledged within the manuscript.

We declare that our manuscript has been professionally proofread.

We understand that the Corresponding Author is the sole contact for the Editorial process (including Editorial Manager and direct communications with the office). He/she is responsible for communicating with the other authors about progress, submissions of revisions and final approval of proofs. We confirm that we have provided a current, correct email address which is accessible by the Corresponding Author and which has been configured to accept email from (Larissa Vaz Gonçalves – larivazg@hotmail.com)


Signed by all authors as follows:

Larissa Vaz Gonçalves 

Karine Anusca Martins 

Jordana Carolina Marques Godinho Mota 

Raquel Machado Schingaglia 

Ricardo Moreno Lima 

Ana Luisa Lima Sousa 

Ruffo Freitas-Junior 

The authors.









Submissions Being Processed for Author Larissa Vaz Gonçalves, M.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

⊕ Action 	Manuscript Number 	Title 
Action Links		Are sarcopenia and sarcopenic obesity associated with newly diagnosed breast cancer?

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

<< Author Main Menu

⊕ Novo |
 Excluir
 Arquivar
Lixo eletrônico |
Limpar
Mover para ▾
Categorias ▾
...



 Desfazer

Submission Confirmation for



Clinical Nutrition <eesserver@eesmail.elsevier.com>

sex 09/02, 10:43

Você: larivaznutri@gmail.com

 Responder ▾

Dear Miss Larissa Vaz Gonçalves,

Your submission entitled "Are sarcopenia and sarcopenic obesity associated with newly diagnosed breast cancer?" has been received by the Editorial office of Clinical Nutrition. Its category is Full Length Article, if this is not correct please let us know.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Elsevier Editorial Systems as an author. The URL is <https://ees.elsevier.com/yclnu/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Editorial office
Clinical Nutrition



CLINICAL NUTRITION

Official Journal of ESPEN, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

•	Description	p.1
•	Audience	p.1
•	Impact Factor	p.1
•	Abstracting and Indexing	p.2
•	Editorial Board	p.2
•	Guide for Authors	p.6



ISSN: 0261-5614

DESCRIPTION

Clinical Nutrition, the official journal of ESPEN, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, is an international journal providing essential scientific information on nutritional and metabolic care and the relationship between nutrition and disease both in the setting of basic science and clinical practice. Published bi-monthly, each issue combines original articles and reviews providing an invaluable reference for any specialist concerned with these fields.

Nutrition and nutritional care have gained wide clinical and scientific interest during the past decades. The increasing knowledge of metabolic disturbances and nutritional assessment in chronic and acute diseases has stimulated rapid advances in design, development and clinical application of nutritional support. The aims of ESPEN are to encourage the rapid diffusion of knowledge and its application in the field of Parenteral and Enteral Nutrition or, more broadly, Clinical Nutrition and Metabolism.

Being the journal of ESPEN with members from various interests, either focused on basic research or clinical disciplines, the journal reflects the scientific nature of this multidisciplinary background and encourages the coordination of investigation and research from these disciplines. The journal publishes guidelines, consensus statements, original articles, short communications, letters to the Editor and review papers on those factors in acute and chronic diseases, which have metabolic and nutritional implications. It also publishes scientific works related to the development of new techniques and their application in the field of clinical nutrition.

AUDIENCE

Investigators and clinicians (gastroenterologists, surgeons, intensivists, paediatricians, e.o.) in the field of clinical nutrition and metabolism, dieticians, nutritionists, pathologists, clinical biochemists.

IMPACT FACTOR

2016: 4.548 © Thomson Reuters Journal Citation Reports 2017

ABSTRACTING AND INDEXING

Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases
BIOBASE
CINAHL
Chemical Abstracts
Cumulative Index for Nursing and Allied Health Literature
Current Contents
Dairy Science Abstracts
Ovid
MEDLINE®
Index Veterinarius
Leisure, Recreation and Tourism Abstracts
SwetsWise All Titles
EBSCOhost
Thomson Gale Academic OneFile
Thomson Gale InfoTrac Custom
EMBASE
FSTA (Food Science and Technology Abstracts)
Nutrition Research Newsletter
Protozoological Abstracts
Referativnyi Zhurnal VINTI-RAN (Russian Academy of Sciences)
Review of Medical and Veterinary Mycology
Rural Development Abstracts
Sugar Industry Abstracts
Tropical Diseases Bulletin
Veterinary Bulletin
Current Awareness in Biological Sciences
CAB Abstracts
Calcium and Calcified Tissue
Inpharma Weekly
PharmacoEconomics and Outcomes News
Reactions Weekly
Review of Aromatic and Medicinal Plants
Scopus
Science Citation Index Expanded
Global Health
Vitis Viticulture and Enology Abstracts
Nutrition Abstracts and Reviews Series
Pig News and Information
Agroforestry Abstracts
Rice Abstracts
AgBiotech News and Information
Soybean Abstracts (Online Edition)

EDITORIAL BOARD

Editor

N. E. P. Deutz, MD, PhD, Dept. of Health and Kinesiology, Texas A&M University, 4243 TAMU, College Station, 77843, USA

Managing Editors

J. A. Mays, Dept. of Health and Kinesiology, Texas A&M University, 4243 TAMU, College Station, 77843, USA

S. Roeske, Dept. of Health and Kinesiology, Texas A&M University, 4243 TAMU, College Station, 77843, USA

Associate Editors

M. Ballesteros-Pomar, MD, PhD, Leon, Spain

J. Bauer, MD, PhD, Oldenburg, Germany

R.M. Beattie, MBBS, BSc, FRCPCH, MRCP, Southampton, UK

M. Berger, Lausanne, Switzerland

F. Carli, Montreal, Quebec, Canada

T. Cederholm, Uppsala, Sweden
E. Cereda, MD, PhD, Pavia, Italy
A. Forbes, London, England, UK
P. Greenhaff, Nottingham, UK
Y. Hamada, MD, PhD, Tokushima, Japan
K. Joosten, Rotterdam, Netherlands
S. Klek, Kraków, Poland
A. Laviano, Roma, Italy
D. Lobo, MS, DM, FRCS, FACS, Nottingham, England, UK
K. Norman, MSc, PhD, Berlin, Germany
C. Pichard
C. Prado, Edmonton, Alberta, Canada
P. Ravasco, Lisbon, Portugal
M Rondanelli, Pavia, Italy
O Rooyackers, Stockholm, Sweden
P. Singer, Tel Aviv, Israel
M. Soeters, MD, PhD, Amsterdam, Netherlands
M. Usami
E Volpi, Galveston, Texas, USA
D. Waitzberg, Sao Paulo, Brazil
P. Wischmeyer, MD, Denver, Colorado, USA

Past Editor-in-Chief

M. Gassull, Badalona, Spain

Past Associate Editors

G. Biolo, Trieste, Italy
E. Cabré, Badalona, Spain
A. Davies, MD, FRACP, Melbourne, Victoria, Australia
L. Gramlich, Edmonton, Alberta, Canada
R. Griffiths, Liverpool, United Kingdom
B. Koletzko, München, Germany
H. Lochs, MD, Berlin, Germany
Y. Luiking, PhD, College Station, TX, USA
B. Morio, PhD, Clermont-Ferrand, France
H. Ohyanagi, Himeji, Japan
M. van Bokhorst-de van der Schueren, PhD, RD
B. M. Winklhofer-Roob, Graz, Austria

Editorial Advisory Board / ESPEN Faculty

M. Bahar, MD, Turkey
J. Baxter, PhD, UK
Y. Berner, MD, Israel
H. Biesalski, PhD, Germany
J. Bines, MD, FRACP, Australia
G. Biolo, MD, PhD, Italy
S. Bischoff, MD, Germany
B. Bistrrian, MD, USA
G. Bodoky, MD, PhD, Hungary
Y. Boirie, MD, PhD, France
I. Bosaeus, MD, PhD, Sweden
F. Bozzetti, MD, Italy
M. Braga, MD, Italy
I. Bretón, MD, Spain
A. Buchman, MD, MSPH, USA
R. Burgos Pelaez, PhD, Spain
E. Cabré, MD, PhD, Spain
M.E. Camilo, MD, PhD, Portugal
B. Campillo, MD, France
A. Campos, MD, PhD, Brazil
N. Cano, MD, PhD, France
Y. Carpentier, MD, Belgium
J. Carrero, PhD, Sweden
I. Chermesh, MD, Israel
I. Correia, MD, PhD, Brazil
A. Cosslett, PhD, MRPharmS, UK
M. Cravo, MD, PhD, Portugal

C. Cuerda, MD, PhD, Spain
L. Cynober, PhD, France
E. Dárdai, MD, PhD, Hungary
J.P. de Bandt, PhD, PharmD, France
I. de Blaauw, PhD, Netherlands
P. Dechelotte, PhD, MD, France
C.H. Dejong, MD, PhD, Netherlands
S.J. Dudrick, MD, USA
N. Elia, MD, BSc (Hons), FRCP, UK
J. Faintuch, MD, PhD, Brazil
E. Fiaccadori, PhD, MD, Italy
E. Fontaine, MD, PhD, France
X. Forceville, MD, PhD, France
C. Fusch, MD, Canada
M. Gassull, MD, Spain
L. Genton, MD, Switzerland
O. Genzel-Boroviczeny, MD, Germany
A. Gil, PhD, Spain
J Gomez Saez, MD, PhD, Spain
F. Gottrand, MD, PhD, France
O. Goulet, MD, PhD, France
L. Gramlich, MD, Canada
E. Granot, MD, Israel
R. Griffiths, MD, FRCP, UK
R. Grimble, PhD, UK
I. Grintescu, PhD, Romania
G. Guarnieri, MD, Italy
D. Guttridge, PhD, USA
G. Hardy, PhD, FRSC, New Zealand
X. Héebuterne, MD, PhD, France
B. Heitmann, PhD, Denmark
O. Hernell, MD, PhD, Sweden
M. Holst, RN, MCN, PhD, Denmark
P. Howard, RD, UK
G. Iapichino, MD, Italy
O. Irtun, MD, Norway
K. Jeejeebhoy, MD, PhD, Canada
G. Jensen, MD, PhD, USA
P. Jeppesen, MD, Denmark
C. Jonkers-Schuitema, RD, Netherlands
F. Kalfarentzos, MD, Greece
S. Kilicturgay, MD, Turkey
S. Kolaček, MD, MSc, PhD, Croatia
B. Koletzko, MD, PhD, Germany
R. Komsa-Penkova, PhD, Bulgaria
J. Kondrup, MD, Dr Med Sci, Denmark
Z. Krznaric, MD, PhD, Croatia
J. Ksiazzyk, MD, PhD, Poland
A Lapillonne, MD, PhD, France
M. Léon-Sanz, MD, PhD, Spain
E. Lerebours, MD, PhD,, France
B. Lindholm, MD, PhD, Sweden
O. Ljungqvist, MD, PhD,, Sweden
H. Lochs, MD, Austria
C. Löser, MD, Germany
Y. Luiking, PhD, Netherlands
K. Lundholm, Sweden
J. MacFie, PhD, UK
E. Mathus-Vliegen, MD, PhD,, Netherlands
R. Meier, MD, Switzerland
J.C. Melchior, MD, PhD, France
K. Melzer, PhD, Switzerland
M. Merli, MD, Italy
B. Messing, MD, France
W. Mihatsch, MD, Germany
A. Mijan de la Torre, MD, PhD,, Spain
J. Moreno, MD, Spain

B. Morio, PhD, France
S. Muhlebach, PhD, Switzerland
M. Muller, MD, Germany
M. Muscaritoli, Rome, Italy
G. Nitenberg, MD, PhD, France
I. Nyulasi, MSc, MDAA,, Australia
J. Ockenga, MD, Germany
H. Ohyanagi, MD, PhD, Japan
M. Pertkiewicz MD, MD, Poland
M. Pirlich, MD, Germany
L. Pironi, MD, Italy
C. Pison, MD, France
M. Plauth, MD, Germany
J. Preiser, MD, PhD, Belgium
J. Puntis, BM, DM, FRCP, FRCPC, UK
O. Riggio, MD, Italy
F. Rossi-Fanelli, MD, Italy
E. Roth, PhD, Austria
G. Rozen, RD, PhD, Israel
S. Schneider, MD, PhD, France
J. Schols, MD, PhD, Netherlands
T. Schutz, PhD, Germany
J. Shaffer, MB, UK
R. Shamir, MD, Israel
A. Shenkin, MB, ChB, PHD, FRCP, FRCPath, UK
D. Silk, MD AGAF FRCP, UK
R. Skipworth, MD, UK
L. Sobotka, MD, PhD, Czech Republic
Z. Stanga, MD, Switzerland
M. Staun, PhD, MD,, Denmark
R. Stratton, UK
H. Szajewska, MD, Poland
P. Sztanyi, MD, PhD, Czech Republic
K. Tappenden, PhD, RD, USA
L. Tappy, PhD, Switzerland
V. Teplan, MD, Czech Republic
P. Tesinsky, MD, Czech Republic
D. Teta, MD, PhD, Switzerland
J.P Thissen, MD, PhD, Belgium
A. Thomas, MD, BSc, MBChB, MRCP, FRCPC, UK
A. Thorell, PhD, MD, Sweden
M. Uyar, Turkey
N. Vaisman, MD, Israel
L. Valentini, MD, PhD, Germany
G. van den Berghe, MD, PhD, Belgium
A. van Gossum, PhD, UK
P. van Leeuwen, MD, PhD, Netherlands
C. Van Way, USA
M. Vandewoude, MD, PhD, Belgium
M. von Meyenfeldt, MD, PhD, Netherlands
J. Wahren, Sweden
A. Weimann, MD, Germany
J. Wernerman, MD, PhD, Sweden
B. M. Winklhofer-Roob, MD, PhD, Austria
Z. Zadak, MD, PhD, Czech Republic
T. R. Ziegler, MD, USA
M. Ziva, Slovenia

GUIDE FOR AUTHORS

Your Paper Your Way

We now differentiate between the requirements for new and revised submissions. You may choose to submit your manuscript as a single Word or PDF file to be used in the refereeing process. Only when your paper is at the revision stage, will you be requested to put your paper in to a 'correct format' for acceptance and provide the items required for the publication of your article.

To find out more, please visit the Preparation section below.

Clinical Nutrition, an official journal of ESPEN, The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, is an international journal providing scientific information on nutritional and metabolic care and the relationship between nutrition and disease both in the setting of basic science and clinical practice. Published bi-monthly, each issue combines original articles, reviews and other types of publications that will provide an invaluable reference for any specialist concerned with the field of interest.

Nutrition and nutritional care have gained wide clinical and scientific interest during the past decades. The increasing knowledge of metabolic disturbances and nutritional assessment in chronic and acute diseases has stimulated rapid advances in design, development and clinical application of nutritional support. The aims of ESPEN are to encourage the rapid diffusion of knowledge and its application in the field of clinical nutrition and metabolism.

Being an journal of ESPEN with members having various interest fields, either focused on basic research or clinical disciplines, the journal reflects the scientific nature of this multidisciplinary background and encourages the coordination of investigation and research from these disciplines. The journal publishes guidelines, consensus statements, review papers, original articles, short communications, and letters to the editor on those factors in acute and chronic diseases, which have metabolic and nutritional implications. It also publishes scientific works related to the development of new techniques and their application in the field of clinical nutrition.

The Clinical Nutrition ESPEN Journal is an electronic-only official publication of the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). Published bimonthly, Clinical Nutrition ESPEN focuses on publishing articles on the relationship between nutrition and disease in the setting of basic science and clinical practice. Clinical Nutrition ESPEN is available to all members of ESPEN and to all subscribers of Clinical Nutrition. Should the Editor-in-Chief feel that a paper which has been submitted to Clinical Nutrition is more suitable for publication in Clinical Nutrition ESPEN, the author will be advised by the Editorial Office and will then have the choice whether to proceed with publishing their paper in Clinical Nutrition ESPEN or to withdraw their paper. Manuscript submission directly to Clinical Nutrition ESPEN should be clearly indicated in the covering letter.

Easy Submission Process

The Editorial Office has implemented an **Easy Submission Process**. We only ask you that with initial submission the manuscripts are double-spaced (including references, tables, and figure legends) and lines are numbered continuously, beginning in the title page and thus every line has a unique number (Microsoft WORD: /Page Layout>Line Numbers).

All required items below need to be completed in formatting prior to final acceptance of a manuscript.

Full Length Articles. Should be organized in the following successive sections and manuscript preparation and format information above to be followed: Title Page, Abstract (Background & Aims - Methods - Results - Conclusions). Introduction, Materials and Methods (including statistical considerations and ethical statement), Results, Discussion, Acknowledgements, Statement of Authorship, Conflict of Interest Statement and Funding sources, References; Figure and Table Legends. The Introduction should be limited to 1.5 pages and the Discussion to 4 pages (1200 words).

Review Article. Should contain at least 2 Figures and 2 Tables to summarize the most important data and/or concepts.

(Inter)national Guidelines. Can be submitted after consultation with the Editorial Office (espenjournals@espen.org).

ESPEN Guidelines. Are submitted in collaboration with the Editorial Office (espenjournals@espen.org).

ESPEN Endorsed Recommendations. Are submitted in collaboration with the Editorial Office (espenjournals@espen.org).

Letter to the Editor. Is considered for publication provided it does not contain material that has been submitted or published elsewhere. The text, not including references, must not exceed 450 words. The letter must have no more than five references and one figure or small table and should not be signed by more than three authors. When a letter refers to an article recently published in Clinical Nutrition, the opportunity for reply will be given to the authors of the original article. Such a reply will be published along with the letter. Start the letter with "Dear Editor".

Editorial. Are submitted by members of the Editorial Board.

Short Communications. Should not contain more than 10 references and organized as Full Length Articles. Maximum 1500 words.

Opinion Papers. Should be organized as Full Length articles.

Educational Papers. Should be organized as Full Length articles and contain at least 2 Figures and 2 Tables to summarize the most important data and/or concepts.

Invited Editorial. Is by invitation from the Editor-in-Chief.

Randomized Controlled Trials. Should be organized as Full Length Articles. All Randomized controlled Trials submitted for publication in Clinical Nutrition should include a completed Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010 checklist. Please refer to the CONSORT statement website at <http://www.consort-statement.org> for more information. The checklist can also be downloaded from here. You will be asked to upload this completed checklist at the time of submission and this file is mandatory for submission. Clinical Nutrition and Clinical Nutrition ESPEN have adopted the proposal from the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) which require, as a condition of consideration for publication of clinical trials, registration in a public trials registry. Clinical trials are defined as "biomedical or health related studies in human beings that follow a defined protocol." In addition to intervention studies, this definition encompasses observational, prevention, quality of life, diagnostic, and screening trials (www.clinicaltrials.gov). Any clinical trial for which subject recruitment began after July 1, 2008 must be registered in one of the five ICMJE-approved public trials registries (i.e., www.clinicaltrials.gov, www.isrctn.org, www.umin.ac.jp, www.trialregister.nl). Is this study appropriately registered? If so, please report the study ID number and the website where the clinical trial is registered on the title page of the paper. If the study is not registered, authors must do so before the submitted paper will be considered for peer-review. If the study began before July 1, 2008, the initial recruitment date should be reported in the appropriate place in the Materials Methods section. Clinical Nutrition and Clinical Nutrition ESPEN require prospective registration of all trials.

Report. Should be organized as Full Length Articles and are submitted by chairs of Special Interest Groups (SIG) or are submitted in collaboration with the Editorial Office.

Meta-analyses. Should be organized as Full Length Articles. All Meta-analyses submitted for publication in Clinical Nutrition and Clinical Nutrition ESPEN should also include a completed uploaded PRISMA Statement. We have adopted the definitions of systematic review and meta-analysis used by the Cochrane Collaboration. A systematic review is a review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyze data from the studies that are included in the review. Statistical methods (meta-analysis) may or may not be used to analyze and summarize the results of the included studies. Meta-analysis refers to the use of statistical techniques in a systematic review to integrate the results of included studies. Downloadable forms are located at <http://www.prisma-statement.org/>.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- Relevant declarations of interest have been made
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

Manuscripts should be double-spaced (including references, tables, and figure legends). Lines should be numbered continuously, beginning in the title page and thus every line has a unique number (Microsoft WORD: /Page Layout>Line Numbers). *When applicable refer to Clinical Nutrition papers from the last 2 years.* The number of Figures and Tables should be in balance with the length of the manuscript, and carefully prepared to avoid duplication of data in the text. Standard abbreviation may be used without definition, while non-standardized abbreviations should be explained in the text (as well as Tables and Figures) and should be listed on the title page.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

Human and animal rights

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans; [Uniform Requirements for manuscripts submitted to Biomedical journals](#). Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Institutes of Health guide for the care and use of Laboratory animals (NIH Publications No. 8023, revised 1978) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed.

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work using the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest <http://icmje.org/conflicts-of-interest>. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. If there are no conflicts of interest then please indicate this in the form. See also <http://www.elsevier.com/conflictsofinterest>.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' section of our ethics policy for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service [CrossCheck](#).

Contributors

Each author is required to declare his or her individual contribution to the article: all authors must have materially participated in the research and/or article preparation, so roles for all authors should be described. The statement that all authors have approved the final article should be true and included in the disclosure.

Authorship

All authors should have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Registration of clinical trials

Registration in a public trials registry is a condition for publication of clinical trials in this journal in accordance with [International Committee of Medical Journal Editors](#) recommendations. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. The clinical trial registration number should be included at the end of the abstract of the article. A clinical trial is defined as any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects of health outcomes. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration.

Article transfer service

This journal is part of our Article Transfer Service. This means that if the Editor feels your article is more suitable in one of our other participating journals, then you may be asked to consider transferring the article to one of those. If you agree, your article will be transferred automatically on your behalf with no need to reformat. Please note that your article will be reviewed again by the new journal. [More information](#).

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete an 'Exclusive License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement then this should be stated.

Funding body agreements and policies

Elsevier has established a number of agreements with funding bodies which allow authors to comply with their funder's open access policies. Some funding bodies will reimburse the author for the Open Access Publication Fee. Details of [existing agreements](#) are available online.

After acceptance, open access papers will be published under a noncommercial license. For authors requiring a commercial CC BY license, you can apply after your manuscript is accepted for publication.

Open access

This journal offers authors a choice in publishing their research:

Open access

- Articles are freely available to both subscribers and the wider public with permitted reuse.
- An open access publication fee is payable by authors or on their behalf, e.g. by their research funder or institution.

Subscription

- Articles are made available to subscribers as well as developing countries and patient groups through our [universal access programs](#).
- No open access publication fee payable by authors.

Regardless of how you choose to publish your article, the journal will apply the same peer review criteria and acceptance standards.

For open access articles, permitted third party (re)use is defined by the following [Creative Commons user licenses](#):

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs (CC BY-NC-ND)

For non-commercial purposes, lets others distribute and copy the article, and to include in a collective work (such as an anthology), as long as they credit the author(s) and provided they do not alter or modify the article.

The open access publication fee for this journal is **USD 2500**, excluding taxes. Learn more about Elsevier's pricing policy: <http://www.elsevier.com/openaccesspricing>.

Green open access

Authors can share their research in a variety of different ways and Elsevier has a number of green open access options available. We recommend authors see our [green open access page](#) for further information. Authors can also self-archive their manuscripts immediately and enable public access from their institution's repository after an embargo period. This is the version that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and in editor-author communications. Embargo period: For subscription articles, an appropriate amount of time is needed for journals to deliver value to subscribing customers before an article becomes freely available to the public. This is the embargo period and it begins from the date the article is formally published online in its final and fully citable form. [Find out more.](#)

This journal has an embargo period of 12 months.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [English Language Editing service](#) available from Elsevier's WebShop.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <http://ees.elsevier.com/yclnu/>.

PREPARATION

NEW SUBMISSIONS

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process.

As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or layout that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

References

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct.

Formatting requirements

There are no strict formatting requirements but all manuscripts must contain the essential elements needed to convey your manuscript, for example Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusions, Artwork and Tables with Captions.

If your article includes any Videos and/or other Supplementary material, this should be included in your initial submission for peer review purposes.

Divide the article into clearly defined sections.

Figures and tables embedded in text

Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file. The corresponding caption should be placed directly below the figure or table.

Peer review

This journal operates a single blind review process. All contributions are typically sent to a minimum of two independent expert reviewers to assess the scientific quality of the paper. The Editor is responsible for the final decision regarding acceptance or rejection of articles. The Editor's decision is final. [More information on types of peer review.](#)

REVISED SUBMISSIONS

Use of word processing software

Regardless of the file format of the original submission, at revision you must provide us with an editable file of the entire article. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Article structure

Introduction

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Abstract

A concise and factual abstract is required and should be structured according to: Background & Aims - Methods - Results - Conclusions. The abstract should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531 × 1328 pixels (h × w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5 × 13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view [Example Graphical Abstracts](#) on our information site.

Authors can make use of Elsevier's [Illustration Services](#) to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Highlights

Highlights are a short collection of bullet points that convey the core findings of the article. Highlights are optional and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view [example Highlights](#) on our information site.

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors build footnotes into the text, and this feature may be used. Should this not be the case, indicate the position of footnotes in the text and present the footnotes themselves separately at the end of the article.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Preferred fonts: Arial (or Helvetica), Times New Roman (or Times), Symbol, Courier.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Indicate per figure if it is a single, 1.5 or 2-column fitting image.
- For Word submissions only, you may still provide figures and their captions, and tables within a single file at the revision stage.
- Please note that individual figure files larger than 10 MB must be provided in separate source files. A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here.

Formats

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

EPS (or PDF): Vector drawings. Embed the font or save the text as 'graphics'.

TIFF (or JPG): Color or grayscale photographs (halftones): always use a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPG): Bitmapped line drawings: use a minimum of 1000 dpi.

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

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); the resolution is too low.

- Supply files that are too low in resolution.
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF), or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) regardless of whether or not these illustrations are reproduced in color in the printed version. **For color reproduction in print, you will receive information regarding the costs from Elsevier after receipt of your accepted article.** Please indicate your preference for color: in print or online only. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

For color reproduction in print, there is a charge of \$200 per figure; you will receive information regarding payment article once your article has been accepted for publication.

Illustration services

[Elsevier's WebShop](#) offers Illustration Services to authors preparing to submit a manuscript but concerned about the quality of the images accompanying their article. Elsevier's expert illustrators can produce scientific, technical and medical-style images, as well as a full range of charts, tables and graphs. Image 'polishing' is also available, where our illustrators take your image(s) and improve them to a professional standard. Please visit the website to find out more.

Figure captions

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

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#) and [Zotero](#), as well as [EndNote](#). Using the word processor plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide.

Users of Mendeley Desktop can easily install the reference style for this journal by clicking the following link:

<http://open.mendeley.com/use-citation-style/clinical-nutrition>

When preparing your manuscript, you will then be able to select this style using the Mendeley plug-ins for Microsoft Word or LibreOffice.

Reference formatting

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be

applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. If you do wish to format the references yourself they should be arranged according to the following examples:

Reference style

References have to be cited in the text by Arabic numerals and numbered in the order in which they are cited. The reference section should be typed double-spaced at the end of the text, following the sample format given below. Abbreviate journal titles according to the List of Journals Indexed in Index Medicus (available from the Superintendent of Documents, US Government Printing Office, Washington, D.C. 20402, USA, DHEW Publication No. (NIH) 91-267; ISSN 0093-3821. Provide all authors' names. Provide article titles and inclusive pages. 'Unpublished data' and 'personal communications' do not qualify as References and should be placed in parentheses in the text. Accuracy of reference data is the responsibility of the author. **Refer to the Vancouver style of citation with your reference manager program**

or use the suggestions below.

Sample References

Article in a journal

Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <http://dx.doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1.1>.

Cummings J H, MacFarlane G T. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *Clin Nutr* 1997; 16: 3-11.

Book

1. McLaren D S, Meguid M M. Nutrition and its disorders, 4th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988.

Chapter in a book

1. Goodwin S C, Liu S. Radiologic techniques for enteral access. In: Rombeau J L, Rolandelli R H, Eds. Enteral and tube feeding, 3rd edn. Philadelphia: W B Saunders, 1997: 193-206.

Website

1. U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm.)

Online journal article

Tenesa A, Noble C, Satsangi J et al. Association of DLG 5 and inflammatory bowel disease across human populations. *Eur Journal Hum Genet* 2006: published online Jan 4. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201516

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

AudioSlides

The journal encourages authors to create an AudioSlides presentation with their published article. AudioSlides are brief, webinar-style presentations that are shown next to the online article on ScienceDirect. This gives authors the opportunity to summarize their research in their own words and to help readers understand what the paper is about. [More information and examples are available](#). Authors of this journal will automatically receive an invitation e-mail to create an AudioSlides presentation after acceptance of their paper.

AFTER ACCEPTANCE

Online proof correction

Corresponding authors will receive an e-mail with a link to our online proofing system, allowing annotation and correction of proofs online. The environment is similar to MS Word: in addition to editing text, you can also comment on figures/tables and answer questions from the Copy Editor. Web-based proofing provides a faster and less error-prone process by allowing you to directly type your corrections, eliminating the potential introduction of errors.

If preferred, you can still choose to annotate and upload your edits on the PDF version. All instructions for proofing will be given in the e-mail we send to authors, including alternative methods to the online version and PDF.

We will do everything possible to get your article published quickly and accurately. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication. Please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2014 Elsevier | <http://www.elsevier.com>

Menopause

Online Submission and Review System

Scope

Menopause is the official journal of The North American Menopause Society (NAMS). A peer-reviewed scientific journal, *Menopause* provides a forum for new research, applied basic science, and clinical guidelines on all aspects of menopause. The scope of the Journal extends beyond gynecology, encompassing multidisciplinary areas that include internal medicine, family practice, medical subspecialties such as cardiology and geriatrics, epidemiology, pathology, physiology, sociology, psychology, anthropology, and pharmacology.

Manuscript Submission

A submitted manuscript must be an original contribution not previously published (except as an abstract or preliminary report), must not be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, must not be published elsewhere in similar form, in any language, without the consent of Wolters Kluwer Health, Inc. Each person listed as an author is expected to have participated in the study to a significant extent. Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with the Journal, its editors, or the publisher.

All manuscripts must be submitted on-line through the Menopause Editorial Web Site (<http://meno.edmgr.com>).

First-time Users: Click the Register Button from the main menu and enter the requested information. Upon successful registration, you will receive an e-mail with your user name and password. Print a copy of this information for future reference. Once you have received a user name and password, never register again, even if your status changes (as author, reviewer, or editor).

Authors: Click the Login Button from the menu at the top of the page and enter the system as an Author. Upload text, figures and tables as separate files. Do not upload your text as a PDF and do not import figures or tables into the text document. Submit your manuscript according to the author instructions. This Web site also provides an opportunity to track the progress of your manuscript through the peer review process. If you have any questions, please contact:

Diane K. Barker
Managing Editor
E-mail: menopausejournal@menopause.org
Telephone: (617)724-1372
Fax: (617)724-0988

Preparation of Manuscripts

All manuscripts submitted to *Menopause* should adhere to the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.” Manuscripts must be written in English. Authors whose native language is not English should have their manuscripts checked for correct English grammar prior to submission. Upon submission, if the grammar is considered to be unsuitable by the Editor-in-Chief, the paper will be returned to the corresponding author for necessary revisions prior to being sent out for peer review. All text is subject to editorial revision and review. The author should retain a copy of the complete submission for reference.

Brief Reports/Case Reports: Reports should present focused, new clinical or investigational observations in a format of 9–12 double spaced pages of text (including references) and a maximum of two illustrations or tables.

Original Articles: Articles covering both basic science and clinical topics are welcome. In most cases, each article receives at least two editorial peer reviews and one statistical review.

Basic Science Articles: Basic science research papers must include a paragraph at the end of the Discussion section under the sub header *Potential Clinical Value* which clearly discusses the possible clinical implications of your research.

Letters to Editor: Letters to the Editor are encouraged and should be submitted in response to work that has already been published in *Menopause*. All letters must be submitted online through the Menopause Editorial web site and addressed to the Editor-in-Chief. (see instructions for Manuscript Submission). Letters should not exceed 400 words (excluding references, names/addresses). When possible, references should not exceed five, with the related article being one of the five citations. Complete references must be supplied in the proper format (see below). If the letter is accepted for publication the authors of the article that prompted the letter will be given an opportunity to reply.

Details of Style. Please follow the guidelines set by the *American Medical Association Manual of Style*, 10th edition, Oxford University Press, 2007. The manuscript must include (in the following order): the title page, abstract, text, acknowledgments, references, tables, figure legends, and figures.

The electronic version will be typeset and should not contain any extraneous formatting instructions. For example:

- Use hard carriage returns only at the end of paragraphs and display lines (eg, titles, subheadings)
- Do not use an extra hard return between paragraphs
- Do not use tabs or extra space at the start of a paragraph or for list entries
- Do not indent run over lines in references
- Turn off line spacing
- Turn off hyphenation and justification
- Do not specify page breaks, page numbers, or headers
- Do not specify typeface
- Care should be taken to correctly enter "one" (1) and lower case "el" (l), as well as "zero" (0) and capital "oh" (O).

Please observe the following conventions:

- Use a single hyphen with space before it for a minus sign, use a double hyphen (with space before and after) to indicate a "long dash" in text, use a single hyphen (with no extra space) to indicate a range of numbers (eg, "23-45").
- Illustrations and tables will be handled conventionally. However, figure and table legends should be included at the end of the electronic file.
- Nonstandard characters (Greek letters, mathematical symbols, etc.) should be coded consistently throughout the text. Please make a list of such characters and provide a listing of the codes used.

Title Page: The title page should contain, in order, the following:

- The paper's full title
- A running title of no longer than 45 characters and spaces combined
- Author line with the first name, middle initial, last name, credentials (eg, MD, PhD), and affiliation of each author
- Any source(s) of financial support, if none, please state so

- Conflict of interest/financial disclosure, if none please state so
- Disclaimers, if any
- The title page must also include disclosure of funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).
- Name, address, phone and fax number, and e-mail address of the author to whom reprint requests should be addressed (if reprints will not be available, please state so). Indicate which author should receive correspondence and provide that person's preferred mailing address, telephone and fax numbers, and e-mail address if different from that indicated by the authors for reprint requests.

Structured Abstract: On the next page, provide an abstract of 250 words or less, organized under the following headings: Objective, Methods, Results, and Conclusions. Also provide with the abstract no more than six key words for database searching.

Text: Begin the body of the manuscript on the next page following the abstract. Although not appropriate for some articles, most regular manuscripts should adhere to the following sequence: Introduction, Methods, Results, Discussion, Conclusions, References, and Figure Legends.

Drug Names: Use only generic names when referring to drugs. If a trade name is necessary for clarity, place it in parentheses after the generic name. Do not use registration marks or trademarks.

Terminology: When describing postmenopausal hormone therapy, use the words "estrogen plus progestogen therapy," abbreviated EPT, to describe this combination hormone therapy or "estrogen therapy," abbreviated ET, to describe treatment with this hormone alone. "Hormone therapy," abbreviated HT, should be used as an umbrella term to describe both ET and EPT. Use the word "progestogen" as the umbrella term for progestin and progesterone. Use "progestin" and "progesterone" only for those specific agents. When referring to therapy that does not include hormones, the term "nonhormone therapy" should be used to describe this type of treatment.

Abbreviations: Keep abbreviations to a minimum and define each at its first use. Do not use abbreviations in the abstract. Abbreviate units of measure only when used with numbers, and refer to the AMA Manual of Style for standard scientific abbreviations.

Conflicts of Interest: Authors must state all possible conflicts of interest in the manuscript, including financial, consultant, institutional and other relationships that might lead to bias or a conflict of interest. If there is no conflict of interest, this should also be explicitly stated as none declared. All sources of funding should be acknowledged in the manuscript. All relevant conflicts of interest and sources of funding should be included on the title page of the manuscript with the heading "Conflicts of Interest and Source of Funding:". For example: Conflicts of Interest and Source of Funding: A has received honoraria from Company Z. B is currently receiving a grant (#12345) from Organization Y, and is on the speaker's bureau for Organization X – the CME organizers for Company A. For the remaining authors none were declared.

In addition, each author must complete and submit the journal's copyright transfer agreement, which includes a section on the disclosure of potential conflicts of interest based on the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors, "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (www.icmje.org/update.html).

The copyright transfer agreement form is made available to the submitting author within the Editorial Manager submission process. Co-authors will automatically receive an email with instructions on completing the form upon submission.

References: The number of references should not exceed 75 whenever possible. Accuracy of reference data is the responsibility of the author. Number references in the order of their use in the

text; do not alphabetize. Identify references in the text with Arabic superscript numerals. Follow the *Index Medicus* reference style (see "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals," *Ann Intern Med* 1988; 108:258-265). Provide article titles and inclusive pages. Refer to the *List of Journals Indexed in Index Medicus* for abbreviations of journal names. List all authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and "et al." The following are examples of correct format. Refer to the *AMA Manual of Style* for other examples.

Journal Article

1. Halbreich U, Rojansky N, Palter S. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 1995;**57**:485-491.

Chapter in a Book

2. Byrne JLB. The role of oral contraceptives. In: Wilansky S., Willerson JT, editors. *Heart Disease in Women*. New York, NY: Churchill Livingstone, 2002:122-127.

Book

3. Rock JA, Jones HW III, ed. *TeLinde's Operative Gynecology*, Ninth Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Web Site

4. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. *JAMA*[serial online].1999;281:2091-2097. Available at: <http://jama.ama-assn.org/issues/v281n22/full/joc90096.html>. Accessed November 15, 1999.

5. The North American Menopause Society. Definitions and statistics. Available at: <http://www.menopause.org/aboutmeno/overview.htm>. Accessed February 15, 2005.

Tables: Tables should be in a separate file from the body of the paper. Tables should be in .doc files only. Tables should not be in excel files. Place explanatory information in footnote. For footnotes, use the following designations: ^{a, b, c, d, e, f}. Do not use numbers or symbols to designate footnotes.

Digital Figures:

Creating Digital Artwork

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
3. Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital art to [journal title]:

- Artwork should be saved as TIFF, EPS, or MS Office (DOC, PPT, XLS) files. High resolution PDF files are also acceptable.
- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If created in an MS Office program, send the native (DOC, PPT, XLS) file.
- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

Remember:

- Cite figures consecutively in your manuscript.
- Number figures in the figure legend in the order in which they are discussed.
- Upload figures consecutively to the Editorial Manager web site and enter figure numbers consecutively in the Description field when uploading the files.

Supplemental Digital Content (SDC): Authors may submit SDC via Editorial Manager to LWW journals that enhance their article's text to be considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. If an article with SDC is accepted, our production staff will create a URL with the SDC file. The URL will be placed in the call-out within the article. SDC files are not copy-edited by LWW staff, they will be presented digitally as submitted. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

SDC Call-outs

Supplemental Digital Content must be cited consecutively in the text of the submitted manuscript. Citations should include the type of material submitted (Audio, Figure, Table, etc.), be clearly labeled as "Supplemental Digital Content," include the sequential list number, and provide a description of the supplemental content. All descriptive text should be included in the call-out as it will not appear elsewhere in the article.

Example:

We performed many tests on the degrees of flexibility in the elbow (see Video, Supplemental Digital Content 1, which demonstrates elbow flexibility) and found our results inconclusive.

List of Supplemental Digital Content

A listing of Supplemental Digital Content must be submitted at the end of the manuscript file. Include the SDC number and file type of the Supplemental Digital Content. This text will be removed by our production staff and not be published.

Example:

Supplemental Digital Content 1.wmv

SDC File Requirements

All acceptable file types are permissible up to 10 MBs. For audio or video files greater than 10 MBs, authors should first query the journal office for approval. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

Page Charges. There is currently no submission fee for the journal *Menopause*.

Permissions. To reprint material that has appeared in or has been adapted from previously published works, the author(s) must obtain written permission from the copyright holder and/or author. Include full credit to the original source in the title or legend of the borrowed material. Photos depicting a recognizable individual must be accompanied by a signed release from that person, explicitly granting permission to publish the illustration. Permission documentation must be submitted with the manuscript or soon thereafter.

After Acceptance**Electronic page proofs and corrections**

Corresponding authors will receive electronic page proofs to check the copyedited and typeset article before publication. Portable document format (PDF) files of the typeset pages and support documents (eg, reprint order form) will be sent to the corresponding author via e-mail. Complete instructions will be provided with the e-mail for downloading and marking the electronic page proofs. Corresponding author must provide an email address. The proof/correction process is done electronically.

It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Authors who are not native English speakers are strongly encouraged to have their manuscript carefully edited by a native English-speaking colleague. Changes that have been made to conform to journal style will stand if they do not alter the authors' meaning. Only the most critical changes to the accuracy of the content will be made. Changes that are stylistic or are a reworking of previously accepted material will be disallowed. The publisher reserves the right to deny any changes that do not affect the accuracy of the content. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Electronic proofs must be checked carefully and corrections returned within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the cover letter accompanying the page proofs.

Copyright: Copyright on all accepted manuscripts will be held by The North American Menopause Society (NAMS). Current U.S. copyright law makes it necessary to obtain a signed statement from the primary author(s), expressly transferring copyright in the event that the manuscript is published in Menopause. Manuscripts will be considered received by the Editor-in-Chief only when accompanied by a copyright transfer form signed by all listed authors. Manuscripts published in Menopause become the property of the journal and may not be published elsewhere without written permission from both NAMS and Wolters Kluwer Health, Inc.

Open access

Authors of accepted peer-reviewed articles have the choice to pay a fee to allow perpetual unrestricted online access to their published article to readers globally, immediately upon publication. Authors may take advantage of the open access option at the point of acceptance to ensure that this choice has no influence on the peer review and acceptance process. These articles are subject to the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

The article processing charge (APC) is charged on acceptance of the article and should be paid within 30 days by the author, funding agency or institution. Payment must be processed for the article to be published open access. For a list of journals and pricing please visit our [Wolters Kluwer Open Health Journals page](#). Any additional standard publication charges, such as for color images, will also apply.

Authors retain copyright

Authors retain their copyright for all articles they opt to publish open access. Authors grant Wolters Kluwer an exclusive license to publish the article and the article is made available under the terms of a Creative Commons user license. Please visit our [Open Access Publication Process page](#) for more information.

Creative Commons license

Open access articles are freely available to read, download and share from the time of publication under the terms of the [Creative Commons License Attribution-NonCommercial No Derivative \(CC BY-NC-ND\) license](#). This license does not permit reuse for any commercial purposes nor does it cover the reuse or modification of individual elements of the work (such as figures, tables, etc.) in the creation of derivative works without specific permission.

Compliance with funder mandated open access policies

An author whose work is funded by an organization that mandates the use of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\) license](#) is able to meet that requirement through the available open access license for approved funders. Information about the approved funders can be found here: <http://www.wkopenhealth.com/inst-fund.php>

It is the responsibility of the author to inform the Editorial Office and/or Wolters Kluwer Health, Inc., that they have RCUK funding. Wolters Kluwer Health, Inc., will not be held responsible for retroactive deposits to PMC if the author has not completed the proper forms.

FAQ for open access

<http://www.wkopenhealth.com/openaccessfaq.php>

Reprints. Authors will receive an email notification with a link to the order form soon after their article publishes in the journal (<https://shop.lww.com/author-reprint>). Reprints are normally shipped 6 to 8 weeks after publication of the issue in which the item appears. Contact the Reprint Department, Lippincott Williams & Wilkins, 351 W. Camden Street, Baltimore, MD 21201; Fax: 410.558.6234; E-mail: authorreprints@wolterskluwer.com with any questions.

Publisher's Contact: Fax or e-mail corrected page proofs, reprint order form, and any other related materials to Sin Yi Yeung, Fax: 410-630-5753; E-mail: sinyi.yeung@wolterskluwer.com.

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)9 9600-1896 (VIVO); **Dra. Larissa Vaz Gonçalves** (62) 9 85113294; **Dr. Ruffo Freitas Júnior** (62) 3243-7244 ou **Dra. Karine Anusca Martins** (62)9 9605-5175, 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), avaliação da força de pressão manual pelo aparelho de dinamometria, teste de caminhada de 4 metros e aferição da pressão arterial sistêmica. Todas as medidas realizadas 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.

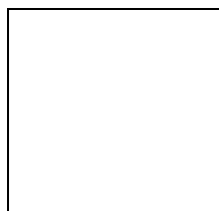
3- Sua participação é voluntária, tendo total liberdade de aceitar ou não participar da pesquisa, bem como desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo da continuidade do seu tratamento. Não haverá nenhum custo para a Sra. e não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua 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 contribuam 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/ n°. 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 B- Questionário de coleta de dados

NQUES _____

QUESTIONÁRIO

Número prontuário: _____	PRONT _____
Número da pessoa: _____	PESSOA _____
Data da entrevista: ____/____/____	DE ____/____/____
Horário do início da entrevista: _____ hs	HORAIN ____:____
Entrevistador: (1) Jordana (2) Larissa (3) JessikaS (4) Elisa (5) Priscylla (6) Marina (7) Michelly	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 (99) Ignorado	RACA ____
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	
3. Qual é a sua data de nascimento? ____/____/____	DN _____
4. Calcular a idade em anos completos e anotar (pode ser após a entrevista): ____ (anos completos)	IDADE ____
5. 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 _____ (99) Ignorado	ESTCIVIL ____
6. 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 ____
7. 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 ____
8. 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 série 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 ____
9. Total anos de estudo? ____ anos completos (00) Analfabeto (99) Ignorado	ANOESTUDO ____
10. No último mês, a senhora trabalhou ou recebeu algum dinheiro de pensão ou aposentadoria, por exemplo? (1) Não (2) Sim (99) Ignorado	MESRENDA ____
11. Qual é a renda mensal da sua família? Reais: _____ Calcular em salários mínimos (calcular depois) _____ 2014: 724 Reais/ 2015: 788 Reais/ 2016 880 reais 2017: 937,00 reais (88) Não se aplica (Pular par a questão 14) (99) Ignorado (Pular par a questão 14)	RENDAR _____ RENDASM ____

12. Quantas pessoas vivem dessa renda? Numero de pessoas _____. (88) Não se aplica (99) Ignorado	PESREND __ __
13. Renda per capita mensal. Calcular em reais (calcular após encerrar a entrevista) _____ (88) Não se aplica (99) Ignorado 13a. 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 __ __
14. De forma geral essa renda é (Ler as opções): (1) Variável (2) Fixa (3) Fixa e variável (8) Não se aplica (99) Ignorado	FORMAREND __
AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	
15. 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 (99) Ignorado	PERCEPESO __
16. A Sra. teve GANHO de peso nos últimos 6 meses? Ganhou peso (1) Sim (2) Não (pule p/ questão 17) (99) Ignorado (pule p/ questão 18)	GANHO __
17. Quanto de peso a Sra. GANHOU nos últimos 6 meses? _____, ____ kg (Pule para a questão 19) (88) Não se aplica (99) Ignorado	GANPESO __ __ __, __ __
18. 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 __
19. 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 __ __ __, __ __
20. 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	MOTPESEO __ __
21. Qual era o seu peso há 6 meses atrás? _____, ____ Kg (99) Ignorado	PESO6ME __ __ __, __ __
22. Vamos verificar seu peso atual? _____, ____ kg (999,99) Ignorado	PESOMED __ __ __, __ __
23. Vamos medir sua altura? __, __ m	ALTMED __, __
24. Calcular o Índice de massa Corporal __ __, __ __	IMC __ __, __ __
25. 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 (\geq 40 kg/m ²)	CLASIMC __
26. Classificação do IMC(kg/m²) atual quando a paciente for idosa (\geq 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 __
27. Vamos medir a sua circunferência da cintura? __ __ __, __ __ cm	CIRCINTU1 __ __ CIRCINTU2 __ __ CIRCINTU3 __ __
28. Classificação do risco de complicações metabólicas associadas com a obesidade: (1) >80 Risco aumentado (2) \leq 80 Risco normal	CLASCIN __
As questões abaixo devem ser preenchidas com os resultados do exame DXA.	
29. Peso corporal obtido pelo DXA: _____, ____ kg	PESODXA __ __ __, __
30. Peso da massa magra (quilograma): _____, ____ kg	MMAGRA __ __ __, __ __
31. Porcentagem de massa magra (%): __ __, __ __ %	PORMMAGRA __ __, __ __
32. Peso da massa gorda (quilograma): _____, ____ kg	MGORDA __ __ __, __ __
33. Porcentagem de massa gorda (%): __ __, __ __ %	PORMGORDA __ __, __ __
34. Porcentagem de massa gorda na região androide __ __, __ __ %	ANDMGORDA __ __, __ __

35. Kg de massa gorda na região androide __, __ __ __ __ kg				KGAND __, __ __ __
36. Porcentagem de massa gorda na região ginoide __ __, __ __ %				GINMGORDA __ __
37. Kg de massa gorda na região ginoide __ __, __ __ __ __ kg				KGGIN __, __ __ __
38. Razão Gordura androide/ginoide __, __ __				RAZAOAND/GIN __
39 Índice Muscular Esquelético Relativo __ __ __ __, __ __ __ kg/m ²				IMER __ __ __, __ __
	DMO g/cm ²	T-escore	Z-escore	
40. Coluna -				
41. Fêmur total esquerdo				
42. Fêmur total direito				
43. Colo fêmur esquerdo				
44. Colo fêmur direito				
FORÇA DO APERTO DE MÃO				
ATENÇÃO: Incentivar verbalmente a paciente a apertar o mais forte possível!!				
45. Mão dominante _____ Mão direita: 1ª tentativa _____ 2ª tentativa _____ 3ª tentativa _____ Mão esquerda: 1ª tentativa _____ 2ª tentativa _____ 3ª tentativa _____				
TESTE DE CAMINHADA				
ATENÇÃO: Você deve anotar o tempo gasto (em segundos) para ida e posteriormente para volta. Realizar a média e contabilizar em metros/segundos.				
46a. IDA __, __ __ segundos (99) NÃO REALIZOU				IDAseg __, __ __
46b. VOLTA __, __ __ segundos (99) NÃO REALIZOU				VOLTseg __, __ __
46c. Media caminhada (IDA+VOLTA/2) __, __ __ __ __ segundos				
46d. Metros/segundo __, __ __ __ m/s				
SITUAÇÃO DE SAÚDE				
47. Na sua família há algum caso de câncer de mama em parente de primeiro grau? (Mãe, irmã e/ou filha) (1) Sim (2) Não (99) Ignorado				HFCAMAMA __
48. 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 __
49. 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 __ __
50. Hoje a senhora menstrua? (1) Não (2) Sim. Pré-menopausa.				HJMESTRU __
51. Tem mais de 1 ano que a senhora parou de menstruar? (1) PÓS-MENOPAUSA (≥ 1ano sem menstruar) (2) PRÉ-MENOPAUSA (Ainda menstrua ou <1ano sem menstruar) (Pular para a questão 54)				MENOPAUSA __
52. A senhora lembra-se com quantos anos parou de menstruar? __ __ em anos completos				IDADEMENOP __ __
53. PERGUNTAR APENAS PARA AQUELAS QUE NÃO MENSTRUAM MAIS E ANOTAR DE ACORDO COM A RESPOSTA E O NOME DA CIRURGIA OU MEDICAMENTO A Sra. Parou de menstruar naturalmente ou fez alguma cirurgia ou utilizou algum medicamento com recomendação médica? (1) Histerectomia (2) Ooforectomia (3) Outros _____ (99) Ignorado				MOTMENO _____
54. A Sra. engravidou alguma vez? (1) Não (Pule para questão 60) (2) Sim (99) Ignorado (pular para pergunta 60)				ENGRAV __
55. Quantas vezes a Sra. engravidou? __ __ vezes (88) Não se aplica (99) Ignorado				NGRAVID __ __
56. Quantos filhos a senhora teve? (Perguntar apenas para as que já engravidaram alguma vez. Deixar claro que são os filhos geridos pela entrevistada)				FILHOS __ __
Filhos __ __. Codificar como 00 para as que nunca engravidaram				
57. 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 __ __

58. A senhora amamentou, ao seio, alguma vez? (1) Não (2) Sim	AMAMEN__
59. Quanto tempo durou a amamentação? _____ meses (88) Não se aplica (99) Ignorado	TAMAMENT ____
60. A senhora usa ou já usou de anticoncepcional oral ou injetável? (1) Sim (2) Não (pular para 42) (99) Ignorado (pular para 63)	USOACO__
61. Se sim, por quanto tempo a senhora usou anticoncepcional oral ou injetável? _____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado	TUSACO__
62. Nos últimos 12 meses (contar antes a data da entrevista) a senhora tomou por quanto tempo seguido? _____ meses (88) Não se aplica (99) Ignorado	TMESESACO__
63. A senhora realiza ou já realizou terapia de reposição hormonal? (1) Sim (2) Não (pular para 41) (9) Ignorado (pular para 66)	USOTRH__
64. Quanto tempo a senhora realizou terapia de reposição hormonal? _____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado	TUSOTH ____
65. 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__ __
TABAGISMO	
66. A Sra. fuma ou já fumou cigarro/cachimbo/charuto? (1) Não e nunca fumou (pular para a questão 71) (2) Sim, é fumante (3) Sim, ex-fumante	FUMA__
67. Se sim, quantos cigarros/cachimbos ou charutos por dia? _____ (88) Não aplica (99) Ignorado	NCIGARR__
68. Na última semana quantos dias a Sra. fumou? Dias da semana ____ (88) Não aplica (99) Ignorado	DIASCIGARR__
69. Com que idade a Sra. começou a fumar? _____ anos (88) Não aplica (99) Ignorado	IDADFUMA__
70. Há quanto tempo parou de fumar? _____ dias _____ meses _____ anos (88) Não se aplica (99) Ignorado	PAROUFDIA ____ PAROUFMES ____ PAROUFANO ____
BEBIDA ALCOOLICA	
71. A senhora consome algum tipo de bebida alcóolica? (1) Sim (2) Não (99) Ignorado (Pular para a questão 74)	
72. Com que frequência a senhora consome qualquer tipo de bebida alcóolica? (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 que nunca beberam (99) Ignorado	BEBALC__
73. Nos dias que você consome bebida alcóolica, 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) _____ (88,88) Não se aplica	GETANOL ____ ____
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. "	
ATENÇÃO REFORÇAR QUE É O TEMPO GASTO POR DIA E NÃO O TOTAL POR SEMANA	

<p>74a. A Sra. faz caminhada, por pelo menos 10 minutos seguidos, no trabalho, por lazer, por esporte, como forma de exercício? Como parte das suas atividades dentro de casa ou no quintal? (1) Não (Pule para a questão 75) (2) Sim (99) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)</p>	CAMINHA__
<p>74b. 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? () numero de dias (de 1 a 7) (8) Não se aplica (Não realiza caminhada) Pular para 75 (99) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)</p>	DIASCAMINHAD __
<p>74c. 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)</p>	MICAMINHAD __ __ —
<p>74d. MET/min/sem: _____</p>	MET _____
<p>“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. ”</p>	
<p>75a. (*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 76) (2) Sim (99) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)</p>	AFMODERADA __
<p>75b. Em quantos dias, de uma semana comum, a senhora, faz essas atividades moderadas, por pelo menos 10 minutos seguidos? () numero de dias (de 1 a 7) (8) Não se Aplica (Pular para 76) (9) Ignorado (Pular para 76)</p>	DIASMODERADA__
<p>75c. 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</p>	MIMODERADA__ __ —
<p>75d. MET/min/sem: _____</p>	MET _____
<p>76a. (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... (1) Não (Pule para a questão 77) (2) Sim (99) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)</p>	AFVIGOROSA__
<p>76b. Em quantos dias, de uma semana comum, a senhora, faz essas atividades vigorosas, por pelo menos 10 minutos seguidos? () numero de dias (de 1 a 7) (8) Não se Aplica (Não Realiza-Pulo) (99) Ignorado (Não sabe/recusou-se a responder)</p>	DIASVIGOROSA__

76c. 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? _____ tempo total em minutos/dia (888) Não se aplica	MIMVIGOROSA__ __ __
76d. MET/min/sem: _____	MET _____
SUPLEMENTAÇÃO, FRATURA, MEDICAÇÃO	
77a. A Sra. toma ou já tomou algum suplemento de cálcio? (1) Não (2) Sim (88) Não se aplica (99) Ignorado	SUPLECA _____
77b. A Sra. lembra a data (mês) que parou de tomar? Contabilizar se foram seis meses antes da coleta de dados. (1) Não (2) Sim, mês _____ (88) Não se aplica (99) Ignorado	TEMPO _____
77b. Se ainda toma: Com qual frequência? (1) Diário (2) semanal (3) mensal (88) Não se aplica (99) Ignorado	FREQCA _____
78a. E de Vitamina D, A Sra. toma ou já tomou? (1) Não (2) Sim (88) Não se aplica (99) Ignorado	SUPLEVITD _____
78b. A Sra. lembra a data (mês) que parou de tomar? Contabilizar se foram seis meses antes da coleta de dados. (1) Não (2) Sim, mês _____ (88) Não se aplica (99) Ignorado	TEMPO _____
78c. Se ainda toma: Com qual frequência? (1) Diário (2) semanal (3) mensal (88) Não se aplica (99) Ignorado Se a paciente lembrar, anotar _____ capsulas/dia	FREQVITD _____
79. A Sra. teve alguma queda nos últimos 12 meses? (1) Sim (2) não (88) Não se aplica (99) Ignorado	QUEDA _____
80. Teve alguma fratura óssea depois dos 50 anos? Exemplos: queda da cadeira, cama, escada, da própria altura, outros. <i>Sem ser grandes traumas como acidente de moto, carro.</i> (1) uma (2) duas (3) três ou mais (88) não se aplica, quando não teve quedas (99) ignorado	FRAT50A _____
81. Se sim, qual membro: (1) braço (2) coluna (3) fêmur (4) Outros: _____ (88) Não se aplica, quando não teve fraturas (99) Ignorado	MEMBRO _____
82. Nos últimos três meses até o dia de hoje, a Sra. toma algum glicocorticoide, anticonvulsivante, anticoagulantes ou bifosfonato? (1) Sim (2) Não (88) Não se aplica (99) Ignorado	GLICOCOR _____
<i>Horário do término da entrevista:</i> _____ hs	HORAFIM ____:____

APÊNDICE C

Artigo 3 – Aborda perifericamente o tema dessa dissertação

Título: Alteration of Bone Mineral Density in Breast Cancer Female Survivos on
Chemotherapy Treatment: an integrative review

Autores: Larissa Vaz Gonçalves, Sara Socorro Farias, Jordana Carolina Godinho
Mota, Karine Anusca Martins, Ruffo de Freitas-Júnior

Aceito para publicação na “Revista Brasileira de Mastologia”

ISSN: 0104-8058

Qualis Medicina II: B5

ALTERATION OF BONE MINERAL DENSITY IN BREAST CANCER FEMALE SURVIVORS ON CHEMOTHERAPY TREATMENT: AN INTEGRATIVE REVIEW

Alteração da densidade mineral óssea em mulheres sobreviventes de câncer de mama tratadas com quimioterapia: revisão integrativa da literatura

Larissa Vaz Gonçalves^{1,3*}, Sara Socorro Faria³, Jordana Carolina Marques Godinho Mota^{1,3}, Karine Anusca Martins^{2,3}, Ruffo Freitas-Junior^{1,3}

ABSTRACT

Introduction: Chemotherapy for treatment of patients with breast cancer has increased the survival of this population. However, it can significantly reduce bone mineral density (BMD). **Objective:** To verify bone mineral density modifications in women with breast cancer undergoing chemotherapy, as well as their clinical characteristics and risk factors. **Methods:** Integrative review of papers published from 2006 to 2016, carried out through specific terms in PubMed and SciELO databases. **Results:** In that period, 898 papers were identified (897 in PubMed and 1 in SciELO). Among the six papers recovered, there was a considerable reduction in lumbar spine and femoral bone mass. For women submitted to chemotherapy, the main regimens associated with the reduction were doxorubicin and cyclophosphamide (AC), cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF) and cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (FEC). In addition, there was greater BMD reduction among women aged more than 50 years, Caucasian and who presented early ovarian failure induced by chemotherapy. **Conclusion:** The use of chemotherapy for breast cancer may lead to bone mass loss, especially when AC, CMF and FEC are used in women aged more than 50 years and among those with early menopause due to this treatment.

DESCRIPTORS: Breast neoplasms; Bone mineral density; Chemotherapy

RESUMO

Introdução: O uso de quimioterápicos para o tratamento de pacientes com câncer de mama tem aumentado a sobrevida dessa população. Entretanto, pode reduzir significativamente a densidade mineral óssea (DMO). **Objetivo:** Verificar a alteração da densidade mineral óssea em mulheres com câncer de mama submetidas a quimioterapia, assim como as características clínicas e os fatores de risco. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura de artigos publicados no período de 2006 a 2016, realizada por meio de termos específicos nos bancos de dados da PubMed e da SciELO. **Resultados:** No período selecionado, foram identificados 898 artigos (897 na base PubMed e 1 na SciELO). Entre os seis artigos recuperados para leitura na íntegra, observou-se redução considerável na massa óssea na coluna lombar e no fêmur. Os principais tipos associados à redução foram os regimes doxorubicina e ciclofosfamida (AC), ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) e ciclofosfamida, epirrubicina e 5-fluorouracil (FEC). Além disso, houve maior redução da DMO entre as mulheres com idade acima de 50 anos, caucasianas e que apresentaram falência ovariana precoce induzida pela quimioterapia. **Conclusão:** O uso de quimioterápicos para tratamento do câncer de mama pode acarretar perda de massa óssea, principalmente quando se utilizam os regimes AC, CMF e FEC em mulheres com idade acima de 50 anos e entre aquelas que apresentam menopausa precoce decorrente desse tratamento.

DESCRITORES: Neoplasias da mama; Densidade mineral óssea; Quimioterapia

Study carried out at the Advanced Center for Breast Diagnosis (CORA), Hospital das Clínicas (HC)/Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brazil.

¹Graduation Program in Health Sciences, School of Medicine of UFG – Goiânia (GO), Brazil.

²Graduation Program in Nutrition and Health, School of Nutrition, UFG – Goiânia (GO), Brazil.

³Program of Mastology, CORA, HC/UFG – Goiânia (GO), Brazil.

*Correspondence address: larivazg@hotmail.com

Conflict of interests: nothing to declare.

Received on: 01/17/2017. Accepted on: 06/01/2017

INTRODUCTION

Breast cancer is an important neoplasm that affects women all over the world. Chemotherapy (CT) is still one of the main types of treatment recommended to most of the women with a located disease, thus providing a recurrence reduction of around 30% and an increase of patients' survival¹. However, this systemic treatment may include several side effects, such as modification of body composition with increase of total and abdominal body fat and loss of muscle mass; decrease of bone mineral density (BMD), which can result or intensify a preexisting condition of osteopenia and osteoporosis; and induction of premature ovarian failure (POF) in the pre-menopause period, among other comorbidities¹⁻³.

Regarding BMD damage, osteoporosis is characterized by the loss and deterioration of bone mass associated with the reduction of serum estrogen concentration with later deterioration of its microarchitecture and predisposal to risk of falls, injuries and fractures⁴, with higher prevalence in Caucasian women⁵.

Estrogen failure after menopause leads to misbalance of bone reabsorption and formation, and the increase of bone reabsorption exceeds that of formation⁶. This misbalance contributes to loss of bone quality, which increases the incidence of osteoporosis⁷.

The decrease of estrogen endogenous production throughout the menopause transition has been associated with loss of BMD and skeleton muscle mass. In addition, aging per se promotes body composition modifications that result in a pattern of central fat accumulation or android distribution⁸.

It is possible that CT causes damage to the female gonads, and the extent and/or evolution of this damage depends on the drug, prescribed dose, treatment period, and patient's age. Around 70% of the women develop POF associated with BMD decrease in the femoral shaft and lumbar spine⁹. Women whose menstrual cycle is not affected do not present significant bone loss; however, these cases are rare⁹. Postmenopausal women, on the other hand, have the protective role of body mass in the skeleton, especially regarding the risk of fractures and loss of bone mass during and immediately after menopause¹⁰.

In recognizing the risk of CT treatment to bone health and its consequences to the quality of life of these patients, the aim of this study was to verify the BMD modification of breast cancer

women who underwent CT, as well as the clinical characteristics and risk factors for low BMD.

METHODS

This is an integrative literature review of retrospective or prospective studies and clinical trials published in the last 10 years. The collection was carried out in September 2016, using primary and secondary search strategies in PubMed and SciELO computed databases.

The limits used for the bibliographic research were articles published between 2006 and 2016 in English and Portuguese, regarding humans and female sex.

The indexation terms for study collection were: breast cancer [Mesh], bone mineral density [Mesh] and chemotherapy [Mesh], which were used in combination and were based on Boolean operators.

The articles were evaluated following the inclusion and exclusion criteria illustrated in Chart 1.

Then, the texts were read in full and analyzed following the script that considered characteristics of the study (research type and outline, year and place of conduction, follow-up period, evaluation methods), participants (number of participants, inclusion criteria, age range, and anthropometric data), and the main clinical outcomes (Figure 1).

RESULTS

Eight hundred and ninety eight papers were identified (897 in PubMed base and 1 in SciELO base). After careful reading, six studies met all the inclusion criteria (Chart 1). The chosen papers were included in Table 1 in order to better describe and compare the different results obtained by the authors. Other documents were also mentioned throughout this review as the theoretical basis and discussion of the theme. Studies that showed BMD modification based on the CT regimen are found in Table 2.

The present review gathered data of 468 women with breast cancer at stages I-III that had been previously chosen in five different countries: Germany¹¹, Turkey¹², China¹³, England¹⁴, and the United States^{15,16}. The follow-up duration in all studies comprised at least 12 months.

Chart 1. Inclusion and exclusion criteria for the literature review.

Inclusion criteria	Prospective, retrospective studies published in PubMed and SciELO databases between 2006 and 2016. English and Portuguese languages. Female breast cancer survivors treated with chemotherapy, aged ≥ 18 years in pre and postmenopausal periods. To analyze anthropometric data (weight, height) and measure densitometry (BMD) after CT treatment.
Exclusion criteria	Drug interventions (use of corticosteroids, vitamin supplements, biphosphates). Presence of diabetic intervention and physical exercises. Women who had been previously treated for other kind of cancer and/or metastatic women. Experiments with animals, in men and <i>in vitro</i> . Case reports, opinions, reviews, abstracts, editorials.

BMD: bone mineral density; CT: chemotherapy.

Demographic and physical characteristics were obtained from structured interviews. Anatomopathological data were collected through the review of medical records. Some studies used evaluation of bone function serum markers, such as:

- osteoprotegerin (OPG), procollagen type 1 amino-terminal propeptide (PINP), collagen type 1 c-terminal telopeptides (CTX); and
- Bone alkaline phosphatase (BAF).

All the studies analyzed the BMD before and after CT through the Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA), which is the gold standard for such purpose.

All studies with a control group presented samples divided into age, menopause status (as well as period of menopause), number of children, and body mass index (BMI).

Only two studies did not specify the kind of CT used^{15,16}. The other papers found a significant reduction of the BMD in the lumbar spine, femoral shaft, and hip after the use of six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide (AC)¹¹ and cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil (FEC), with the onset of osteoporosis in patients aged more than 50 years¹². It is worth noting that the studies were carried out in European countries, in the United States and in China, with high prevalence of Caucasian and postmenopausal women¹¹⁻¹⁶.

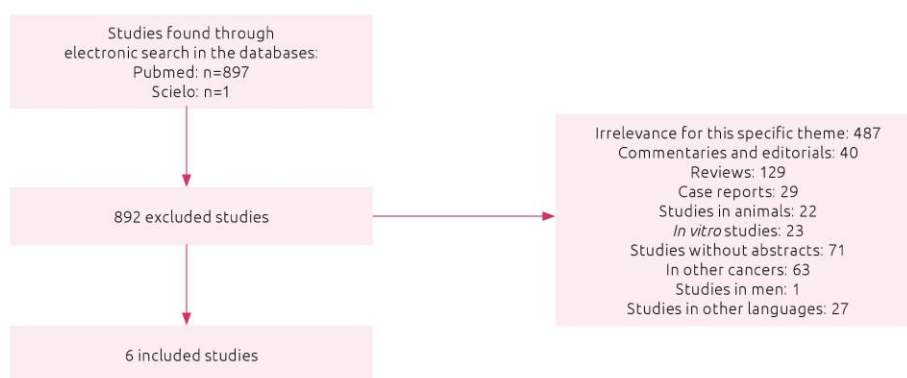


Figure 1. Flowchart of the study selection process, 2016.

Table 1. Selected articles.

Author, year, place	Population (n)	Study period	Study type	Mean age	Cancer staging
Hadji et al., 2009; Germany ¹¹	53 cases	12 months	Case-control	Cases 37.0 years old	I–III
	53 controls			Controls 38 years old	
Turan et al., 2009; Turkey ¹²	26 cases	24 months	Case-control	Cases 49.0 years old	I–2
	21 controls			Controls 53.5 years old	II–19 III–5
Loo et al. 2010; China ¹³	120 cases	2001–2008	Case-control	66.9 years-old	I–11%
	118 controls				II–66%
					III–33%
Cameron et al., 2010; England ¹⁴	41	2001–2003	Cohort	41.0 years-old	NR
Oostra et al., 2015; USA ¹⁵	40	12 months	Cohort	42.0 years-old	I–II
Tabatabai et al., 2016; USA ¹⁶	188	2006–2010	Randomized and controlled	45.9 years-old	NR

NR: non-reported.

Table 2. Modifications of the bone mineral density according to the chemotherapy regimen.

Author, year, place	CT regimen	BMD g/cm ²	Δ	p-value	BMI kg/m ²	Methods – interventions	Main outcomes		
Hadji et al., 2009; Germany ¹¹	AC	NR	NR	<.0010	Control±25.0	Serum dosage: bone turnover markers; BMD through the DXA: lumbar spine, femoral shaft, and hip	Levels of bone markers increased as the BMD decreased		
					Cases±25.0		In the case group, osteopenia increased from 23.5 to 39.2% after 12 months of CT		
Turan et al., 2009; Turkey ¹²	FEC	Mean of lumbar spine cases: 0.9380	NR	=0.010	Cases ±28.1 Controls ±28.5	BMD through DXA: lumbar spine, femoral shaft, trochanter and Ward's triangle	The spine BMD was lower in the case group (p=0.01);		
		Mean of lumbar spine controls: 1.0660					The OP was higher in patients <50 years old during the CT		
Loo et al., 2010; China ¹³	CMF	Means of cases: mandible:	0.290	<0.050	NR	Serum dosage: hormones (estradiol, progesterone, luteinizing hormone, FSH), minerals (calcium, phosphate and magnesium) and bone turnover markers; BMD through the DXA: mandible and left hip	Menopause was marked by estrogen failure, which was more seen in the first 5 years in the G1 Patients receiving CT had a decrease of the mandible BMD in the left hip		
		before CT: 1.11							
		After 48 months of CT: 0.87							
		After 60 months of CT: 0.82							
		Mean of controls: mandible						0.170	
		before CT: 1.28							
		After 48 months of CT: 1.15							
		After 60 months of CT: 1.11							
		Mean of cases: left hip							0.271
		before CT: 0.8080							
		After 48 months of CT: 0.5912							
		After 60 months of CT: 0.5370							
Mean of controls: left hip	0.172								
before CT: 0.8510									
After 48 months of CT: 0.7134									
After 60 months of CT: 0.6790									
Cameron et al., 2010; England ¹⁴		3 CMF	Lumbar spine	0.050	<0.001	NR	Serum dosage: estrogen and FSH – bone turnover markers; BMD through the DXA: lumbar spine and hip	Decrease of BMD in the lumbar spine and hip in 6 and 12 months after CT (p<0.001); Increase of serum markers of bone turnover after 1 year of CT No significant relation between the levels of FSH and BMD	
			before CT: 1.05						
			After 6 months of CT: 1.01						
		27 AC	After 12 months of CT: 1.00						
			Total hip						
		11 AT	before CT: 0.95						
After 6 months of CT: 0.91									
After 12 months of CT: 0.90									

Continue...

Tabela 2. Continuation.

Author, year, place	CT regimen	BMD g/cm ²	Δ	p-value	BMI kg/m ²	Methods – interventions	Main outcomes
Oostra et al., 2015; USA ⁵	NR	NR	NR	NR	23	Serum dosage: FSH, ionized Ca ⁺ , osteocalcin and osteoprotegerin BMD through DXA: lumbar spine and femur	Multivariate statistical analysis with ovarian failure induced by CT decreased the BMD of the lumbar spine and femur, 6 and 12 m. Osteoprotegerin decreased after 6 m (without significance after 12 m). Osteocalcin increased after 6 and 12 m
Tabatabai et al., 2016; USA ⁶	NR	NR	NR	NR	26.1±6.4	Serum dosage: FSH; DXA: hip, lumbar spine and femur	Bone loss in the femoral shaft and lumbar spine; Less than 20% of the women continued menstruating after CT Amenorrhea was associated with decrease of the BMD, both in the femoral shaft and in the spine

CT: chemotherapy; BMD: bone mineral density; BMI: body mass index; AC: doxorubicin and cyclophosphamide; NR: non-reported; DXA: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry; FEC: cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil; OP: osteoporosis; POF: premature ovarian failure; CMF: cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil; FSH: follicle-stimulating hormone; G1: case group (breast cancer patients); AT: anthracyclines and taxanes.

An investigation carried out in England evaluated the impact of CT in the BMD of three groups of postmenopausal women that used cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF), followed by doxorubicin (A-CMF) or FEC, followed by docetaxel (FEC-T). There was no significant reduction of the lumbar spine and hip BMD regardless of age, BMI, estradiol levels, and CT regimen. When the group of women presenting with amenorrhea was compared with those that did not develop it, the authors found a significant decrease of the BMD in the first group ($p < 0.001$)¹⁴.

A study assessed the quality of life of 26 Turkish women with breast cancer who underwent six cycles of CT (CMF). The authors used the SF-36 questionnaire as an instrument. Postmenopausal women showed worse quality of life compared with the control group due to the higher physical limitation in daily activities. There were no alterations in the mental domain; however, the pain score had mean of 70.8 (±32.7), considering the patients presented osteoporosis and osteopenia¹².

DISCUSSION

CT seems to induce the reduction of BMD in the lumbar spine and femoral shaft segments, the decrease of femoral cortical porosity,

and the decrease of femoral bone endurance, thus increasing the risk of fractures¹⁴. In studies reporting chemotherapeutic agents, the most vulnerable groups were those receiving treatments with AC, CMF and FEC, women aged more than 50 years and who developed POF¹¹⁻¹⁴. Furthermore, these chemotherapeutic agents are myotoxic to musculoskeletal, which leads to dose-dependent myofibrillar loss.

This alteration is possibly associated with the action of alkylates originated from the CT that cause gonadal toxicity, which is commonly associated with the POF. The alterations seen in the bone mass, according to different studies, are influenced by the patient's age, type, dose of chemotherapeutic agent, and treatment period. These factors are found interconnected; therefore, they influence concomitantly the loss of bone mass¹⁷. The loss of cortical bone mass is related to estrogen failure, which contributes to age-related bone loss¹⁸.

There is a relation between chemotherapy treatment, POF in pre-menopause, weight gain and bone mass loss due to the reduction of estrogens¹¹. This effect seems to have a direct correlation with the chemotherapeutic agent dose, in addition to damaging vascularization and ovarian stroma, which, regardless of the loss of oocytes and cells of

granulosa, are related to the gonadotoxic effect of CT. The authors pointed out that ovarian aging after CT seems to develop due to a series of factors, such as apoptosis, alterations in the DNA of oocytes and in the granulosa cells, as well as vascular changes¹¹.

Women with osteoporosis diagnosed before the diagnosis of breast cancer, who underwent CT treatment, present an expressive risk of intensifying bone loss due to the toxic action of CT, regardless of their menopausal status. Furthermore, the risk is even higher among pre-menopausal women due to POF⁹. On the other hand, a reduction in breast cancer incidence in women with POF is known, when compared with those in the menopause at a habitual age (OR=0.59; 95%CI 0.38–0.91)¹⁹.

A cohort study with North-American patients in the premenopausal period aged around 45.9 years aimed to assess the relationship between the level of follicle-stimulating hormone (FSH) in the baseline and the BMD modification after CT treatment. After the regression analysis adjusted by age, ethnicity, physical activity practice, initial BMD and quantity of C-reactive protein, the authors found that the lowest levels of FSH were associated with bone loss in the lumbar and femoral shaft segments after 12 months of follow-up ($p < 0.001$). Amenorrhea was also associated with decreasing BMD in both evaluated sites¹⁶, which does not occur in breast cancer patients whose neoplasm cells present positive estrogen receptors, and the absence of menstrual flow – if early diagnosed – may determine better prognosis²⁰.

A cohort research carried out with 40 American women in the premenopausal period aiming at evaluating the relation between OPG and bone loss in women with CT-induced POF found a reduction of the BMD in the lumbar spine and femoral shaft when they were evaluated 6 and 12 months after the beginning of the systemic treatment ($p < 0.001$). The authors found a suppression of the ovarian function in both assessed periods, whereas the OPG was significantly high only in the first six months. The authors pointed out that such increase would be a compensatory attempt of the organism to stop the quick bone loss during the treatment, considering that the OPG has an inhibitory activity on the osteoclasts¹⁵.

In addition, women with cancer and hypergonadotropic amenorrhea show a significant reduction of the bone mineral mass in the lumbar spine compared with the hypogonadotropic women; therefore, the negative correlation between the levels of FSH and BMD in this anatomical site calls our attention, which signals the follicle reserve depletion. This may also be explained by the fact that the lumbar spine has a larger surface and is more metabolically active; thus, it is more prone to mineral balance modifications¹⁵.

The estrogen level required to maintain a relative regular bone remodeling in postmenopausal women is lower

than that required to stimulate the classical target tissues, such as those of breast and uterus. Furthermore, the risk of fractures is inversely related to the levels of estrogen in the postmenopausal period, and one fourth of the estrogen dose, which would stimulate uterus and breast, would be sufficient to decrease bone reabsorption and increase bone mass in elderly women²¹.

The BMI effects on fractures at a certain level of the BMD remain controversial due to the different effects on several fracture locations. In a cross-sectional study including 48 women with mammary neoplasms, a high percentage of body fat was verified in all the patients in the android area obtained through the DXA²². After analyzing the association between the risk of fractures and the BMI in healthy women aged around 63 years, a recent meta-analysis showed that the hazard ratio (HR) for osteoporotic fractures was 0.87 (0.85–0.90), when a BMI of 25 kg/m² was under analysis. However, when it was adjusted for the BMD, the same analysis showed an increase of the HR for osteoporotic fractures (HR=1.16; 95%CI 1.09–1.23). This investigation included prospective studies conducted in more than 25 countries. Obesity (BMI \geq 30 kg/m²) was present in 22% of these subjects, and there were 30,280 osteoporotic fractures in the follow-up period. The authors concluded that the association between BMI and fractures is complex, different between the skeletal sites and modified due to the interaction between the BMI and the BMD²³.

The studies developed to assess the relationship between BMD and CT in breast cancer both agree to attribute the worst clinical outcome to CT. However, based on the populations and designs of different studies, most of these papers are observational and sometimes have conflicting results.

In association with the development of bisphosphonate, of the estrogen receptor selective modulators and vitamin D supplementation, the early identification of the high risk presented by the breast cancer population of having osteoporotic fractures is considered an effective strategy to reduce this condition. Hence, substantial efforts have been made to identify clinical risk factors, in addition to the BMD, and to integrate them to risk assessment tools or to predicting models, such as the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) and the Garvan Fracture Risk Calculator. In addition, vitamin D has been used in cancer patients due to its effect on the prevention of growth of tumor cells possibly reducing tumor metastases²⁴. New studies establishing such relation should be carried out, especially regarding bone metastasis.

Besides the aspects directly related with the decrease of BMD and health risks, this alteration can directly affect the patients' perception of their quality of life. We also found, among breast cancer women treated with CT, that those presenting a reduction of the BMD had a worse evaluation of quality of life, especially in the physical functionality aspect¹².

Therefore, in the light of current knowledge on mammary neoplasm follow-up protocol, the following should be included: incentive to food reeducation and physical exercises, to proper vitamin supplementation, to bone mass monitoring, and to customized multidisciplinary service in order to promote early therapeutic intervention and improve the quality and survival of these patients in the pre and post-menopausal periods.

CONCLUSION

We found that CT might have different influences on the BMD of breast cancer patients, with significant reductions in the lumbar spine and femoral shaft, which can lead to the increase of fracture risk and worse quality of life perception. In addition, the main regimens associated with decrease of BMD were AC, CMF and FEC, especially in women aged more than 50 years and with POF.

REFERENCES

- Silva BB, Fernandes RC, Martins KA, Machado MG. Influência da quimioterapia no peso corporal de mulheres com câncer de mama. *Ciênc Saúde*. 2010 Dec;21(3):245-52.
- Georges SO, Braga CC, Martins KA. Variação ponderal e quimioterapia em mulheres com câncer de mama atendidas em serviço público. *Mundo Saúde*. 2014;38(3):260-8.
- Chang CH, Chen SJ, Liu CY. Fracture Risk and Adjuvant Therapies in Young Breast Cancer Patients: A Population-Based Study. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0130725.
- Pan K, Chlebowski RT, Simon MS, Ray RM, Livaudais-Toman J, Sullivan SD, et al. Medication use trajectories of postmenopausal breast cancer survivors and matched cancer-free controls. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Apr;156(3):567-76.
- Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Brandi ML, et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int*. 2016.
- Feng X, McDonald JM. Disorders of bone remodeling. *Annu Rev Pathol*. 2011 Feb;6:121-45.
- Klein-Nulend J, Bacabac RG. Bone adaptation and regeneration – New developments. *Int J Mod Phys Conf Ser*. 2012;17:34-43.
- Zhu K, Hunter M, James A, Lim EM, Walsh JP. Associations between body mass index, lean and fat body mass and bone mineral density in middle-aged Australians: The Busselton Healthy Ageing Study. *Bone*. 2015;74:146-52.
- Conde DM, Costa-Paiva L, Martinez EZ, Pinto-Neto AM. Bone mineral density in postmenopausal women with and without breast cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58(6):673-8.
- Islam M. Postmenopausal osteoporosis in obese women. *J Biom Pharmacol Res*. 2014;3(6).
- Hadji P, Ziller M, Maskow C, Albert U, Kalder M. The influence of chemotherapy on bone mineral density, quantitative ultrasonometry and bone turn over in pre-menopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2009;45(18):3205-12.
- Turan Y, Kocaaga Z, Karakoyun-Celik O, Gurgan A, Duransoy A. Osteoporosis in women with breast cancer and its effect on quality of life: a pilot study. *J BUON*. 2009;14(2):239-43.
- Loo WTY, Jin LJ, Cheung MNB, Chow LWC, Wang M. Combination of radiological and biochemical methods to assess bone mineral density of mandible in fullyedentulous patients after chemotherapy: a 5-year prospective study. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(Suppl. 1):S109-15.
- Cameron DA, Douglas S, Brown JE, Anderson RA. Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):805-14.
- Oostra DR, Lusterberg MB, Reinbolt RE, Pan X, Wesolowski R, Shaoiro CL. Association of osteoprotegerin and bone loss after adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;402:51-6.
- Tabatabai LS, Bloom J, Stewart S, Sellmeyer DE. FSH Levels Predict Bone Loss in Premenopausal Women Treated for Breast Cancer More Than One Year Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1257-62.
- Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Womens Health (LondEngl)*. 2015;11(2):169-82.
- Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):441-51.
- Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, et al. Impact of Premature Ovarian Failure on Mortality and Morbidity among Chinese Women. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e89597.
- Sheri A, Dowsett M. Predicting response to cytotoxic drugs—the endocrine part of the story. *Breast*. 2011 Oct;20(Suppl. 3):S28-30.
- Fabian CJ, Kimler BF, Zalles CM, Phillips TA, Metheny T, Petroff BK, et al. Clinical Trial of Acolbifene in Premenopausal Women at High Risk for Breast Cancer. *Cancer Prev Res (Philadelphia, Pa)*. 2015;8(12):1146-55.
- Godinho Mota JCM, Martins KA, Mota JF, Freitas-Junior R. Excesso de peso e de gordura androide em mulheres goianas recém-diagnosticadas com câncer de mama. *RBM*. 2016;26(2):50-5.
- Johansson H, Kanis J, Oden A, McCloskey E, Chapurlat R, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Mineral Res*. 2014;29(1):223-33.
- Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer*. 2016;7(3):232-40.