

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

**PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DA DIETA E DO TECIDO
ADIPOSO MAMÁRIO E O RISCO DE
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA: UM
ESTUDO CASO-CONTROLE**

Maria Carolina Santos Mendes

Magister Scientiae

VIÇOSA

MINAS GERAIS – BRASIL

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

**PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DA DIETA E DO TECIDO
ADIPOSO MAMÁRIO E O RISCO DE
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA: UM
ESTUDO CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA

MINAS GERAIS – BRASIL

2008

MARIA CAROLINA SANTOS MENDES

**PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DA DIETA E DO TECIDO ADIPOSEO MAMÁRIO E
O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO
CASO-CONTROLE**

Dissertação apresentada à
Universidade Federal de Viçosa
como parte das exigências do
Programa de Pós Graduação em
Ciência da Nutrição, para obtenção
do título de *Magister Scientiae*.

Aprovada em: 04 de Junho de 2008.

Prof.^a Céphora Maria Sabarense

Co-orientadora

Prof.^a Sylvia do C. C. Franceschini

Co-orientadora

Prof.^a Neuza Maria Brunoro Costa

Co-orientadora

Prof.^a Jacqueline Alvarez Leite

Co-orientadora

Prof.^a Maria do Carmo Gouveia Peluzio
Orientadora

DEDICATÓRIA

“Atrás de cada linha de chegada, há uma de partida.

Atrás de cada conquista vem um novo desafio.”

(Madre Tereza de Calcutá)

*Dedico este trabalho aos meus pais, **Domingos e Maria Celina**, pelo exemplo de vida e por nunca medirem esforços para a realização dos meus sonhos.*

À minha irmã, **Mila**, por ser “*poesia*” em minha vida.

E às voluntárias deste estudo pela força, coragem e exemplo de superação.

*“Não entendo.
Isso é tão vasto que ultrapassa qualquer entender.
Entender é sempre limitado.
Mas não entender pode não ter fronteiras.
Sinto que sou muito mais completa quando não entendo.
Não entender, do modo como falo, é um dom.
Não entender, mas não como um simples de espírito.
O bom é ser inteligente e não entender.
É uma benção estranha, como ter loucura sem ser doida.
É um desinteresse manso, é uma doçura de burrice.
Só que de vez em quando vem a inquietação: quero entender um pouco.
Não demais: mas pelo menos entender que não entendo.”*

(Clarice Lispector)

*“Renda-se como eu me rendi.
Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei.
Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento.”*

(Clarice Lispector)

AGRADECIMENTOS

*"Sonho que se sonha só é só um sonho que se sonha só,
mas sonho que se sonha juntos é REALIDADE."*

(Raul Seixas)

À *Deus*, pelo dom da vida e por ser luz, amor, paz e harmonia em meu caminho.

À Universidade Federal de Viçosa, especialmente ao Departamento de Nutrição e Saúde e ao Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição por todo apoio durante esse momento de grande aprendizado.

À Universidade Federal de Ouro Preto pela minha formação e pelo auxílio para o desenvolvimento desse projeto.

À Fundação de Amparo à Pesquisa em Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento do projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

À Agromidia pela concessão do *software* Diet Pro 4.0.

Aos meus pais, *Domingos e Maria Celina*, pelo amor incondicional. Obrigada por toda atenção, cuidado, carinho, proteção, respeito, confiança, conselhos, enfim, por estarem sempre ao meu lado. E à minha irmã, *Mila*, por me ensinar a arte da vida e por estar sempre na torcida para a realização dos meus sonhos.

À toda minha família que é o que tenho de mais precioso na vida. Obrigada pelo incentivo, pela confiança e pelas orações.

À minha orientadora, *Profa. Maria do Carmo Peluzio*, obrigada por acreditar e confiar em meu trabalho e por estar sempre disposta a ajudar e transmitir os seus conhecimentos. Espero conseguir retribuir toda sua dedicação e carinho. Levarei sempre comigo o exemplo da sua alegria, garra, luta, coragem e determinação para vencer os obstáculos do dia a dia.

À *Profa. Céphora Maria Sabarense* por ter aceitado fazer parte desse trabalho e por ter se dedicado tanto para a conclusão deste da melhor maneira possível. Obrigada pelas orientações e repreensões sempre que necessário, pelos

aconselhamentos e incentivos diário; e especialmente, pela amizade e grandes momentos de descontração.

À *Profa. Renata Nascimento de Freitas* por orientar e acompanhar todo o meu crescimento profissional. Obrigada pela oportunidade, pelo exemplo de competência e profissionalismo. Muito da profissional que sou hoje é resultado dos seus ensinamentos, conselhos e orientação.

A vocês: *Carminha, Céphora e Renata* serei eternamente grata por tudo!

À *Profa. Sylvia Franceschini* pelo exemplo de profissional humana, dedicada, competente, compreensiva e sempre amorosa. Obrigada por toda contribuição neste trabalho, pelas discussões enriquecedoras e por estar sempre disposta a me ajudar e aconselhar.

À *Profa. Sônia Machado* obrigada por cada abraço e palavra de incentivo, tenha certeza que foram essenciais para me dar força e coragem para prosseguir.

À *Profa. Neuza Maria Brunoro* pelos ensinamentos e pelo exemplo de profissional.

Não poderia deixar de agradecer àqueles professores que sempre apoiaram e incentivaram meu crescimento profissional. Às *Profas. Silvia Freitas, Cláudia Marlière, Olivia e ao Prof. Elisio*: obrigada pelos ensinamentos durante a graduação, pelo empréstimo de programas e materiais durante a pós-graduação mas, especialmente, obrigada pela torcida.

Ao *Prof. George L.L Machado* e ao *Prof. Paulo Cecon* pela disponibilidade e apoio nas análises estatísticas.

À *Profa. Xiomara* pelo ensino alegre, amigável e descontraído da língua espanhola.

À nutricionista, e hoje, *Profa. Geórgia*, minha querida amiga e companheira desse e de tantos outros trabalhos. Poucas pessoas compreendem o quão importante é para nós a conclusão deste trabalho. Passamos juntas por muitos momentos de alegria, tristeza, cansaço, força, desânimo e superação. Foram altos e baixos que hoje podemos dizer: *valeu a pena!*

À nutricionista e *Profa. Yara Maia*, companheira nesta pesquisa, por toda sua garra e determinação na realização deste trabalho. Sem a força do trabalho em equipe nada disso seria possível.

Às estagiárias da coleta: *Lílian, Débora e Rachel* pelo comprometimento e responsabilidade na coleta de dados e aplicação dos questionários. *Mirelle, Fabíola, Denise, Natália e Maria Carolina* pela paciência, determinação e agilidade na digitação dos dados. À *Flávia* e à *Luísa* pelo apoio nas análises laboratoriais.

À *Lú*, agradeço ainda por ser meu braço direito em várias etapas desse trabalho, pelo carinho e amizade.

Ao *Dr. Rubens Marx Gonzaga* e toda equipe de mastologistas e residentes da Maternidade Odete Valadares pelo apoio na seleção e avaliação clínica dos pacientes, na coleta dos tecidos durante a cirurgia, pelos ensinamentos e discussões enriquecedoras, e por compartilharem conosco seu espaço de trabalho.

À equipe do bloco cirúrgico, do banco de sangue, do ambulatório, da internação, do SAME e do almoxarifado pela receptividade, confiança e, principalmente, por terem aceitado incluir o nosso trabalho na rotina dos seus serviços.

Às mulheres voluntárias do presente estudo, por doarem seu tempo e sua paciência na aplicação do questionário e por compartilharem suas mágoas, suas dificuldades e suas histórias conosco.

Aos amigos do mestrado e do *Laboratório de Bioquímica Nutricional, Análise de Alimentos e Análise de Vitaminas* pelos momentos de trabalho, alegria, desespero e muito aprendizado compartilhados. Agradeço especialmente: *Damiana, Pollyanna, Clarice, Poliane, Monise, Marina Maria, Angélica, Fê Drumond, Vaninha, Gisele e Dani*.

Aos amigos do *Laboratório de Epidemiologia Nutricional/ENUT/UFOP* pela alegria durante o trabalho e pelas conversas no “grupo de apoio”.

Aos técnicos *Eduardo Rezende Pereira* pelos auxílios com o cromatógrafo à gás, *Ricardo e Cassiano*, pelo apoio em várias etapas deste trabalho.

À *Solange*, secretária da pós-graduação, por estar sempre disposta a ajudar.

Aos amigos conquistados em Viçosa, especialmente: à *Ritinha* e ao *Cossita*, vários foram os momentos especiais compartilhados, obrigada por terem feito meus dias nessa cidade muito mais divertidos.

À *Fernandinha* com a sua amizade tive a certeza de que anjos existem sim! Faltam palavras para expressar o quanto sou grata por todo carinho e cuidado, por cada palavra abençoada, cada sorriso e cada oração.

À *Charlene*, por ter sido minha “amiga-irmã-mãe”, identificação de alma. Não tem como agradecer pela segurança que a sua presença me dava, pelos cuidados sempre quando eu precisei, pelas orações e palavras de conforto.

À *Izabela Maria*, minha “pequena-irmã”. Lembrarei sempre dos seus ensinamentos sobre a força do pensamento positivo. Valeu pela energia positiva que trouxe para dentro dessa casa. Sua felicidade encanta e contagia.

Às “irmãs” da C.A.P.I.M. Rosa (*Charlene, Carolzinha, Paty e Belinha*), sentirei saudades das conversas na hora do lanche, das risadas no preparo do almoço, dos aniversários surpresa, dos nossos agregados, das “*Marias*” da botânica, das nossas aventuras, das discussões enriquecedoras sobre os temas mais variados, do nosso caderninho de fatos e acontecimentos que nunca saiu do pensamento, assim como, a nossa festa de inauguração que ainda está para acontecer. Obrigada “irmãs” pelo difícil aprendizado da convivência, da paciência, do respeito e do perdão. Durante esses 2 anos, com certeza, aprendi com vocês a me tornar uma pessoa melhor!

Às novas moradoras da C.A.P.I.M. Rosa (*Damiana, Giovanna e Otaviana*) foram curtos, mas inesquecíveis momentos. Nessa reta final, valeu por tantas gargalhadas.

Ao mais novo agregado da C.A.P.I.M. Rosa, *Keller Sullivan*, pelos valiosos ensinamentos de informática.

Aos eternos e valiosos amigos. Especialmente aos nutricionistas *Renata Cavalieri, Erica Takane, Eliseu Verly Junior, Natália Araújo, Fernanda Abreu, Cristiane Vilas Boas Neves e Lívia Garcia*, à farmacêutica *Raquel* e à bióloga *Bruna Andrade*. Com vocês percebi que uma amizade verdadeira resiste ao tempo e à qualquer distância.

Meu agradecimento especial. À *Renatinha*, à *Takane*, ao *Eliseu Verly Junior* e à *Cris*, Vocês, com certeza, fazem parte deste trabalho.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho. Muito obrigada!

BIOGRAFIA

MARIA CAROLINA SANTOS MENDES, filha de Domingos da Silva Mendes e de Maria Celina Santos Mendes, nasceu em 26 de setembro de 1983, na cidade de Ouro Preto, Minas Gerais.

Nesta mesma cidade iniciou em fevereiro de 2001 o curso de graduação em Nutrição pela Universidade Federal de Ouro Preto. Ingressou no Programa de Educação Tutorial de Nutrição (PET-Nutrição), no segundo período, que sob orientação da Profa. Renata Nascimento de Freitas desenvolveu trabalhos na área de pesquisa, ensino e extensão. Participou de diversos projetos pelo PET sendo que os mais relevantes foram “*Avaliação Nutricional de mães doadoras do Banco de Leite da Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte, MG*” e “*Genótipo de apolipoproteína E e a resposta de lipídios séricos em população apresentando risco de doença cardiovascular em Ouro Preto, MG*”. Com este último teve a oportunidade de estagiar no Laboratório de Epidemiologia Molecular/ENUT/UFOP coordenado também pela Profa. Renata Freitas. Concluiu o curso de Nutrição em setembro de 2005.

Em maio de 2006 ingressou no Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição na Universidade Federal de Viçosa trabalhando na linha de pesquisa Valor nutricional, funcional e controle de qualidade de alimentos e de dietas, concluindo em junho de 2008. Atualmente trabalha no projeto “*Correlação entre fatores dietéticos, clínicos e genéticos e a ocorrência de câncer de mama em mulheres atendidas pelo serviço de mastologia da Maternidade Odete Valadares em Belo Horizonte, MG*”.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xv
LISTA DE TABELAS	xvi
LISTA DE QUADROS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xviii
RESUMO.....	xx
1.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	3
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1 O processo cancerígeno.....	5
2.2 Epidemiologia do câncer.....	7
2.3 Epidemiologia do Câncer de Mama.....	9
2.4 Fatores de risco e proteção para o Câncer de Mama.....	12
2.4.1 Idade e Fatores reprodutivos.....	12
2.4.2 Fatores relacionados à Composição Corporal.....	16
2.4.3 Fatores de risco associados ao estilo de vida.....	18
2.4.4 História prévia de doença benigna da mama e história familiar de câncer de mama	19
2.4.5 Fatores dietéticos.....	20
2.4.6 Lipídios e câncer de mama.....	25
2.5 Biomarcadores da ingestão de lipídios.....	31
2.6 Avaliação do consumo alimentar em estudos epidemiológicos.....	35
2.6.1 Ajuste energético	38
2.7 Referências Bibliográficas	40
3. OBJETIVOS.....	54
3.1 Objetivo Geral.....	54
3.2 Objetivos Específicos	54
4. METODOLOGIA	55
4.1 Apresentação.....	55
4.2 Desenho do estudo.....	55
4.2.1 Área do estudo.....	55
4.2.2 População do estudo.....	56
4.2.3 Critérios de inclusão.....	56

4.2.4	Critérios de exclusão.....	56
4.3	Delineamento do estudo.....	57
4.4	Cálculo do tamanho da amostra.....	58
4.5	Coleta de dados e critérios de classificação.....	58
4.5.1	Variáveis socio-demográficas.....	59
4.5.2	Variáveis clínicas.....	59
4.5.3	Variáveis ginecológicas e obstétricas.....	60
4.5.4	Variáveis antropométricas e de composição corporal.....	61
4.5.5	Variáveis de estilo de vida.....	65
4.6	Análise do consumo alimentar.....	67
4.6.1	Questionário semiquantitativo de frequência alimentar (QSFA)....	68
4.6.2	Padronização das medidas.....	68
4.6.3	Análise Dietética.....	69
4.7	Obtenção de amostras biológicas.....	69
4.8	Análise do perfil lipídico.....	70
4.8.1	Extração dos lipídios.....	70
4.8.2	Identificação dos ésteres metílicos dos ácidos graxos.....	71
4.9	Processamento e análise de dados.....	72
4.9.1	Banco de dados e análise estatística.....	72
4.10	Referências Bibliográficas.....	75
5.	PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO TECIDO ADIPOSEO MAMÁRIO E O CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE.....	78
5.1	Resumo.....	78
5.2	Introdução.....	79
5.3	Materiais e Métodos.....	80
5.3.1	Desenho do estudo e Seleção da amostra.....	80
5.3.2	Coleta e análise do tecido adiposo da mama.....	81
5.3.3	Análise Estatística.....	82
5.4	Resultados.....	82
5.4.1	Características clínicas da população estudada.....	82
5.4.2	Perfil dos ácidos graxos do tecido adiposo da mama.....	87

5.4.3	Chance de desenvolvimento do câncer de mama e níveis de ácidos graxos do tecido adiposo da mama	89
5.5	Discussão	92
5.6	Agradecimentos.....	98
6.	CONSUMO DE LIPÍDIOS E O CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE	103
6.1	Resumo.....	103
6.1	Introdução.....	104
6.2	Metodologia.....	106
6.2.1	Desenho do estudo	106
6.2.2	Questionário Semiquantitativo de Freqüência Alimentar	108
6.2.3	Análise Estatística	109
6.3	Resultados	109
6.4	Discussão	118
6.5	Agradecimentos.....	125
7.	CONCLUSÃO GERAL	132
8.	PERSPECTIVAS	134
9.	ANEXOS	135
9.1	Anexo 1.....	135
5.1	Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome legível)9.2 Anexo 2 ...	138
5.1	9.2 Anexo 2	139
9.3	Anexo 3.....	140
9.4	Anexo 4.....	144

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Múltiplos estágios da carcinogênese.....	6
Figura 2.2 Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, excetuando câncer de pele não melanona.....	9
Figura 2.3 Incidência mundial do câncer de mama: taxa ajustada por idade...	10
Figura 2.4 Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2008, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)	11
Figura 2.5 Evolução da participação relativa (%) de lipídios totais e classes de ácidos graxos no total de calorias determinados pelos dados de estudos domiciliares de 1974 a 2003, Brasil.	26
Figura 2.6 Participação relativa (%) dos principais alimentos fontes de lipídios no total de calorias determinado pela aquisição domiciliar por situação do domicílio. Brasil 2002/2003.	27
Figura 4.1: Amostra do tecido adiposo da mama de mulheres atendidas pelo serviço de mastologia da Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte, MG.	70
Figura 4.3 Modelo de ajuste calórico da ingestão de nutrientes.....	74
Figura 5.1: Distribuição das doenças benignas da mama nas 110 mulheres com doença benigna da mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006. .	84
Figura 5.2: Classificação dos tumores conforme estadiamento patológico para 69 mulheres com câncer de mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	84
Figura 5.3: Classificação de tumores avaliados conforme <i>status</i> de receptores de estrogênio e progesterona nas 69 mulheres com câncer de mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	85
Figura 6.1 Aspectos qualitativos do consumo de lipídios pela população estudada. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	113
Figura 6.2 Tipo de óleo utilizado para a cocção das refeições pelas mulheres do grupo caso estudadas. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006...	114
Figura 6.3 Tipo de óleo utilizado para a cocção das refeições pelas mulheres do grupo controle da população estudada. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	114
Figura 6.4 Participação relativa (%) de alimentos e grupos de alimentos principais fontes de lipídios da dieta no total de calorias determinados pelos dados da POF 2002/2003, Brasil.....	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 Fontes de erros nos métodos de avaliação individual do consumo alimentar.	38
Tabela 5.1: Características antropométricas de 69 mulheres com câncer de mama e 110 mulheres com doenças benignas da mama. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	83
Tabela 5.2. Características clínicas e ginecológicas de 69 mulheres com câncer de mama e 110 mulheres com doenças benignas da mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	86
Tabela 5.3: Perfil dos ácidos graxos do tecido adiposo de 69 mulheres com câncer de mama e 110 mulheres com doenças benignas da mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	88
Tabela 5.4 Odds Ratio ajustado para tercis crescentes dos ácidos graxos do tecido adiposo da mama de 69 mulheres com câncer de mama e 110 mulheres com doenças benignas da mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	90
Tabela 6.1: Caracterização antropométrica da população estudada. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	110
Tabela 6.2: Caracterização clínica e gineco-obstétrica da população estudada. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.	111
Tabela 6.3. Consumo de ácidos graxos específicos, suas classes e lipídios totais de 42 mulheres com câncer de mama e 126 controle agrupadas e estratificadas pelo estado menopausal. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006.	116
Tabela 6.4: Efeito do consumo de ácidos graxos no risco de desenvolvimento do câncer de mama em 42 mulheres com câncer de mama e 126 controle agrupadas e estratificadas pelo estado menopausal. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006.	117
Tabela 6.5: Conteúdo dos ácidos graxos: ácido linoléico, ácido alfa-linolênico, ácido docosahexaenóico, ácido eicosapentaenóico e relação dos ácidos graxos n3/n6 em alguns alimentos de origem vegetal e animal, segundo a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO).	120

LISTA DE QUADROS

Quadro 4.1: Valores estabelecidos para % de Gordura Corporal para o sexo feminino.....	63
Quadro 4.2: Critérios de estadiamento patológico para o câncer de mama (TNM).....	64
Quadro 4.3. Grupamento por estádios	65
Quadro 4.4: Quantidade de álcool (g) presente nas principais bebidas	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%GC	Porcentagem de gordura corporal estimada pela bioimpedância
AA	Ácido Araquidônico
AAJC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AAL	Ácido Alfa-linolênico
AG	Ácido Graxo
AGM	Ácido Graxo Monoinsaturado
AGP	Ácido Graxo Poliinsaturado
AGP – CL	Ácido Graxo Poliinsaturado de cadeia longa
AGP n-3	Ácido Graxo Poliinsaturado da família n-3
AGP n-6	Ácido Graxo Poliinsaturado da família n-6
AGS	Ácido Graxo Saturado
AICR	<i>American Institute of Cancer Research</i>
AL	Ácido Linoléico
CA	Caso
CC	Circunferência da Cintura
CELAFISCS	Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul
CM	Câncer de Mama
CO	Controle
CTO	Contraceptivo oral
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
COX	Ciclooxigenase
CQ	Circunferência do Quadril
DBM	Doença Benigna da Mama
DHA	Ácido Docosahexaenóico
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
EPA	Ácido Eicosapentaenóico
EPIC	<i>The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
EUA	Estados Unidos da América

EURAMIC	<i>The European Community Multicentre Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Cancer of the Breast</i>
FA	Fator Atividade
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
GET	Gasto Energético Total
IC	Intervalo de Confiança
IGF – 1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I (<i>Insulin Like Growth Factor I</i>)
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
LOX	Lipoxigenase
MOV	Maternidade Odete Valadares
OR	Odds Ratio
QFCA	Questionário de Frequência de Consumo Alimentar
QSFA	Questionário Semiquantitativo de Frequência de Consumo Alimentar
RCQ	Relação cintura/quadril
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TNM	<i>Tumor</i> (Tumor), <i>Node</i> (Linfonodo), <i>Metastase</i> (Metástase)
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>
WHO/OMS	World Health Organization / Organização Mundial de Saúde

RESUMO

MENDES, Maria Carolina Santos, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, junho de 2008. **Perfil de ácidos graxos da dieta e do tecido adiposo mamário e o risco de desenvolvimento do câncer de mama: um estudo caso-controle.** Orientadora: Maria do Carmo Gouveia Peluzio. Co-orientadoras: Céphora Maria Sabarense, Renata Nascimento de Freitas, Sylvia do Carmo Castro Franceschini.

Há evidências de que fatores relacionados à dieta contribuam para cerca de 1/3 dos casos de câncer em países desenvolvidos, e para aproximadamente 1/5 dos casos de câncer nos países em desenvolvimento. Atualmente, o lipídio da dieta tem sido um dos principais nutrientes estudado sobre a sua possível associação com o desenvolvimento do câncer de mama (CM). O presente estudo tem como objetivo investigar a associação entre o consumo de lipídios e ácidos graxos (AG) específicos (medido pelo perfil lipídico do tecido adiposo da mama e pelo questionário semiqüantitativo de frequência de consumo alimentar - QSFA) e a presença do câncer de mama. Foi conduzido um estudo do tipo caso-controle, de base hospitalar, com mulheres diagnosticadas com CM, doença benigna da mama (DBM) e mulheres controle (CO) atendidas por um hospital público da cidade de Belo Horizonte – MG, Brasil. Amostra do tecido adiposo foi obtida das pacientes que foram submetidas à cirurgia da mama. Os AG individuais foram avaliados como porcentagem do total de AG, por cromatografia gasosa. Para avaliação do consumo alimentar foi utilizado o QSFA previamente validado. Os nutrientes avaliados incluíram: lipídios totais, frações dos ácidos graxos (12:0, 14:0, 16:0, 16:1, 18:2 n6, 18:3 n3, 20:4 n6, 20:5 n3, 22:6 n3), ácidos graxos saturados totais (AGS), ácidos graxos monoinsaturados totais (AGM) e ácidos graxos poliinsaturados totais (AGP), além das calorias. Todas as análises estatísticas foram conduzidas com o auxílio do pacote estatístico SPSS 15.0. Testes paramétricos ou não paramétricos foram aplicados de acordo com a normalidade da distribuição das variáveis. Para os valores de lipídios e AG obtidos pela análise do tecido adiposo, foi realizada a análise de regressão multivariada para estimativa da odds ratio ajustada pela idade, índice de massa corporal (IMC) e uso de contraceptivo (CTO). Já o consumo de lipídios e AG obtidos por meio do QSFA

foram ajustados para o consumo energético e categorizado segundo os tercís do consumo alimentar da população. Em seguida foi calculada a odds ratio bruta. A análise do consumo de lipídios medido pelo tecido adiposo da mama encontrou uma associação positiva entre os AGP e a maior chance de desenvolvimento do CM, OR=2,78 (IC 95%= 1,204-6,141). Na avaliação do QSFA foi encontrado que o consumo de ácido alfa-linolênico foi menor entre as mulheres do grupo caso, o que significou uma chance quatro vezes maior de desenvolvimento do CM naquelas mulheres com menor tercil de consumo do AG alfa-linolênico, durante o período pós-menopausa (OR= 4,313; p=0,021). Embora os estudos sobre a associação entre o consumo de lipídios e a chance de desenvolvimento do CM não sejam conclusivos, nossos resultados apontam para uma maior chance de desenvolvimento do CM entre as mulheres que consomem maior quantidade de AGP totais e menor consumo do ácido alfa-linolênico. No entanto, o consumo de lipídios e ácidos graxos isoladamente não é capaz de explicar a ocorrência do CM nessa população. É prudente evitar o consumo exagerado de lipídios na dieta e aumentar o consumo de alimentos que sejam fontes dos AGP n3.

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO GERAL

O câncer é uma das principais causas de morte nos países ocidentais. Em todo o mundo, aproximadamente 10 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer, que é a causa de morte de mais de 6 milhões de pessoas por ano. O câncer de mama (CM) é o tipo de neoplasia mais prevalente entre as mulheres, e o segundo tipo mais freqüente no mundo, atrás somente do câncer de pulmão (excluindo o câncer de pele não melanoma) (1).

O Brasil segue a mesma tendência internacional dos países em desenvolvimento, onde se observa incidência crescente dos tumores malignos na mama. Na região sudeste do país é o câncer de maior incidência entre as mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma. E, somente na capital do estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, estima-se que sejam diagnosticados mais de 800 novos casos de câncer de mama neste ano (2).

A etiologia do câncer é multifatorial e há evidências de que a dieta esteja associada ao maior risco de desenvolvimento dessa doença. A gordura, dentre os fatores da dieta, certamente é um dos principais nutrientes que podem estar associados à carcinogênese. Tendo em vista as evidências epidemiológicas de que a maior disponibilidade *per capita* de lipídios está associada à maior incidência do câncer de mama (3, 4).

Com o advento da industrialização e da urbanização o hábito alimentar da população mundial, especialmente nos países ocidentais, sofreu uma forte modificação. Em geral, tornou-se mais rico em gorduras, açúcares e grãos refinados (4). Os dados mais atuais sobre o hábito alimentar do brasileiro mostram uma modificação histórica no padrão alimentar, estando os alimentos ricos em gorduras cada vez mais presentes na dieta dos brasileiros (5).

O consumo de determinados ácidos graxos específicos tem sido associado a uma menor chance de desenvolver o câncer de mama. Investiga-se a hipótese de que existe uma associação inversa entre os ácidos graxos da família n-3 e o câncer de mama, especialmente em relação ao ácido graxo

alfa-linolênico, ao ácido graxo eicosapentaenóico (EPA) e ao ácido docosahexaenóico (DHA). Além disso, o maior consumo dos ácidos graxos monoinsaturados, principalmente o ácido oléico, ácido graxo monoinsaturado mais prevalente na dieta, parece exercer um efeito protetor contra o câncer de mama (6-8). Em contrapartida, tem sido descrito um efeito negativo dos ácidos graxos da família n-6, ácido linoléico e ácido araquidônico, e dos ácidos graxos saturados (6, 7, 9).

Entretanto, os estudos epidemiológicos que associam o consumo de lipídios e o risco de CM ainda são bastante controversos. Alguns autores atribuem às dificuldades metodológicas em se avaliar a ingestão de gorduras na dieta como um dos principais fatores para as contradições encontradas entre os resultados dos estudos (10).

O uso do tecido adiposo como biomarcador de ingestão de lipídios e ácidos graxos tem sido uma prática cada vez mais empregada em estudos epidemiológicos a fim de tentar avaliar associações com determinadas doenças, dentre elas o câncer de mama (11, 12). Os biomarcadores da ingestão de lipídios possuem uma série de vantagens, sendo uma das principais, a estimativa do consumo pregresso de aproximadamente 1 a 2 anos, sem a interferência de inúmeros vieses inerentes aos inquéritos alimentares (10). Contudo, os questionários de consumo alimentar são os principais instrumentos dos epidemiologistas para avaliação do consumo alimentar, e não devem ser abandonados (13).

Tendo em vista as contradições encontradas nos estudos epidemiológicos, fazem-se necessários mais trabalhos que busquem investigar a associação entre o consumo de lipídios e o câncer de mama.

1.1 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer*. 2004 Mar;4(3):206-15.
2. Brasil. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2007.
3. Woutersen RA, Appel MJ, van Garderen-Hoetmer A, Wijnands MV. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat Res*. 1999 Jul 15;443(1-2):111-27.
4. WCRF/AICR. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective Washington, DC: WCRF, World Cancer Research Fund, AICR, American Institute for Cancer Research; 2007.
5. Levy-Costa RBS, R.; Pontes, N.S.; Monteiro, C.A. Household food availability in Brazil: distribution and trends (1974-2003). *Rev Saúde Pública*. 2005;39(4):530-40.
6. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonniere F, et al. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*. 2002 Mar 1;98(1):78-83.
7. Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Navajas JF, et al. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Epidemiol*. 1998 Feb 15;147(4):342-52.
8. Klein V, Chajes V, Germain E, Schulgen G, Pinault M, Malvy D, et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2000 Feb;36(3):335-40.
9. Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer*. 2002;42(2):180-5.
10. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr*. 2003 Mar;133 Suppl 3:925S-32S.
11. Wynder EL, Cohen LA, Winters BL. The challenges of assessing fat intake in cancer research investigations. *J Am Diet Assoc*. 1997 Jul;97(7 Suppl):S5-8.
12. Kohlmeier L. Future of dietary exposure assessment. *Am J Clin Nutr*. 1995 Mar;61(3 Suppl):702S-9S.

13. Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet*. 2003 Jul 19;362(9379):212-4.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O processo cancerígeno

Câncer, também denominado de tumor maligno ou neoplasia, é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que podem atingir qualquer parte do corpo. É caracterizado por um crescimento desordenado de células que podem invadir tecidos normais adjacentes, resultando na formação de massas tumorais em diferentes regiões do organismo, processo denominado de metástase (1, 2).

A integridade de tecidos e órgãos depende do balanço entre proliferação e morte celular, e da sua apropriada diferenciação. Normalmente esse processo é cuidadosamente regulado e a perda do controle em uma só célula já é suficiente para desencadear a formação do tumor. Essa regulação é controlada por vários tipos de genes, incluindo oncogenes e genes supressores de tumor, e por fatores do ambiente celular que influenciam sua expressão. Existem vários mecanismos celulares de proteção para garantir a manutenção da integridade do processo de multiplicação celular (3).

A gênese do câncer é um processo de múltiplos estágios, envolvendo alterações genéticas e eventos epigenéticos em oncogenes, genes supressores de tumor e genes anti-metástases (4). O processo de carcinogênese é classicamente dividido em 3 estágios: iniciação, promoção e progressão tumoral (5) (Figura 1.1). A fase de iniciação é uma etapa rápida e irreversível, em que ocorrem modificações nas informações genéticas, que podem ser herdadas, ou adquiridas ao longo da vida, devido à ação de fatores externos (agentes químicos, radiação ou vírus) (2, 4, 5). Diversos tipos de fatores externos (ambientais) já são causas conhecidas do câncer. Dentre estes, incluem alguns aspectos ligados à alimentação e nutrição (3). Já a fase de promoção é uma etapa relativamente longa, pode durar vários anos, normalmente maior que 10 anos, e é reversível. É quando ocorre a proliferação das células pré-malignas, que se acumulam levando à formação do tumor. Os eventos genéticos e epigenéticos, que favorecem a proliferação das células,

ocorrem durante esse período. O último estágio é a etapa de progressão quando ocorre vários eventos em células vizinhas e a angiogênese, formando um tumor capaz de invadir outros tecidos e formar metástase (5).

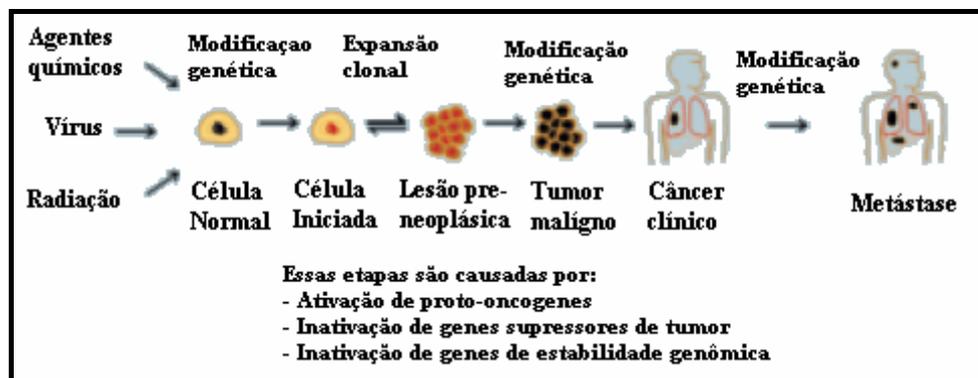


Figura 2.1 Múltiplos estágios da carcinogênese
 Fonte: Adaptado de Stewart & Kleihues (5)

O câncer de mama (CM) é uma condição maligna que acomete principalmente a mulher e que se origina a partir de células epiteliais das unidades terminais ductolobulares, o que representa cerca de 10% do total do volume em uma mama madura (4, 6). O tecido mamário compreende principalmente gordura, tecido glandular (organizado em lobos), ductos e tecido conectivo. O desenvolvimento da mama se dá em resposta aos hormônios como o estrógeno, progesterona, insulina e fatores de crescimento, principalmente, durante a puberdade, gravidez e lactação. A glândula mamária atrofia após a menopausa (3).

Uma série de eventos irá determinar o surgimento da neoplasia mamária. Alterações no tecido normal da mama levam a uma hiperplasia, que pode evoluir para um carcinoma *in situ*. O carcinoma *in situ* é uma proliferação de células epiteliais malignas, está limitado aos ductos e lóbulos mamários, e tem 30% de chances de evoluir para um carcinoma invasivo da mama (4, 7).

O câncer de mama apresenta-se normalmente como um caroço indolor, mas podem surgir outros sinais como mamilo invertido, edema e manchas de sangue no mamilo (4). A introdução da mamografia e sua maior difusão, associada às campanhas de conscientização sobre a doença, aumentou

significativamente a taxa de detecção do carcinoma *in situ*, o que levou a uma diminuição no número de cirurgias radicais (mastectomias) e, principalmente, uma redução significativa da mortalidade por câncer de mama.

2.2 Epidemiologia do câncer

Na esfera global, o câncer já é considerado um problema de saúde pública, afetando pessoas de todas as idades, sexo, etnia e classe social. É a segunda causa de morte em países desenvolvidos e está entre as três principais causas de morte em adultos nos países em desenvolvimento (8).

O envelhecimento da população e a manutenção de um estilo de vida prejudicial à saúde podem levar a um aumento de cerca de 50% dos casos novos de câncer até 2020, chegando a matar cerca 10,3 milhões de pessoas por ano (9). A incidência do câncer aumenta mais nos países menos desenvolvidos do mundo e mais da metade de todos os casos de câncer acontece, atualmente, nesses países (1). Estima-se que em pouco mais de 10 anos 30 milhões de pessoas podem ser acometidas pelo câncer, e que 60% desses casos ocorrerão nas regiões menos desenvolvidas do mundo (10).

Entre os homens, o câncer de pulmão é o tipo de câncer que mais mata dentre os demais tipos de câncer, já entre as mulheres é o câncer de mama que assume esse papel. Do total de 58 milhões de mortes no ano de 2005 o câncer foi responsável por 13% destas, e a grande maioria ocorreu nos países menos desenvolvidos. As principais neoplasias responsáveis por essa mortalidade foram as de pulmão, do estômago, do fígado, do cólon e da mama (2). A cada ano, no mínimo 7 milhões de pessoas morrem por câncer, mais do que a AIDS, malária e tuberculose combinados (11).

Atualmente, 1 em cada 4 mortes nos EUA é causada por alguma neoplasia. A Sociedade Americana do Câncer estima que em 2008 esse número possa chegar a aproximadamente 1500 mortes por dia. Ainda nos EUA, os três tipos de câncer mais diagnosticados nas mulheres, em 2008, deverão ser o da mama, seguido pelo pulmão/ brônquios e pelo col retal, totalizando cerca de

50% da estimativa de câncer nas mulheres. Somente o câncer de mama deve contribuir com 26% de todos os casos novos de câncer nas mulheres (12).

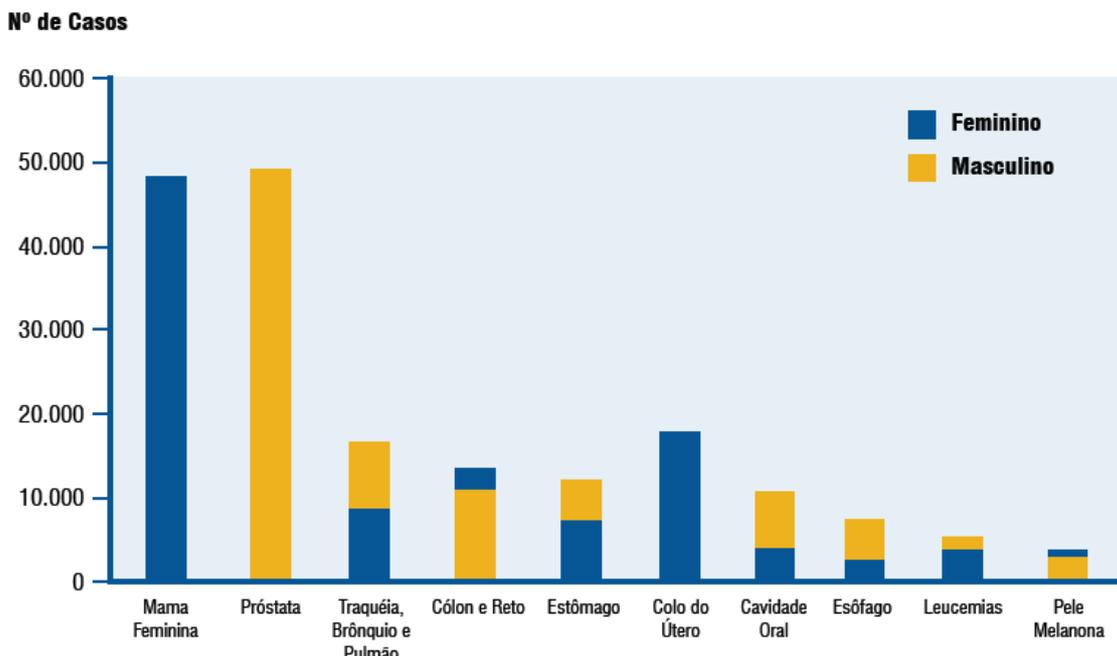
O Brasil segue a mesma tendência mundial de acréscimo na incidência e mortalidade pelas neoplasias (13). Na década de 30, as neoplasias representavam a quinta causa de morte no país, já na década de 80 passou a ocupar o terceiro lugar, e desde o ano 2000, as neoplasias representam a segunda causa de morte em adultos, atrás apenas das doenças do aparelho circulatório (14). Em 2008, estima-se que ocorrerão 466.730 casos novos de câncer, sendo que 10,5% destes corresponderão ao câncer de mama. Os tipos de câncer mais incidentes na população brasileira, excetuando o câncer de pele do tipo não melanona, serão os cânceres de próstata e de pulmão, no sexo masculino, e os cânceres de mama e de colo do útero, no sexo feminino (15) (Figura 1.2).

As regiões mais desenvolvidas do Brasil, Sul e Sudeste, são as que apresentam as maiores taxas de incidência, associada a uma tendência de mortalidade decrescente. Enquanto que as regiões menos desenvolvidas, Norte e Nordeste apresentam as menores taxas de incidência, mas com mortalidade ascendente, o Centro-oeste encontra-se em uma situação intermediária (13, 15).

Relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre estratégias para o combate ao câncer afirma que se aplicados os conhecimentos atuais cerca de 2 milhões de vidas podem ser salvas até o ano de 2020, e cerca de 6,5 milhões de vidas até o ano de 2040 (8).

Dentro dessa perspectiva, deve-se considerar que o impacto que o câncer representa na sociedade vai muito além do que a perda de uma vida. As neoplasias são responsáveis por um elevado custo para o sistema público de saúde, além do abalo emocional e econômico nas famílias, e das perdas irreparáveis para a sociedade (8). As ações e estratégias de combate ao

câncer são fundamentais para prevenção desse mal e para poupar a perda de milhões de vidas.



Fonte: MS/Instituto Nacional de Câncer - INCA

Figura 2.2 Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2008, na população brasileira, excetuando câncer de pele não melanona.

Fonte: Brasil (15)

2.3 Epidemiologia do Câncer de Mama

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em quase todo o mundo, com exceção do sul da África, leste e sul da Ásia, em que se torna o segundo principal tipo de câncer nas mulheres (16) (Figura 1.3). Embora a incidência esteja aumentando nos países em desenvolvimento, a neoplasia mamária é predominantemente uma doença de países desenvolvidos, onde a taxa de incidência é aproximadamente 3 vezes maior (3).

Nos EUA, a incidência de câncer de mama diminuiu 6,7% em 2003 quando comparada à taxa em 2002 (17). Para esse ano são esperados 184.450 novos casos de CM e 40.480 mulheres devem morrer devido a essa doença (12). Altas taxas de incidência são também observadas na Europa, Austrália e Nova Zelândia, e em países da América do Sul como Uruguai e Argentina. Em

contraste, baixas incidências são observadas na população da Ásia e África (18).

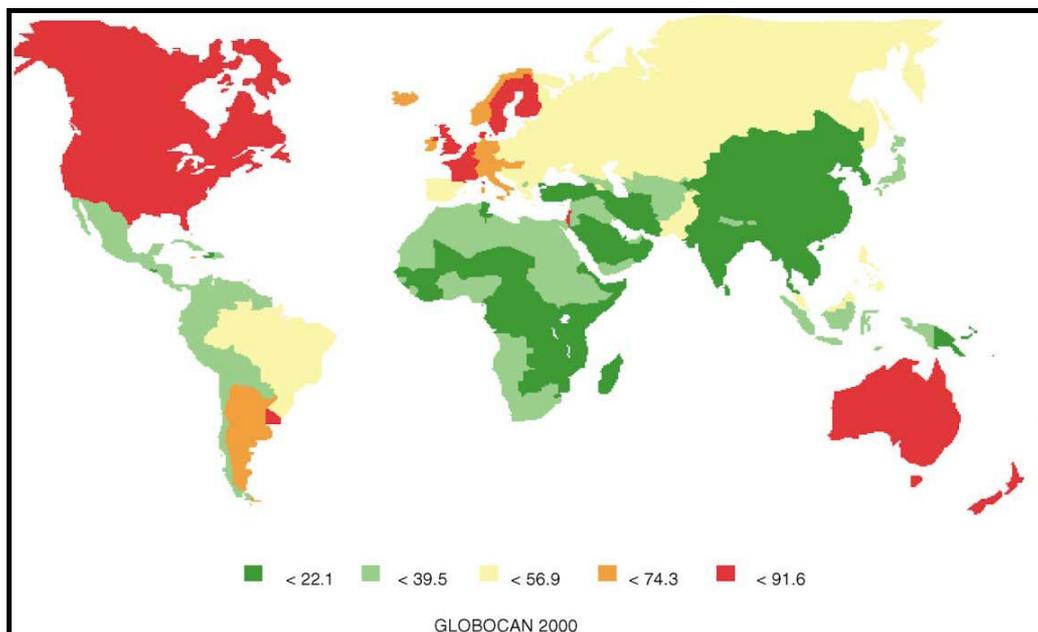


Figura 2.3 Incidência mundial do câncer de mama: taxa ajustada por idade
Fonte: Parkin *et al.* (16)

Na Europa, o câncer de mama também é o câncer mais prevalente entre as mulheres. No entanto, há grandes diferenças nas taxas de incidência e mortalidade entre as regiões europeias. As regiões Oeste e Norte da Europa são as que apresentam índices mais elevados, em contraste com as regiões Sul e Leste. O risco em desenvolver um tumor na mama é 60% maior para as mulheres que vivem no Oeste europeu em comparação com aquelas que vivem no Leste. A mesma tendência se mantém para as taxas de mortalidade (19).

O Japão é um dos países com as menores porcentagens de mulheres acometidas pelo CM, entretanto as taxas de incidência e mortalidade por essa neoplasia vêm aumentando rapidamente nos últimos anos. A incidência ajustada por idade para 100.000 mulheres japonesas (Osaka) corresponde a aproximadamente $\frac{1}{4}$ da dos EUA (Los Angeles) (20, 21).

O CM é o câncer mais prevalente no mundo, e isso se deve às elevadas taxas de sobrevivência da doença quando diagnosticadas nos estágios iniciais. Nos EUA, a taxa de sobrevivência após 5 anos da doença é de 96,8% para casos de carcinoma *in situ*, e decresce para 20,6% nos casos com metástase (18). A detecção nos estágios mais precoces da doença é um dos principais fatores que determinam as taxas de sobrevivência, além das características do tumor, seu estadiamento, e da disponibilidade e avanço do tratamento (3).

No Brasil, são esperados neste ano 49.400 novos casos de CM, sendo que 28.430 casos, o que representa mais de 50% do total, ocorrerão na região Sudeste do país. Excluindo o câncer de pele não melanoma, a neoplasia mamária é a mais incidente entre as mulheres da região Sudeste (68/100.000), Sul (67/100.000), Centro-oeste (38/100.000) e Nordeste (28/100.000). A região Norte é o único local onde o câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais incidente entre as mulheres (16/100.000) (Figura 1.4). Somente na capital do estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, estima-se que 860 novos casos serão diagnosticados durante o ano de 2008 (15).

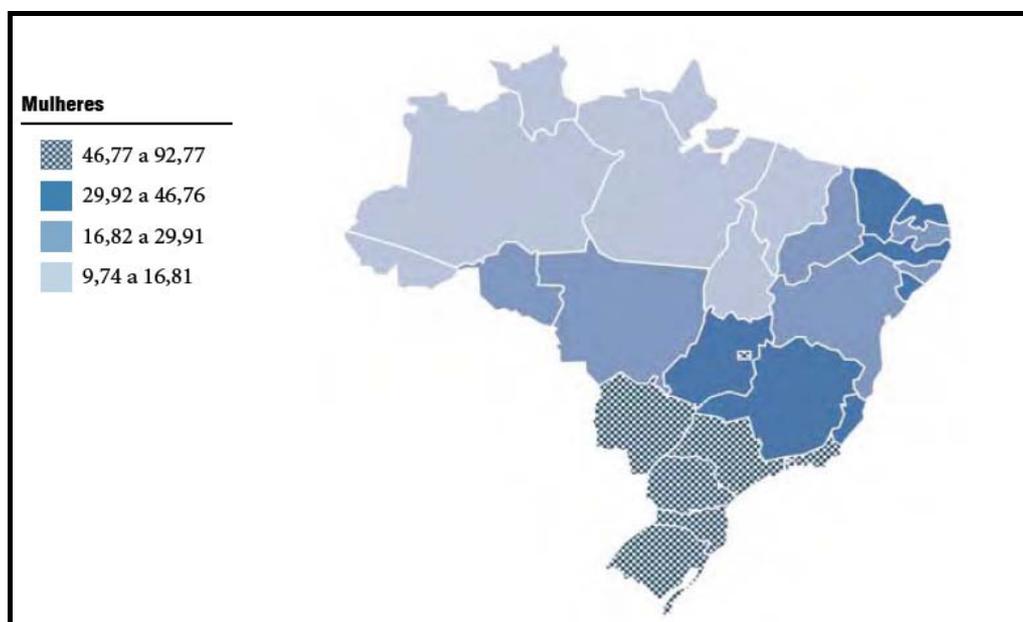


Figura 2.4 Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2008, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna da mama feminina)

Fonte: Brasil (15)

Diante desse aspecto mundial é justificável o grande interesse em pesquisas que promovam a prevenção, a maior eficácia no tratamento e a diminuição nas taxas de mortalidade. Atualmente, a principal estratégia efetiva é a detecção precoce pela mamografia. Dados na literatura demonstram que as mamografias regulares em mulheres de 50 a 64 anos podem diminuir a mortalidade por câncer de mama em 30%. O exame clínico da mama é uma alternativa nos países em desenvolvimento, onde a mamografia não é acessível a toda população. Outra alternativa é o auto-exame das mamas que pode resultar em diagnóstico precoce e tratamento mais efetivo (18).

2.4 Fatores de risco e proteção para o Câncer de Mama

2.4.1 Idade e Fatores reprodutivos

O câncer de mama é uma doença multifatorial cuja etiologia está diretamente relacionada à ação de hormônios. Sabe-se que tanto os hormônios quanto o *status* de seus receptores variam em diferentes estágios da vida. Isso possibilita que a exposição a determinados fatores de risco tenham diferentes efeitos ao longo da vida, justificando a razão pela qual os riscos para as mulheres na pré-menopausa não são os mesmos para as mulheres na pós-menopausa (3).

Sabendo que a maioria dos fatores de risco para o CM está relacionada aos eventos ginecológicos e endocrinológicos na vida da mulher, a idade torna-se um dos fatores mais importantes na chance de desenvolver um tumor maligno. A incidência dessa neoplasia é menor do que 10 para 100.000 mulheres em idade inferior a 25 anos e aumenta 100 vezes nas mulheres acima de 45 anos de idade (22).

A idade da menarca, idade da primeira gestação completa, o número de gestações e a idade da menopausa são fatores que influenciam o número de ciclos menstruais da mulher, conseqüentemente, o tempo de exposição aos hormônios sexuais endógenos (23, 24).

A maior exposição aos hormônios sexuais é um dos principais fatores de risco para o CM. Os hormônios sexuais, estrogênio e progesterona, são responsáveis não só pela proliferação das células epiteliais da mama, mas também pelo estímulo à produção de prolactina e IGF-1 (ator de crescimento semelhante à insulina I), durante todo o período fértil da mulher, e podem ser os maiores determinantes do risco de desenvolvimento do CM, por modularem o desenvolvimento e crescimento das células epiteliais tumorais (25). Além disso, muitos tumores da mama produzem hormônios, como fatores de crescimento, que agem na localidade, e podem tanto estimular quanto inibir o crescimento do tumor (3).

Dados da literatura demonstram que as mulheres na pós-menopausa que desenvolvem o CM têm em média os níveis de estradiol sérico 15% mais elevados que as mulheres na pré-menopausa (26). O estradiol é o mais potente estrogênio esteroidal.

A menarca precoce indica maior risco de desenvolvimento do câncer de mama, provavelmente devido a uma exposição prolongada do epitélio da mama ao estrógeno e à progesterona, causada pela ocorrência precoce dos ciclos menstruais (26). Adolescentes que tiveram a primeira menstruação aos 16 anos, comparadas com garotas que tiveram a menarca entre 11 e 14 anos, tiveram chances de 10 a 30% menor de desenvolverem o CM na vida adulta (27).

A idade da menopausa segue o mesmo padrão da idade da menarca. Se comparadas mulheres que apresentaram a menopausa entre os 45 e 55 anos de idade, com o grupo que teve menopausa após os 55 anos de idade, o grupo que apresentou a menopausa mais tardia teve 50% mais chance de desenvolver o CM. Dessa maneira, a menarca precoce e menopausa tardia levam a um aumento de 30% a 50% no risco de desenvolvimento do CM (27).

É importante ressaltar que a maturação sexual, que inclui a idade da menarca, o desenvolvimento da mama e a idade da menopausa, é influenciada pela nutrição. Uma alimentação altamente calórica promove puberdade precoce e

menopausa tardia, ao contrário de uma dieta restrita que atrasa a puberdade e antecipa a menopausa (28).

Quanto mais tardia a idade da primeira gestação completa, maior o risco de desenvolvimento do CM. A primeira gestação completa antes dos 20 anos de idade pode reduzir significativamente esse risco. De modo oposto, a nuliparidade ou quando a primeira gestação ocorre após os 30 anos de idade dobra-se o risco de subsequente acometimento pelo CM (29). A razão para a associação entre a idade da primeira gestação completa e o risco do CM ainda não está definido, mas provavelmente resulta de modificações no tecido da mama, que pode deixar o tecido mais suscetível à ação de agentes carcinogênicos, ou por alterações hormonais. Além disso, a gravidez tardia poderia estimular o crescimento de células já transformadas devido aos hormônios placentários, levando a um aumento do risco inicial de CM (29, 30). Sugere-se, ainda, que o número de gestações completas da mulher pode influenciar o risco do CM, independente da idade da primeira gestação. No entanto, esse efeito protetor do número de partos foi notado principalmente nos casos de câncer de mama diagnosticados após os 50 anos de idade (29).

O ato de amamentar é um fator convincente de proteção para o CM, tanto na pré quanto na pós-menopausa (3). Em estudo conduzido no México, foi encontrado que dentre os principais fatores reprodutivos associados ao CM, o efeito protetor da amamentação foi o mais relevante (OR= 0,45; IC 95%= 0,06 – 0,63), para mulheres que amamentaram durante 4 a 12 meses no total de suas gestações (31). Quanto mais prolongada a lactação, menor o risco de desenvolvimento do CM, especialmente em mulheres na pré-menopausa. Nota-se ainda efeito dose-resposta significativa, como demonstrado por Kelsey e Gammon (1991) (29) em que a cada 12 meses de amamentação houve uma diminuição de 4,3% no risco relativo de desenvolver CM, e diminui cerca de 7% a cada gestação.

O mecanismo pelo qual a lactação protege contra o desenvolvimento do tumor mamário envolve a diferenciação de células da mama, e a uma menor

exposição a hormônios sexuais endógenos devido a amenorréia prolongada que ocorre durante a amamentação. Além disso, a esfoliação provocada no tecido da mama durante a lactação e a maciça apoptose epitelial ao término da amamentação pode diminuir o risco do CM por eliminar células potencialmente lesadas (3).

O uso de contraceptivos orais (CTO) e a terapia de reposição hormonal (TRH) são as principais fontes de hormônios exógenos consumidos pelas mulheres. Da mesma maneira que os hormônios endógenos, os hormônios exógenos podem influenciar no crescimento das células epiteliais do tecido mamário e estar associado com o risco de CM (32). Contudo, a relação entre o uso de contraceptivos orais e o CM ainda é controversa. Muitos estudos encontraram associação entre o uso prolongado de CTO e o CM em mulheres jovens (33-37). Entretanto, esses dados não foram confirmados por outros estudos epidemiológicos (38-43).

Trabalho realizado com mulheres de 35 a 64 anos participantes do estudo *Women's CARE* não encontrou qualquer associação entre o uso de CTO e risco de desenvolvimento do CM, mesmo quando avaliadas mulheres com história familiar de câncer de mama. Entretanto, foi encontrado que mulheres entre 45 a 64 anos de idade, que sempre utilizaram contraceptivos orais, têm uma redução pequena, mas significativa, no risco de desenvolvimento do CM (44). Já um estudo caso-controle desenvolvido no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, não evidenciou associação entre o uso CTO e o CM, mesmo quando avaliada a idade do início e o período do uso (43).

A atual evolução da indústria farmacêutica que modificou as fórmulas dos contraceptivos, reduzindo a potência e a dosagem dos estrogênios, adicionando diferentes progesteronas, e introduzindo pílulas bifásicas e trifásicas que variam a exposição ao estrogênio e à progesterona ao longo do ciclo, pode justificar as contradições entre os estudos, por interferir no risco do CM pela menor exposição aos hormônios (44).

A terapia de reposição hormonal é uma prática utilizada para amenizar os sintomas da menopausa, além disso, há evidências de que a TRH protege o sistema cardiovascular e previne a osteoporose, por dificultar a reabsorção óssea. Ao contrário desses benefícios, alguns trabalhos conduzidos com o intuito de avaliar uma possível associação entre a TRH e o CM observaram um aumento na incidência do CM com o uso prolongado da TRH, especialmente após os 10 anos de uso, e há também um aumento no risco de recidivas do CM (45-49). Contudo, esses resultados ainda são contraditórios e outros pesquisadores contestam as evidências de que a TRH aumentaria o risco de desenvolvimento do CM (29, 50).

Tendo em vista as contradições encontradas fazem-se necessários mais estudos que investiguem o real efeito do uso de contraceptivos orais e da terapia de reposição hormonal no risco de desenvolvimento do CM.

2.4.2 Fatores relacionados à Composição Corporal

O relatório mais atual do *World Cancer Research Fund* (2007) descreve que os fatores que conduzem a um elevado peso ao nascer, ou suas conseqüências, provavelmente são causa de diagnóstico de CM na pré-menopausa. Além disso, o ganho de peso após os 18 anos é provavelmente causa de CM na pós-menopausa (3).

O excesso de gordura corporal está relacionado ao maior risco de desenvolvimento do CM, assim como o excesso de gordura abdominal em mulheres na pós-menopausa, que é considerado uma provável causa de CM nestas. Já em mulheres na pré-menopausa, provavelmente a gordura corporal exerce uma proteção (3).

As evidências que explicam o efeito do excesso de peso ao nascer sob o risco de desenvolver o CM na vida adulta são especulativas. O excesso de peso ao nascer aumenta o nível de estrogênio materno circulante e pode aumentar a atividade do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1). Já o baixo peso ao nascer tende a aumentar os níveis de IGF-1 tanto na mãe quanto no

feto. A ação do estrogênio e do IGF-1 são importantes para o crescimento fetal e desenvolvimento da glândula mamária, entretanto, atuam de maneira indesejável agindo sinergicamente na iniciação e promoção do câncer de mama (51). Estudo experimental encontrou que a exposição ao estrógeno durante o período fetal e pós-natal pode aumentar o risco de desenvolvimento do CM (52).

A obesidade parece estar relacionada ao CM pelo aumento do nível de estrógenos circulante nas mulheres obesas, provavelmente devido à produção deste hormônio pelo tecido adiposo (53). Aliado a esse fator, a gordura corporal afeta diretamente os níveis de vários hormônios séricos, como a insulina, IGF-1 e estrógenos, criando um ambiente que favorece a carcinogênese e desfavorece a apoptose. E ainda, estimula uma resposta inflamatória do organismo, que pode contribuir para a iniciação e progressão de vários tipos de câncer. Quando a análise de risco é feita ajustando para os níveis séricos de estradiol, a associação com o índice de massa corporal (IMC) diminui ou desaparece, o que sugere que a ação dos hormônios seja o principal mecanismo dessa associação (54, 55).

Todavia, o mecanismo pelo qual a gordura corporal diminuiria o risco do CM em mulheres na pré-menopausa não está claro (56, 57). Sugere-se que a obesidade no período pré-menopausa possa levar à ocorrência de ciclos anovulatórios, provocados possivelmente pela hiperinsulinemia na puberdade, que causaria alterações nos hormônios esteróides. A menor exposição das células mamária ao estrogênio diminuiria o risco de desenvolvimento do CM (25, 58).

Dentre os fatores de risco passíveis de prevenção, depois do tabagismo, o sobrepeso/obesidade parece ser uma das causas mais importantes do câncer que podem ser evitadas na população com estilo de vida ocidentalizado. Dentre os indivíduos não tabagistas, a prevenção do sobrepeso/obesidade é uma das principais estratégias para a prevenção do câncer (59).

2.4.3 Fatores de risco associados ao estilo de vida

a. Alcoolismo

A elevada ingestão de álcool está associada à etiologia do câncer da cavidade oral, da faringe, da laringe, do esôfago e do fígado e, ao aumento do risco de câncer de mama e provavelmente do coloretal (59). Na década de 90, 3% dos casos de câncer de mama, em todo o mundo foram atribuídos à elevada ingestão de álcool (4). Vários estudos epidemiológicos confirmam a hipótese de que o consumo de álcool está relacionado ao aumento de risco de CM, independente do estado menopausal (60-64).

Os mecanismos pelos quais o consumo de álcool poderia causar o câncer ainda não foram estabelecidos. No entanto, várias hipóteses são propostas. Acredita-se que metabólitos reativos provenientes do etanol, como o acetaldeído, ou ainda, outras substâncias químicas presentes nas bebidas alcoólicas, como as *N-nitrosaminas*, podem ter efeito carcinogênico. Além disso, o álcool pode agir como solvente, facilitando a entrada de agentes carcinogênicos nas células. Outro mecanismo está associado à interferência do etanol no metabolismo do estrogênio que age influenciando os níveis do hormônio e os receptores de estrogênio. Também deve-se salientar que o alcoolismo normalmente está associado a uma dieta monótona, deficiente em nutrientes, o que aumenta a suscetibilidade dos tecidos aos agentes carcinogênicos. Além de existir uma interação entre o folato e o efeito do álcool no câncer de mama, em que o aumento do consumo de folato parece amenizar parcialmente o risco causado pela ingestão de álcool (3, 4, 63, 65-67).

b. Tabagismo

O tabaco, além do câncer de pulmão, é causa do tumor de laringe, pâncreas, rins, bexiga e, associado ao alcoolismo, é responsável pela maior incidência de carcinomas da cavidade oral e do esôfago. Do total de 7 milhões de mortes anuais devido ao câncer, 40% podem ser prevenidas. Destas mortes que são passíveis de prevenção, 60% são causadas pelo tabaco. Na maioria dos

países desenvolvidos, o tabaco é responsável por cerca de 30% dos tumores malignos. Apesar de todos os efeitos maléficos já conhecidos do tabaco ao organismo, os estudos ainda não conseguiram estabelecer uma associação entre o tabagismo e o risco de CM (4, 10, 68-70).

c. Prática de atividade física

A má alimentação e o sedentarismo associados ao sobrepeso ou obesidade podem levar ao aumento do risco de desenvolvimento de vários tipos comuns de câncer, como o de esôfago, de coloretal, de mama, de endométrio e dos rins. Dados atuais demonstram que 19% da mortalidade por câncer de mama é atribuída ao aumento do peso e inatividade física (10).

Os estudos prospectivos evidenciam que a prática intensa de atividade física diminui o risco de câncer de mama na pós-menopausa (71-75).

Dois mecanismos ajudam a explicar a maneira pela qual a atividade física pode reduzir o risco de CM. Um deles é por diminuir os níveis de estrógenos e andrógenos nas mulheres na pós-menopausa (76). Além disso, o stress oxidativo aumentado devido à peroxidação lipídica, provocada pela atividade física, aumenta a apoptose celular, o que levaria à destruição de células potencialmente pré-cancerígenas.

2.4.4 História prévia de doença benigna da mama e história familiar de câncer de mama

As doenças benignas da mama (DBM) são importantes fatores de risco para o desenvolvimento futuro do câncer de mama. As DBM englobam várias alterações histológicas, usualmente subdividas em lesões não proliferativas, lesões proliferativas sem atipias e hiperplasia atípica, sendo que as duas últimas estão associadas ao risco aumentado do CM (24, 77). As DBM não proliferativas não aumentam o risco de CM (77, 78). Achados de calcificação pela biópsia podem indicar um aumento do risco (78).

O risco de CM pode aumentar se, associado à DBM, a mulher apresentar história familiar de CM (24, 78). Entretanto, outros estudos não conseguiram encontrar significância entre DBM e história familiar de CM (79, 80).

A história familiar de câncer de mama aumenta o risco de desenvolvimento do CM. Mulheres que tiveram parentes de primeiro grau com CM têm um risco 3 vezes maior de desenvolvimento da doença quando comparadas à população geral. Sendo esse risco agravado ainda mais se mãe e irmã tiverem sido acometidas pelo CM (29).

Cerca de 5 a 10% das causas de desenvolvimento do CM estão relacionadas a alterações genéticas (81). Mutações nos genes de alta penetrância relacionados ao CM como o BRCA1, BRCA2 e p53 conferem um alto risco de desenvolvimento hereditário do CM. Contudo, a baixa frequência dessas mutações na população justifica a pequena incidência do CM de mama devido a esses fatores (24).

2.4.5 Fatores dietéticos

No século XVIII, com o advento da Revolução Industrial na Europa um novo padrão de vida e alimentação se instaurou. Esses novos hábitos acarretaram mudanças no perfil da população, que se tornou mais alta e mais pesada, com maior expectativa de vida e com indivíduos bem nutridos (apesar da pobreza manter-se como um grave problema nos grandes centros). Por outro lado, a urbanização também trouxe para essa população maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas como a obesidade, diabetes tipo 2, doenças coronarianas e alguns tipos de câncer (3).

O sistema industrial gerou um padrão alimentar de alta densidade energética. Em que os principais alimentos consumidos são carnes, leite e derivados, óleos e gorduras hidrogenadas, grãos refinados e açúcar, sal, alimentos processados, refrigerantes e bebidas alcoólicas. Esse novo padrão alimentar é pobre em fibras e grãos integrais, que foram substituídos pela farinha de trigo, atualmente o principal cereal consumido na maioria dos países ocidentais.

Além disso, o padrão de consumo de vegetais, frutas e peixe varia muito de acordo com o clima e localização geográfica (3).

E, foi a partir da segunda metade do século XX que especialistas em todo o mundo começaram a avaliar o impacto desse padrão alimentar na saúde da população, especialmente durante a vida adulta.

As evidências de que fatores da alimentação poderiam estar associados com a incidência do câncer, surgiram a partir de observações da associação entre o padrão alimentar e a taxa de incidência do câncer. Notou-se que, a partir da década de 70, os países desenvolvidos do ocidente, que possuíam um padrão alimentar típico da era industrial, tinham maiores taxas de incidência de câncer colorretal, da mama e da próstata. Ao contrário dos países em desenvolvimento que possuíam uma dieta baseada em alimentos integrais, baixo consumo de produtos de origem animal, de gordura e de açúcar, onde foi observada baixa incidência dos cânceres tipicamente “ocidentais” (82).

Estudos epidemiológicos mostraram que a exposição ao padrão de vida ocidental teve um impacto relevante no risco de câncer de mama em asiáticos que migraram para os Estados Unidos. E o risco de desenvolver o CM foi aumentando entre as gerações até atingir valores iguais aos da população branca norte americana (83-85).

Diante desses resultados, a comunidade científica despertou interesse em avaliar o efeito da dieta no risco de desenvolvimento do câncer. De fato, os fatores da dieta exercem um papel importante nos estágios da carcinogênese. Estima-se que a dieta seja responsável por cerca de 30% dos casos de câncer nos países desenvolvidos, e aproximadamente 20% dos casos nos países em desenvolvimento (28, 86).

Dados da literatura indexada têm mostrado que o elevado consumo de carne, produtos lácteos, gorduras e álcool estão relacionados ao maior risco de desenvolvimento do câncer de mama, enquanto que o consumo de fibras,

frutas, vegetais, antioxidantes e fitoestrógenos exerceriam papel protetor (53, 87-94).

O consumo aumentado de carne e produtos lácteos parece estar associado ao maior risco de desenvolvimento do CM, contudo os resultados dos estudos ainda são contraditórios (53, 95, 96).

Lima (2008) (97), em estudo caso-controle conduzido no Brasil, avaliou o padrão alimentar de mulheres com câncer de mama residentes no nordeste brasileiro e encontrou que o maior consumo de carne vermelha esteve positivamente associado ao maior risco de desenvolvimento do CM (OR= 4,30; IC 95%= 1,74-10,67).

A gordura proveniente dos produtos lácteos parece ter maior associação com o risco de CM. Estudos que avaliaram a ingestão de produtos lácteos com baixo teor de gordura encontraram menor risco de CM com o elevado consumo desses alimentos (98, 99), enquanto que o alto consumo de produtos lácteos ricos em gordura elevou o risco de CM (100). No entanto, o mecanismo pelo qual a maior ingestão de carnes e produtos lácteos estaria associada com o desenvolvimento do câncer ainda não foi esclarecido.

Já o consumo de frutas e vegetais pode auxiliar na redução do risco de câncer por serem fontes de numerosas substâncias com potente ação anti-carcinogênica, incluindo folato, carotenóides, flavonóides, vitaminas, e outros compostos bioativos (91).

Vários estudos indicam que o consumo elevado de frutas e vegetais diminuiria o risco de desenvolvimento de câncer, especialmente cânceres do trato respiratório e digestivo (3, 101), e provavelmente do câncer de mama (21, 97, 102-104). Contudo, esses dados não foram confirmados por estudos prospectivos, que encontraram pequena relação entre o consumo de frutas e vegetais e o menor risco de câncer de mama (59, 105, 106).

Frutas e vegetais contém uma larga variedade de compostos bioativos, alguns dos quais são conhecidos como fitoquímicos. Os fitoquímicos são classificados

de acordo com sua estrutura química e característica funcional, incluindo: salicilatos, fitosteróis, saponinas, glucosinolatos, polifenóis, inibidores de protease, monoterpenos, fitoestrógenos, sulfidos, terpenos e lecitinas (3).

Diversos fitoquímicos têm sido avaliados quanto ao seu papel na prevenção do câncer de mama. Os fitoestrógenos podem ser classificados em dois principais tipos; isoflavonas, encontradas em produtos derivados da soja, e lignanas, encontradas principalmente em cereais (centeio) e sementes (linhaça), podendo ser encontrada também em cerejas, chá e alguns vegetais (88).

As isoflavonas podem atuar de maneira semelhante aos estrógenos, mas com atividade bem menor do que a do estradiol, ou ainda, como antagonista destes, diminuindo a sua biodisponibilidade (53).

É possível que o efeito das isoflavonas na prevenção do câncer de mama seja pronunciado naquelas mulheres que consomem produtos derivados de soja ao longo da vida, como as mulheres japonesas e em outros países asiáticos (107-109). Todavia, não há evidências convincentes que o consumo de soja e isoflavonas durante a vida adulta possam diminuir o risco de desenvolvimento do CM (110, 111).

No entanto, existem evidências de que a genisteína, isoflavona presente na soja, pode promover o crescimento de tumores mamários sensíveis ao estrogênio, além de inibir a ação do tamoxifeno (importante medicamento para o tratamento do CM) (112).

A hipótese de que o maior consumo de fibras poderia exercer uma ação preventiva no câncer de mama é difícil de ser avaliada já que o maior consumo de fibras normalmente está associado a uma elevada ingestão de frutas e vegetais e a uma baixa ingestão de gorduras, o que interfere na associação com o risco de desenvolvimento do CM. Alguns autores têm associado o maior consumo de fibras com a maior excreção de estrogênio e diminuição da concentração do estradiol sérico (113-115).

Os estudos que investigam o papel das vitaminas antioxidantes como o retinol (vitamina A), o beta-caroteno (pró-vitamina A), o alfa-tocoferol (vitamina E) e o ácido ascórbico (vitamina C) no combate ao câncer de mama ainda são controversos.

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar essa ação, tendo destaque o combate ao stress oxidativo. O aumento do consumo de antioxidantes diminui o stress oxidativo, por impedir o dano celular causado pelas espécies reativas de oxigênio formadas durante as reações inflamatórias. Dessa forma, as vitaminas antioxidantes protegeriam os tecidos contra a injúria, e conseqüentemente, reduziria a incidência de inúmeras doenças crônicas, dentre elas o câncer (116-119).

Em geral, os resultados dos estudos epidemiológicos não são convincentes em relação ao papel protetor da vitamina E e da vitamina C no combate ao câncer (120-122). O EURAMIC (*The European Community Multicentre Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Cancer of the Breast*), um extenso estudo caso-controle europeu, não encontrou associação entre o conteúdo de beta-caroteno e vitamina E no tecido adiposo e o risco de desenvolvimento do câncer de mama (123). Já um estudo caso-controle realizado no Canadá que avaliou a ingestão dietética de carotenóides e ácidos graxos essenciais, encontrou que a ingestão combinada de carotenóides totais e o ácido graxo docosahexaenóico (DHA) pode reduzir o risco de câncer de mama (124). Em relação aos carotenóides outros estudos têm evidenciado uma possível ação protetora contra o CM (121, 122).

Enfim, deve-se salientar a dificuldade em associar um único fator da alimentação com o risco de desenvolvimento do câncer de mama. Visto que, um alimento possui diversos componentes que podem gerar maior ou menor chance de promoção do CM e sua interação com outros componentes da dieta, com fatores genéticos, assim como com outros fatores do ambiente, também podem influenciar o risco de desenvolver o CM.

2.4.6 Lipídios e câncer de mama

As primeiras evidências de que os lipídios da dieta poderiam influenciar o risco de desenvolver o câncer de mama surgiram em 1942, quando o pesquisador Tannenbaum (125) demonstrou que a incidência da neoplasia mamária foi maior em ratos alimentados com uma dieta suplementada com gordura.

A partir de então, evidências epidemiológicas de que a maior disponibilidade *per capita* de gordura estaria associada a uma maior incidência do câncer de mama (126), despertou ainda mais o interesse da comunidade científica em avaliar tal fato. Contudo, os resultados dos estudos ainda são controversos e a possível associação continua sendo altamente debatida.

O consumo de lipídios totais é amplamente variável em todo o mundo. Normalmente, regiões mais desenvolvidas como a Europa, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia possuem ingestão média de lipídios totais mais elevadas (30 a 40% do total calórico), proveniente principalmente do maior consumo de carne e produtos lácteos. Ao contrário das regiões menos desenvolvidas, como na África, Ásia e América Latina, onde o consumo de lipídios totais varia de 20 a 30% do total calórico, embora esses valores sejam crescentes nas últimas décadas (3). O Brasil segue a mesma tendência de aumento dos países em desenvolvimento em relação ao consumo de lipídios totais, como pode ser observado na figura 2.5 (127).

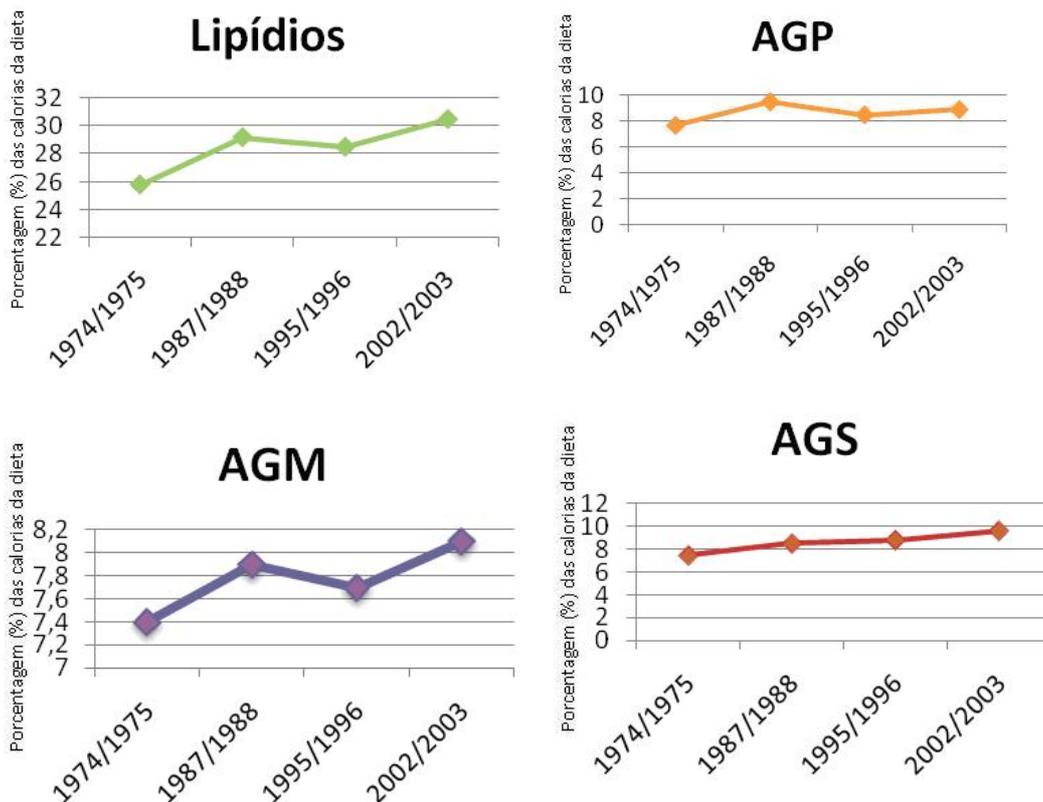


Figura 2.5 Evolução da participação relativa (%) de lipídios totais e classes de ácidos graxos no total de calorias determinados pelos dados de estudos domiciliares de 1974 a 2003, Brasil.

Fonte: Adaptado de Levy-Costa *et al.* (127)

No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) de 2002-2003 revelaram que os óleos e gorduras vegetais e gorduras animais representam 14,1% no total de calorias determinado pela aquisição alimentar domiciliar, sendo a maior parcela proveniente dos óleos e gorduras vegetais 12,8% (127). A participação relativa (%) dos principais alimentos fontes de lipídios, distribuída entre os meios urbano e rural, pode ser observada na Figura 2.6.

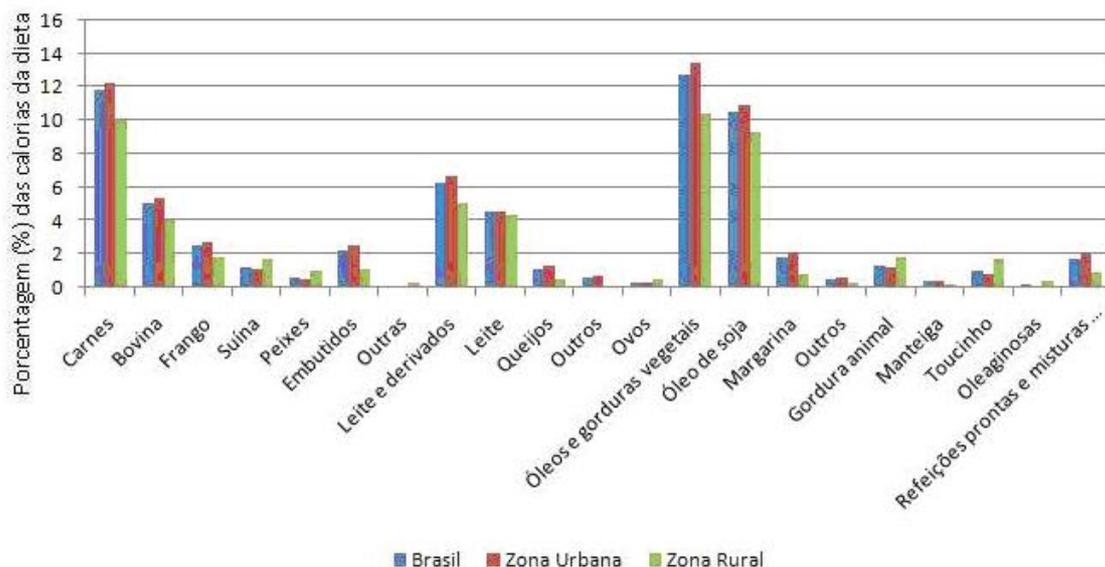


Figura 2.6 Participação relativa (%) dos principais alimentos fontes de lipídios no total de calorias determinado pela aquisição domiciliar por situação do domicílio. Brasil 2002/2003.

Fonte: Adaptado de Levy-Costa *et al.* (127)

Os países ocidentais que possuem taxas mais elevadas de CM apresentam alto consumo de gordura (88). Por outro lado, alguns países não confirmam essa associação. Por exemplo, na Indonésia, onde o consumo de gordura é relativamente baixo (15 a 20% da energia total), o CM possui uma alta incidência, sendo o segundo tipo de neoplasia entre as mulheres. E, estudo caso-controle conduzido neste país, demonstrou associação positiva entre os lipídios dietéticos e o CM (128).

Em geral, estudos de correlações internacionais entre a ingestão de gordura e o risco de CM, e estudos de migração relatam uma associação positiva entre o lipídio dietético e o risco de CM (29). Estudos caso-controle corroboram esses resultados (129, 130). Já a maioria dos estudos prospectivos não demonstrou associação nem evidência entre a ingestão de gordura e o risco de CM (131). O que está em acordo com o relatório mais recente da WCRF (*World Cancer Research Fund*) que expõe que as evidências dos estudos epidemiológicos prospectivos de que os lipídios totais da dieta poderiam estar associados à maior incidência do CM são inconsistentes; enquanto que estudos caso-controle mostram uma associação positiva significativa (3).

Todavia, a qualidade do ácido graxo (AG) da dieta parece ser mais importante do que a quantidade total de gordura consumida. Dentro desse contexto, os ácidos graxos saturados (AGS), ácidos graxos poliinsaturados da família n-6 (AGP n-6) e uma alta relação AGP n-6/ AGP n-3 parecem estar relacionados ao maior risco de desenvolvimento do CM. Enquanto que os ácidos graxos monoinsaturados (AGM) e os ácidos graxos poliinsaturados da família n-3 (AGP n-3) parecem exercer um papel de proteção ao risco de CM.

Estudo de coorte conduzido por Byrne *et al.* (131) não encontrou aumento na incidência do CM associado ao maior consumo de lipídios da dieta e ácidos graxos específicos entre mulheres na pós-menopausa, sem história prévia de doença benigna da mama.

Em meta-análise publicada por Boyd *et al.* (96), incluindo todos os artigos publicados até Julho de 2003, foi encontrada associação positiva para a ingestão total de lipídios (RR= 1,13; IC 95%= 1,03-1,25) e para o maior consumo de AGS (RR= 1,19; IC 95%= 1,06-1,35). Contudo, a maioria dos trabalhos não demonstra associação significativa para o maior consumo de AGS e o risco de CM (132-135).

Em relação ao AGM, alguns estudos evidenciaram associação entre o maior consumo de ácido oléico (18:1 n-9) (130, 136), principal AGM da dieta, ou entre o maior consumo de azeite de oliva (134, 136, 137) (cujo principal componente é o ácido oléico) e o menor risco de desenvolvimento do CM. Contudo, os estudos em relação ao AGM ainda são controversos, alguns autores encontraram associação positiva com o CM (133) sendo que, a maioria não encontra tal associação (134, 135, 138). A hipótese de que outros fatores associados à dieta mediterrânea ou que o azeite de oliva possua outros compostos que possam estar influenciando nesse efeito de proteção precisa ser melhor investigada.

Bonilla-Fernández *et al.* (130), em estudo caso-controle conduzido na cidade do México, avaliaram o consumo alimentar de 141 mulheres diagnosticadas com CM e igual número de mulheres controle, pareadas por idade. Os

resultados deste estudo mostraram que uma alta ingestão de AGP (OR= 0,10; IC 95%=0,02-0,40) e vitamina E (OR=0,10; IC 95%= 0,02-0,44) tiveram uma associação inversa com o risco de desenvolvimento do CM em mulheres na pós-menopausa. Os demais ácidos graxos não demonstraram associação. Esses resultados estão em acordo com os de De Stefani *et al.* (138), que em um estudo caso-controle, conduzido em Montevideo no Uruguai, encontraram que os AGP totais e o ácido linoléico estavam associados a um menor risco do CM (OR= 0,26; IC 95%= 0,13-0,53). Em contradição, uma maior ingestão do ácido graxo alfa-linolênico (AAL) foi associado ao maior risco de desenvolvimento do CM (OR= 3,79; IC 95%= 1,53-9,40).

O maior consumo dos AGP n-3 foi associado ao menor risco de CM (139), assim como o consumo do ácido eicosapentaenóico (EPA) (140). No entanto, os resultados quanto ao efeito protetor do AG alfa-linolênico ainda são contraditórios. Alguns estudos sobre o consumo do ácido alfa-linolênico estão em acordo com os resultados encontrado por De Stefani *et al.*, que mostraram associação inversa com o risco de desenvolvimento do CM (135, 140).

Maillard *et al.* (146), em estudo conduzido na França, encontraram uma associação positiva significativa entre o maior consumo de ácido linoléico (AL) e o risco de desenvolvimento do CM (OR= 2,31; IC 95%= 1,15-4,37). No entanto, outros estudos não encontraram qualquer associação entre o consumo de AGP n-6 e o CM (135, 140, 141).

Alguns autores, entretanto, discutem que o equilíbrio na relação AGP n-6/AGP n-3, provavelmente seja mais relevante como fator de proteção às doenças crônicas, do que quando se avalia a ação dos AGP como agentes promotores ou protetores do câncer de maneira isolada (136, 139, 140, 142).

Há evidências de vários mecanismos prováveis pelos quais os AG da dieta influenciariam na carcinogênese. Uma das principais funções dos ácidos graxos é a composição das membranas celulares. A qualidade dos AG presente na dieta influencia a composição dos fosfolipídios da membrana celular, determinando a fluidez da membrana. O maior conteúdo de AGP torna

a membrana celular mais fluida, o que favorece a atividade de enzimas da membrana, como o citocromo P-450, que tem um importante papel na carcinogênese (143).

Além disso, a proporção dos AGP da membrana celular é um dos principais fatores que irá determinar qual classe de eicosanóides será sintetizada (144). Eicosanóides são substâncias biologicamente ativas derivadas dos AG essenciais que atuam no organismo modulando a atividade inflamatória e a resposta imune, além de estarem envolvidos no processo de agregação plaquetária, crescimento e diferenciação celular. Os AGP são liberados da membrana fosfolipídica da célula, pela ação de fosfolipases, e vão servir de substrato para as enzimas cicloxigenases (COX₁ e COX₂) e lipoxigenases (LOX) ou citocromo P-450 monooxigenase (145). Os principais AGP envolvidos nessa modulação são os AGP da família n-6, o ácido linoléico (AL, 18:2 n-6) e o ácido araquidônico (AA, 20:4 n-6), e os AGP da família n-3, ácido eicosapentaenóico (EPA, 20:5 n-3) e ácido docosahexaenóico (DHA, 22:6 n-3) (146). Os AGP n-3, EPA e DHA, têm maior facilidade em deslocar o AA da membrana celular, e por isso, são considerados os AGP n-3 biologicamente mais ativos. O AA induz a produção de prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos) da série 2 e leucotrienos da série 4, que têm maior potencial inflamatório. Além disso, prostaglandinas da série 2 estão relacionadas com a carcinogênese por inibir a apoptose e estimular a proliferação celular (145). Já o EPA leva à síntese de prostanóides da série 3 e leucotrienos da série 5, que são considerados anti-inflamatórios (147).

Outro mecanismo pelo qual os AG da dieta podem interferir no processo da carcinogênese é pela peroxidação lipídica. AGP são suscetíveis à peroxidação. Dessa maneira, dietas ricas em AGP podem resultar em maior consumo de AG oxidados presentes na dieta ou aumentar a peroxidação lipídica no organismo. Os metabólitos dessa reação são extremamente tóxicos e podem favorecer a carcinogênese por estimular a proliferação celular, que visa repor as células perdidas em função da toxicidade (148). Além do mais, os AG da dieta, assim como os metabólitos da peroxidação lipídica, podem agir na etapa de iniciação

da carcinogênese. O malondialdeído e o radical hidroxila, produtos da peroxidação lipídica, são mutagênicos e podem formar DNA aductos (149). Finalmente, os produtos da peroxidação podem atuar como transdutores de sinais, alterando a proliferação celular e a apoptose (150).

Outra provável via pela qual o elevado consumo de gordura poderia elevar o risco de desenvolvimento do CM é que os lipídios da dieta podem aumentar a produção endógena de estrogênio, por afetar a biodisponibilidade deste hormônio, devido à elevada concentração plasmática de ácidos graxos livres (151, 152).

Por fim, os ácidos graxos da dieta podem ainda induzir à expressão de genes específicos, a maioria dos genes estudados estão relacionados ao metabolismo de carboidratos e lipídios (148). Os ácidos graxos e seus metabólitos podem afetar a atividade de fatores de transcrição, expressão gênica e transdução de sinais, que geram modificações nos mecanismos de proliferação ou apoptose celular (145).

Diante de todos os resultados apresentados fica claro que é provável que exista uma associação entre os AG da dieta e o CM, contudo essas hipóteses necessitam de confirmação.

2.5 Biomarcadores da ingestão de lipídios

A gordura é um componente da dieta de difícil mensuração pelos métodos tradicionais de inquérito alimentar. Tendo em vista que a gordura contida nos alimentos é muito difícil de ser quantificada; além da gordura presente em preparações, como bolos, tortas, molhos, dentre outros, que podem não ter sido elaborado pelo indivíduo entrevistado, tornando-se praticamente impossível a determinação da qualidade e quantidade de gordura presente nestes alimentos. Além disso, os indivíduos tendem a sub-relatar a quantidade de gordura ingerida, por ser um nutriente socialmente indesejado, sendo esse problema agravado em indivíduos com excesso de peso (153). Esse é um dos fatores que explicam as contradições encontradas nos resultados das

pesquisas que buscam encontrar associação entre a ingestão de gordura com o risco de desenvolvimento de doenças, como o câncer de mama.

A utilização de biomarcadores tem sido considerada um avanço para as pesquisas em nutrição, uma vez que os nutrientes podem ser aferidos diretamente dos compartimentos corpóreos, reduzindo os possíveis erros inerentes aos métodos de avaliação dietética, facilitando a avaliação do estado nutricional (154).

Os biomarcadores são parâmetros biológicos utilizados para determinar ou monitorar uma substância de interesse. Correspondem à medida da substância ou de seus metabólitos em vários meios biológicos, como sangue, urina, tecidos, ar exalado, entre outros (155, 156). As utilizações destes biomarcadores podem ser inúmeras, como na avaliação da exposição a uma determinada substância, dos efeitos de substâncias específicas, diagnóstico clínico, na detecção precoce de deficiências, para elucidar relação causa-efeito e dose-resposta, efeitos adversos e/ou toxicidade, dentre outros (155).

Os biomarcadores dietéticos são utilizados para medir a exposição a um nutriente em amostras biológicas, como sangue, tecidos, urina ou cabelo, podendo indicar a ingestão dietética e a presença de doenças relacionadas com a ingestão destes nutrientes, já que muitas doenças podem ser prevenidas ou causadas por fatores dietéticos. Podem ser utilizados também para avaliar a precisão dos inquéritos dietéticos (157, 158).

Segundo Potischman (2003a) (159) os biomarcadores dietéticos podem ser utilizados em combinação com os inquéritos dietéticos, a fim de se minimizar os erros inerentes aos inquéritos, ou ainda, para alguns nutrientes em que os dados de tabelas de composição de alimentos não estão disponíveis ou estão incompletas. Além do mais, os biomarcadores fornecem uma estimativa mais próxima do estado do nutriente do que os inquéritos dietéticos, por muitas vezes considerar a absorção e a utilização do nutriente. Entretanto, apesar de apresentarem vantagens sobre os inquéritos dietéticos, os biomarcadores dietéticos não dispensam a utilização destes métodos, uma vez que os

inquéritos são instrumentos úteis na prática clínica, baratos e possuem boa correlação com os biomarcadores.

Para a utilização de um biomarcador é necessário o conhecimento acerca do metabolismo do nutriente, desde a sua absorção até a sua excreção, de modo que seja possível a escolha da amostra que melhor reflete o estado deste nutriente (160).

A maioria dos ácidos graxos pode ser sintetizada, alongada e dessaturada endogenamente o que pode representar uma limitação para o uso dos biomarcadores do consumo alimentar. Entretanto, em dietas com adequado fornecimento dos ácidos graxos, esse fato geralmente não ocorre. Por exemplo, os ácidos graxos saturados podem ser sintetizados endogenamente, mas isso raramente ocorre em indivíduos com consumo calórico adequado e mais de 25% da sua energia proveniente das gorduras (161).

Em outras situações o conhecimento desse metabolismo pode servir para avaliar a deficiência de algum nutriente. Como no caso do consumo inadequado de ácidos graxos essenciais, EPA e DHA, que leva a um aumento da concentração plasmática do ácido docosapentaenóico (DPA). Portanto, a maior concentração desse ácido graxo tem sido sugerida como um biomarcador para a deficiência dos ácidos graxos essenciais (162).

Um biomarcador de confiança do estado de micronutrientes em humanos deve responder sensivelmente, especificamente e prever mudanças na concentração e/ou estoque dos nutrientes; ser sensível para mensuração, estar na forma e quantidade que pode ser mensurado objetivamente e com reprodutibilidade, refletir mudanças no tecido alvo ou fluido que possui impacto direto com a saúde, apresentar baixo custo de coleta, ser representativo de toda a dieta, durante todo o período de tempo de análise (163).

Apesar de não se ter um biomarcador que reflita a quantidade total de gordura consumida, é possível avaliar o consumo de ácidos graxos exógenos não essenciais e dos ácidos graxos essenciais com bastante precisão (164). Os AG presentes no tecido humano não são, na sua maioria, essenciais e são ingeridos

através da dieta ou produzidos endogenamente. Para estudos que desejam avaliar a associação entre as fontes exógenas de AG e sua relação com doenças crônicas, um dos melhores biomarcadores de ingestão a longo prazo disponível é o tecido adiposo (164).

Os ácidos graxos podem ser medidos como ácidos graxos livres no soro, ou compondo os triglicerídeos circulantes, a membrana dos eritrócitos, os fosfolipídios ou éster de colesterol, ou ainda, no tecido adiposo de diferentes regiões (164)(170).

Dependendo do local de determinação do ácido graxo, ele pode ser considerado como biomarcador de curto, médio ou longo prazo. Os AG livres circulantes e os quilomícrons refletem o consumo imediatamente após as refeições, sendo biomarcadores de curto prazo. Os triglicerídeos do soro refletem a ingestão passada de horas a dias, sendo também considerado um biomarcador de curto prazo. E quando os AG são avaliados nos fosfolipídios de membrana ou ésteres de colesterol podem refletir o consumo de semanas passadas (165).

O tecido adiposo, devido à sua estabilidade e baixo *turnover* é considerado o biomarcador ideal para avaliar a ingestão de ácidos graxos a longo prazo, refletindo uma ingestão relativa a aproximadamente 1 a 2 anos pregressos (166). Além disso, o tecido adiposo apresenta outras vantagens: o procedimento para coleta da amostra oferece baixo risco de contaminação, o tecido adiposo pode ser aspirado de diversas regiões corporais (abdominal e glútea são as mais comuns), e requer pequena quantidade de amostra, aproximadamente 10 mg de amostra são suficientes para análise, que pode ser realizada por cromatografia gasosa (CG) ou cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (167).

A utilização de biomarcadores tem sido considerada um avanço nos estudos nutricionais, visto as limitações e dificuldades de obtenção de dados confiáveis por meio de inquéritos dietéticos. Contudo, o inquérito alimentar continua sendo o principal instrumento para avaliação do consumo alimentar, tanto na prática clínica quanto em pesquisas epidemiológicas. Esforços devem ser feitos com o

intuito de aprimorar e validar novos instrumentos que obtenham dados confiáveis e precisos.

2.6 Avaliação do consumo alimentar em estudos epidemiológicos

A estimativa do consumo alimentar é fator primordial em estudos nutricionais e de saúde, tanto para a avaliação de indivíduos quanto para a população. É essencial para investigar a relação dieta-saúde, formular intervenções políticas, avaliar a adequação da suplementação alimentar, e monitorar tendências do consumo alimentar, exposição a fatores de risco, e conformidade com o guia alimentar (168).

Atualmente, o aumento do interesse no estudo da dieta como fator etiológico de doenças, especialmente as doenças crônicas não transmissíveis, vem estimulando o desenvolvimento e avaliação de métodos com aplicação epidemiológica.

Alguns epidemiologistas, entretanto, consideram improvável avaliar com exatidão as dietas das populações devido às grandes limitações e dificuldades existentes nessa determinação (169). Seja qual for o método escolhido para quantificar o consumo alimentar, este é passível de variações e erros de medidas. A obtenção de um método que forneça dados válidos e confiáveis em estudos epidemiológicos é tarefa difícil, uma vez que não existe um padrão ouro para a avaliação da ingestão de alimentos e nutrientes (170, 171).

A percepção do que se come; a memória do entrevistado; efeitos decorrentes da idade, sexo e estado nutricional; período do ciclo menstrual; crenças e tabus alimentares; aspectos culturais; condição socioeconômica; a variação diária e a sazonalidade; e ainda o desenho do estudo; o método de coleta de dados; as tabelas de composição de alimentos; os *softwares* de avaliação dietética; as receitas dos alimentos; o treinamento do entrevistador; a colaboração do entrevistado são alguns dos possíveis fatores de erros que levarão a variabilidade na estimativa do consumo alimentar (169-173).

Diferentes metodologias são utilizadas para explicar a ingestão habitual de populações. Dentre tantas, as mais empregadas nos estudos epidemiológicos são: recordatório de 24 horas, registro alimentar, pesagem direta dos alimentos, história dietética, e questionário de frequência de consumo alimentar.

O questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA) é um método retrospectivo, considerado o mais prático e informativo método de avaliação da ingestão dietética, utilizado principalmente em estudos epidemiológicos que relacionam dieta e doença, visando mostrar o papel da dieta na etiologia das doenças crônicas (170, 174-178). Embora o QFCA tenha sido desenvolvido e utilizado durante as décadas de 60 e 70, inicialmente em estudos de incidência de câncer, tanto a nutrição quanto a epidemiologia ainda consideram este método com certo ceticismo (179).

O QFCA pode ser semi-quantitativo ou apenas qualitativo. Consiste numa lista pré-estabelecida de alimentos e alternativas de frequência de consumo num período de tempo determinado, por exemplo, a frequência do consumo pode ser relatada em número de vezes por dia, semana, mês, raramente ou nunca (174).

O número e o tipo de alimentos e categorias incluídos no questionário variam de acordo com a proposta de estudo a ser realizada. Quando se objetiva focar um ou alguns nutrientes específicos, a lista de alimentos pode ser organizada com grupos específicos de alimentos, alimentos peculiares, ou consumidos periodicamente em associação com eventos ou estações do ano. Em contrapartida, essa lista deve ser suficientemente abrangente para estimar a ingestão dietética total e a diversidade alimentar (180).

Uma maneira de aumentar a precisão dos dados do QFCA é adicionar perguntas secundárias sobre detalhes do consumo alimentar, como tipo de gordura utilizada para preparar os alimentos, as características especiais das refeições como hiposódica ou hipolipídica, o uso de adoçantes ou de suplementos alimentares (169).

Dentre as vantagens do QFCA destacam-se a sua capacidade de caracterizar a dieta habitual do indivíduo com baixo custo, a menor necessidade de especialização do entrevistador, e a possibilidade de ser aplicado em entrevista pessoalmente, auto-administrada e enviado pelo correio; possui relativa rapidez na aplicação dos questionários e fácil padronização dos métodos. Não necessita da aplicação de vários inquéritos (181).

A dependência da memória dos hábitos passados é uma das maiores fonte de erro do QFCA. Esse fato pode levar à limitação nas respostas de idosos, e pode ser influenciada pela ingestão atual. Os entrevistados, normalmente, apresentam dificuldades na quantificação dos alimentos. Um novo questionário deve ser proposto de acordo com o objetivo do estudo e população pesquisada, devendo o inquérito ser novamente validado (181, 182). Os estudos de validação irão estimar os erros de medição do próprio método, que são as principais fontes de erros nos estudos epidemiológicos (177, 183).

Nenhum método usado para estimar o consumo alimentar é totalmente livre de erros, como pode ser visto na Tabela 2.1. Os erros podem ser randomizados/aleatórios ou sistemáticos, ocorrendo variações interindividuais (entre indivíduos) ou intraindividuais (no mesmo indivíduo).

Tabela 2.1 Fontes de erros nos métodos de avaliação individual do consumo alimentar.

Fontes de Erro	Pesagem direta dos alimentos	Recordatório de 24 horas	História dietética e QFCA
Tabelas de alimentos/ receitas	+	+	+
Codificação dos alimentos	+	+	+
Estimativa errada do peso dos alimentos	-	+	+
Informação errada	-	+	+
Variação habitual da dieta	+	+	-
Freqüência errada	-	-	+
Modificação do padrão alimentar	<u>±</u>	<u>±</u>	-
Viés das respostas	<u>±</u>	<u>±</u>	<u>±</u>
Viés da amostra	+	+	+

Fonte: Luzzi, AF (2002) – Adaptado de Bingham (1987).

(+) Sofre influência da fonte de erro em questão

(±) Pode ser influenciada pela fonte de erro em questão

(-) Não sofre influência da fonte de erro em questão

2.6.1 Ajuste energético

O controle da ingestão calórica total é um fator essencial quando se deseja avaliar a ação de um nutriente específico. Isso porque diferenças na ingestão calórica entre os grupos avaliados pode interferir no ganho ou perda de peso, o que implicaria em diferentes efeitos fisiológicos, que podem determinar uma fonte de viés nos resultados (3).

Em estudos epidemiológicos usam-se métodos estatísticos para ajustar a ingestão de fatores da dieta pelo total de calorias ingeridas. O melhor método para se fazer esse ajuste tem sido bastante discutido. Os dois métodos mais indicados são o uso da densidade energética (por exemplo, expressar a

ingestão do nutriente como % do total de energia) ou a análise de regressão para cálculo do nutriente residual (184).

Em análises epidemiológicas, a densidade energética não é o ajuste mais recomendado se a ingestão calórica estiver associada com o risco da doença. Nesse caso, a ingestão energética total deve ser adicionada como parte separada do modelo. Uma outra vantagem do ajuste energético é que ele possui menos erros de medida do que a análise da ingestão bruta do nutriente. Isso porque super ou subestimação da ingestão de um nutriente específico tendem a estar altamente correlacionados com a super ou subestimação da ingestão calórica total, que é corrigido pelo ajuste energético (185).

A avaliação da ingestão alimentar é complexa, pois sofre interferência de fatores emocionais, sociais, fisiológicos e culturais. Nenhum método de avaliação do consumo alimentar é totalmente livre de erros. Deve-se, entretanto, garantir maior validade e confiabilidade dos dados, avaliar cuidadosamente o desenho do estudo, o seu objetivo, o financiamento disponível e a viabilidade do trabalho para se definir com segurança qual seria o método que pode atender às expectativas do investigador, com menor variabilidade e maior confiabilidade. O profissional deve atentar-se no planejamento do estudo, para escolher o melhor instrumento a ser utilizado, considerando e buscando minimizar todos os fatores que poderiam estar aumentando a variabilidade das estimativas do consumo alimentar.

2.7 Referências Bibliográficas

1. OPAS Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. . Brasília; 2003 Contract No.: Document Number].
2. WHO Cancer. Geneva; 2006 [updated 2006; cited 2008 16 de março]; Fact sheet n° 297:[Available from: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/print.html].
3. WCRF,AICR. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective Washington, DC: WCRF, World Cancer Research Fund; AICR, American Institute for Cancer Research; 2007.
4. Stewart B, Kleihues P. World Cancer Report. Lyon: IARC, International Agency for Research on Cancer; WHO, World Health Organization; 2003
5. Freitas RN. Alimentos funcionais e câncer. In: Costa NMB, Rosa CdOB, editors. Alimentos funcionais. Viçosa; 2006. p. 202.
6. Sainsbury JR, Anderson TJ, Morgan DA. ABC of breast diseases: breast cancer. *BMJ*. 2000 Sep 23;321(7263):745-50.
7. Ellsworth DL, Ellsworth RE, Liebman MN, Hooke JA, Shriver CD. Genomic instability in histologically normal breast tissues: implications for carcinogenesis. *Lancet Oncology*,. 2004;5:753-8.
8. WHO, International Union Against Cancer. Global action against cancer. Geneva: World Health Organization, WHO; International Union Against Cancer, UICC; 2005 Contract No.: Document Number].
9. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*. 2001 Sep;2(9):533-43.
10. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva; 2003 Contract No.: Document Number].
11. WHO. The World Health Organization's Fight Against Cancer: Strategies That Prevent, Cure and Care. Geneva: WHO, World Health Organization; 2007 Contract No.: Document Number].
12. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
13. Wünsch Filho VM, J. E. Cancer mortality in Brazil 1980-1995: regional patterns and time trends. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(3):250-7.
14. Azevedo G, Mendonça S. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. *Revista de Saude Publica* 1992;26:290-4.

15. Brasil. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2007 Contract No.: Document Number].
16. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001 Oct 15;94(2):153-6.
17. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007 Apr 19;356(16):1670-4.
18. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001 Oct;37 Suppl 8:S4-66.
19. Tyczynski JEB, F.; Parkin, M.D. Breast Cancer in Europe. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002 [updated 2002; cited 2008 01 de março de 2008]; Available from: www.enccr.com/fr.
20. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002 Jan 1;97(1):72-81.
21. Hirose K, Matsuo K, Iwata H, Tajima K. Dietary patterns and the risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci*. 2007 Sep;98(9):1431-8.
22. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*. 2001 Feb 28;38(1):103-13; discussion 13-6.
23. Feigelson HS, Henderson BE. Estrogens and breast cancer. *Carcinogenesis*. 1996 Nov;17(11):2279-84.
24. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
25. Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers - evidence and hypotheses from epidemiological findings. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000 Nov 30;74(5):357-64.
26. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002 Jan;7(1):3-15.
27. Vogel VG. Breast cancer prevention: a review of current evidence. *CA Cancer J Clin*. 2000 May-Jun;50(3):156-70.
28. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*. 2002 Sep 14;360(9336):861-8.
29. Kelsey JL, Gammon MD. The epidemiology of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 1991 May-Jun;41(3):146-65.

30. Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2000(27):17-37.
31. Tovar-Guzman V, Hernandez-Giron C, Lazcano-Ponce E, Romieu I, Hernandez Avila M. Breast cancer in Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. *Rev Saude Publica.* 2000 Apr;34(2):113-9.
32. Hormones and breast cancer. *Hum Reprod Update.* 2004 Jul-Aug;10(4):281-93.
33. Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB, Malone KE, Stanford JL, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Jun 7;87(11):827-35.
34. Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Br J Cancer.* 1990 Jan;61(1):110-9.
35. Rookus MA, van Leeuwen FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. Netherlands Oral Contraceptives and Breast Cancer Study Group. *Lancet.* 1994 Sep 24;344(8926):844-51.
36. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Zauber AG, Strom BL, Warshauer ME, et al. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1996 Jan 1;143(1):25-37.
37. White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Apr 6;86(7):505-14.
38. Prentice RL, Thomas DB. On the epidemiology of oral contraceptives and disease. *Adv Cancer Res.* 1987;49:285-401.
39. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer.* 1990 Dec 1;66(11):2253-63.
40. Harlap S. Oral contraceptives and breast cancer. Cause and effect? *J Reprod Med.* 1991 May;36(5):374-95.
41. Thomas DB. Oral contraceptives and breast cancer: review of the epidemiologic literature. *Contraception.* 1991 Jun;43(6):597-642.
42. Ursin G, Wu AH, Hoover RN, West DW, Nomura AM, Kolonel LN, et al. Breast cancer and oral contraceptive use in Asian-American women. *Am J Epidemiol.* 1999 Sep 15;150(6):561-7.
43. Tessaro S, Beria JU, Tomasi E, Barros AJ. [Oral contraceptive and breast cancer: a case-control study]. *Rev Saude Publica.* 2001 Feb;35(1):32-8.

44. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27;346(26):2025-32.
45. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA*. 1991 Apr 17;265(15):1985-90.
46. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995 Jun 15;332(24):1589-93.
47. Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodigues-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1992 Feb;79(2):286-94.
48. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 May;168(5):1473-80.
49. Chlebowski RT, Col N. Menopausal hormone therapy after breast cancer. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):410-1.
50. De Luca LA, Zambotti RP, Tobias P, Uemura G, Schmitt FC. Terapêutica de reposição hormonal e câncer de mama / Hormonal replacement therapy and breast cancer *Revista Brasileira de Mastologia*. 1998;8(1):42-51.
51. Innes K, Byers T, Schymura M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol*. 2000 Dec 15;152(12):1121-8.
52. Hilakivi-Clarke L. Mechanisms by which high maternal fat intake during pregnancy increases breast cancer risk in female rodent offspring. *Breast Cancer Res Treat*. 1997 Nov-Dec;46(2-3):199-214.
53. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *The Oncologist*. 2003 May 13;8:326-34.
54. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Apr 17;94(8):606-16.
55. La Guardia M, Giammanco M. Breast cancer and obesity. *Panminerva Med*. 2001 Jun;43(2):123-33.
56. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA*. 1997 Nov 5;278(17):1407-11.

57. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004 Sep 20;111(5):762-71.
58. Riobo P, Fernandez Bobadilla B, Kozarcewski M, Fernandez Moya JM. [Obesity in women]. *Nutr Hosp*. 2003 Sep-Oct;18(5):233-7.
59. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr*. 2004 Feb;7(1A):187-200.
60. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 1998 Feb 18;279(7):535-40.
61. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002 Nov 18;87(11):1234-45.
62. Tjonneland A, Thomsen BL, Stripp C, Christensen J, Overvad K, Mellemeaer L, et al. Alcohol intake, drinking patterns and risk of postmenopausal breast cancer in Denmark: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*. 2003 Apr;14(3):277-84.
63. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer*. 2006 Aug 15;119(4):884-7.
64. Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, Judd JT, Brown ED, Corle DK, et al. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2001 May 2;93(9):710-5.
65. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2143-51.
66. Poschl G, Stickel F, Wang XD, Seitz HK. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proc Nutr Soc*. 2004 Feb;63(1):65-71.
67. Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur SM, Vachon CM, et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology*. 2001 Jul;12(4):420-8.
68. Rohan TE, Baron JA. Cigarette smoking and breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1989 Jan;129(1):36-42.

69. Lash TL, Aschengrau A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *Am J Epidemiol*. 1999 Jan 1;149(1):5-12.
70. London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner BA, Speizer FE. Prospective study of smoking and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Nov 1;81(21):1625-31.
71. Wyrwich KW, Wolinsky FD. Physical activity, disability, and the risk of hospitalization for breast cancer among older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Jul;55(7):M418-21.
72. Cerhan JR, Chiu BC, Wallace RB, Lemke JH, Lynch CF, Torner JC, et al. Physical activity, physical function, and the risk of breast cancer in a prospective study among elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998 Jul;53(4):M251-6.
73. Hirose K, Hamajima N, Takezaki T, Miura S, Tajima K. Physical exercise reduces risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci*. 2003 Feb;94(2):193-9.
74. Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol*. 2002 Aug;12(6):435-4.
75. Friedenreich CM, Bryant HE, Courneya KS. Case-control study of lifetime physical activity and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 15;154(4):336-47.
76. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res*. 2004;6(5):213-8.
77. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):229-37.
78. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.
79. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA*. 1992 Feb 19;267(7):941-4.
80. Carter CL, Corle DK, Micozzi MS, Schatzkin A, Taylor PR. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol*. 1988 Sep;128(3):467-77.
81. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. 2005 Jan-Mar;9(1):208-21.

82. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975 Apr 15;15(4):617-31.
83. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Nov 17;85(22):1819-27.
84. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1991 Jun;63(6):963-6.
85. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol*. 1991 Mar;20(1):76-81.
86. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*. 1981;66:1191-308.
87. Willett WC. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Jan;10(1):3-8.
88. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Nutrition and breast cancer. *Breast*. 2003 Dec;12(6):412-6.
89. Stoll BA. Breast cancer and the western diet: role of fatty acids and antioxidant vitamins. *Eur J Cancer*. 1998 Nov;34(12):1852-6.
90. Hanf V, Gonder U. Nutrition and primary prevention of breast cancer: foods, nutrients and breast cancer risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Dec 1;123(2):139-49.
91. McCullough ML, Giovannucci EL. Diet and cancer prevention. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6349-64.
92. Willett WC. Diet and breast cancer. *J Intern Med*. 2001 May;249(5):395-411.
93. Garófolo A, Lopez FA, Petrilli AS. High prevalence of malnutrition among patients with solid non-hematological tumors as found by using skinfold and circumference measurements. *Med J*. 2005;123(1516-3180).
94. Hunter DJ. Role of dietary fat in the causation of breast cancer: counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Jan;8(1):9-13.
95. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2002 Feb;31(1):78-85.

96. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer*. 2003 Nov 3;89(9):1672-85.
97. Lima FELL, Maria do Rosário Dias de Oliveira; Costa, Maria José de Carvalho; Fisberg, Regina Mara. Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008 abr;20(4):820-8.
98. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Mar 20;94(6):437-46.
99. Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Sep 4;94(17):1301-11.
100. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jul 16;95(14):1079-85.
101. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*. 2003 Oct;3(10):768-80.
102. Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Miura S, Tajima K. Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer*. 2003 Nov 1;107(2):276-82.
103. Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C, Favero A, Talamini R, Negri E. Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology*. 1998 May;9(3):338-41.
104. La Vecchia C, Altieri A, Tavani A. Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies. *Eur J Nutr*. 2001 Dec;40(6):261-7.
105. van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, Clavel-Chapelon F, et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):183-93.
106. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):769-76.
107. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol*. 2002 Jun;3(6):364-73.
108. Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis*. 2002 Sep;23(9):1491-6.

109. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 May;10(5):483-8.
110. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, et al. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer.* 1999 Dec;81(7):1248-56.
111. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Jan;77(2):171-83.
112. de Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth. *Ann Pharmacother.* 2001 Sep;35(9):1118-21.
113. Cohen LA. Dietary fiber and breast cancer. *Anticancer Res.* 1999 Sep-Oct;19(5A):3685-8.
114. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control.* 1997 Nov;8(6):922-8.
115. Rose DP. Dietary fiber and breast cancer. *Nutr Cancer.* 1990;13(1-2):1-8.
116. Traber MG. Vitamin E: too much or not enough? *Am J Clin Nutr.* 2001 Jun;73(6):997-8.
117. Traber MG. How much vitamin E? ... Just enough! *Am J Clin Nutr.* 2006 Nov;84(5):959-60.
118. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr.* 2003 Mar;133 Suppl 3:933S-40S.
119. Choi SW, Benzie IF, Collins AR, Hannigan BM, Strain JJ. Vitamins C and E: acute interactive effects on biomarkers of antioxidant defence and oxidative stress. *Mutat Res.* 2004 Jul 13;551(1-2):109-17.
120. Byers T, Guerrero N. Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. *Am J Clin Nutr.* 1995 Dec;62(6 Suppl):1385S-92S.
121. Tamimi RM, Hankinson SE, Campos H, Spiegelman D, Zhang S, Colditz GA, et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2005 Jan 15;161(2):153-60.
122. Sato R, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Hoffman SC, Norkus EP, Comstock GW. Prospective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 May;11(5):451-7.

123. van 't Veer P, Strain JJ, Fernandez-Crehuet J, Martin BC, Thamm M, Kardinaal AF, et al. Tissue antioxidants and postmenopausal breast cancer: the European Community Multicentre Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Cancer of the Breast (EURAMIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996 Jun;5(6):441-7.
124. Nkondjock A, Ghadirian P. Intake of specific carotenoids and essential fatty acids and breast cancer risk in Montreal, Canada. *Am J Clin Nutr.* 2004 May;79(5):857-64.
125. Tannenbaum A. The genesis and growth of tumors. III Effects of a high fat diet. *Cancer Research.* 1942;2:468-75.
126. Willett WC. Fat, energy and breast cancer. *J Nutr.* 1997 May;127(5 Suppl):921S-3S.
127. Levy-Costa RBS, R.; Pontes, N.S.; Monteiro, C.A. Household food availability in Brazil: distribution and trends (1974-2003). *Rev Saúde Pública.* 2005;39(4):530-40.
128. Wakai K, Dillon DS, Ohno Y, Prihartono J, Budiningsih S, Ramli M, et al. Fat intake and breast cancer risk in an area where fat intake is low: a case-control study in Indonesia. *Int J Epidemiol.* 2000 Feb;29(1):20-8.
129. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med.* 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:63S-70S.
130. Bonilla-Fernandez P, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez LE, Tortolero-Luna G, Lopez-Carrillo L. Nutritional factors and breast cancer in Mexico. *Nutr Cancer.* 2003;45(2):148-55.
131. Byrne C, Rockett H, Holmes MD. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer risk: lack of an association among postmenopausal women with no history of benign breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Mar;11(3):261-5.
132. Goodstine SL, Zheng T, Holford TR, Ward BA, Carter D, Owens PH, et al. Dietary (n-3)/(n-6) fatty acid ratio: possible relationship to premenopausal but not postmenopausal breast cancer risk in U.S. women. *J Nutr.* 2003 May;133(5):1409-14.
133. London SJ, Sacks FM, Stampfer MJ, Henderson IC, Maclure M, Tomita A, et al. Fatty acid composition of the subcutaneous adipose tissue and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 May 19;85(10):785-93.
134. La Vecchia C, Favero A, Franceschi S. Monounsaturated and other types of fat, and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1998 Dec;7(6):461-4.

135. Klein V, Chajes V, Germain E, Schulgen G, Pinault M, Malvy D, et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2000 Feb;36(3):335-40.
136. Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Navajas JF, et al. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Epidemiol*. 1998 Feb 15;147(4):342-52.
137. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 1994 Sep 15;58(6):774-80.
138. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer*. 1998 May 18;76(4):491-4.
139. Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer*. 2002;42(2):180-5.
140. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonniere F, et al. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*. 2002 Mar 1;98(1):78-83.
141. Nkondjock A, Shatenstein B, Ghadirian P. A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. *Breast*. 2003 Apr;12(2):128-35.
142. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother*. 2002 Oct;56(8):365-79.
143. Murphy MG. Dietary fatty acids and membrane protein function. *J Nutr Biochem*. 1990 Feb;1(2):68-79.
144. Broughton KS, Wade JW. Total fat and (n-3):(n-6) fat ratios influence eicosanoid production in mice. *J Nutr*. 2002 Jan;132(1):88-94.
145. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jun;79(6):935-45.
146. McEntee MF, Whelan J. Dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal neoplasia. *Biomed Pharmacother*. 2002 Oct;56(8):380-7.
147. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug;56 Suppl 3:S14-9.

148. Glauert HP. Dietary Fatty Acids and Cancer. In: Chow CK, editor. Fatty acids in foods and their health implications: CRC; 2008. p. 1085-108.
149. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*. 2002 Dec 27;181-182:219-22.
150. West JD, Marnett LJ. Endogenous reactive intermediates as modulators of cell signaling and cell death. *Chem Res Toxicol*. 2006 Feb;19(2):173-94.
151. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Mar 17;91(6):529-34.
152. Bartsch H, Nair J, Owen RW. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis*. 1999 Dec;20(12):2209-18.
153. Wynder EL, Cohen LA, Winters BL. The challenges of assessing fat intake in cancer research investigations. *J Am Diet Assoc*. 1997 Jul;97(7 Suppl):S5-8.
154. Blanck HM, Bowman BA, Cooper GR, Myers GL, Miller DT. Laboratory issues: use of nutritional biomarkers. *J Nutr*. 2003 Mar;133 Suppl 3:888S-94S.
155. Amorim LCA. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2003;6(2):158-70.
156. Morrissey PA, Sheehy PJ. Optimal nutrition: vitamin E. *Proc Nutr Soc*. 1999 May;58(2):459-68.
157. Bingham SA. Biomarkers in nutritional epidemiology. *Public Health Nutr*. 2002 Dec;5(6A):821-7.
158. Marshall JR. Methodologic and statistical considerations regarding use of biomarkers of nutritional exposure in epidemiology. *J Nutr*. 2003 Mar;133 Suppl 3:881S-7S.
159. Potischman N, Freudenheim JL. Biomarkers of nutritional exposure and nutritional status: an overview. *J Nutr*. 2003 Mar;133 Suppl 3:873S-4S.
160. Potischman N. Biologic and methodologic issues for nutritional biomarkers. *J Nutr*. 2003 Mar;133 Suppl 3:875S-80S.
161. Arab L, Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr*. 2002 Dec;5(6A):865-71.
162. Uauy RD, Birch DG, Birch EE, Tyson JE, Hoffman DR. Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Res*. 1990 Nov;28(5):485-92.

163. Benzie IF. Vitamin C: prospective functional markers for defining optimal nutritional status. *Proc Nutr Soc.* 1999 May;58(2):469-76.
164. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr.* 2003 Mar;133 Suppl 3:925S-32S.
165. Kohlmeier L. Future of dietary exposure assessment. *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar;61(3 Suppl):702S-9S.
166. Beynen AC, Hermus RJ, Hautvast JG. A mathematical relationship between the fatty acid composition of the diet and that of the adipose tissue in man. *Am J Clin Nutr.* 1980 Jan;33(1):81-5.
167. Kohlmeier L, Kohlmeier M. Adipose tissue as a medium for epidemiologic exposure assessment. *Environ Health Perspect.* 1995 Apr;103 Suppl 3:99-106.
168. Buzzard IM. Rationale for an international conference series on dietary assessment methods. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jan;59(1 Suppl):143S-5S.
169. Willett WC. *Nutritional Epidemiology.* New York: Oxford University; 1998.
170. Lopes ACS, Caiaffa WT, Mingoti SA, Lima-Costa MFF. Ingestão alimentar em estudos epidemiológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2003;6(3):209-19.
171. Garcia RWD. Representações sobre consumo alimentar e suas implicações em inquéritos alimentares: estudo qualitativo em sujeitos submetidos à prescrição dietética. *Revista de Nutrição.* 2004 jan/mar;17(1):15-28.
172. Witschi JC. Short-term dietary recall and recording methods. In: W W, editor. *Nutritional epidemiology.* New York: Oxford University Press; 1990. p. 52-68.
173. Cavalcante AAM, Priore SE, Franceschini SCC. Estudos de consumo alimentar: aspectos metodológicos gerais e o seu emprego na avaliação de crianças e adolescentes. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.* 2004 jul./set;4(3):229-40.
174. Pereira RK, S. Uso do questionário de frequência na avaliação do consumo alimentar progresso. *Revista de Saúde Pública.* 1999;33(6):209-19.
175. Lima FEL, Fisberg RM, Slater B. Desenvolvimento de um questionário quantitativo de frequência alimentar (QQFA) para um estudo caso-controle de dieta e câncer de mama em João Pessoa – PB. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2003;4(6):373-9.
176. Ribeiro AB, Cardoso MA. Construção de um questionário de frequência alimentar como subsídio para programas de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. *Revista de Nutrição.* 2002 maio/ago;15(2):239-45.

177. Slater B, Philippi ST, Marchioni DML, Fisberg RM. Validação de questionários de frequência alimentar – QFA: considerações metodológicas. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2003;3(6):200-8.
178. Kaaks R, Plummer M, Riboli E, Esteve J, van Staveren W. Adjustment for bias due to errors in exposure assessments in multicenter cohort studies on diet and cancer: a calibration approach. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jan;59(1 Suppl):245S-50S.
179. Willett WC. Future directions in the development of food-frequency questionnaires. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jan;59(1 Suppl):171S-4S.
180. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Oxford University Press: Oxford University Press; 1990.
181. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos. . Barueri, SP: Manole; 2005.
182. Thompson FE, Byers T. Dietary assessment resource manual. *J Nutr.* 1994 Nov;124(11 Suppl):2245S-317S.
183. Crispim SP, Franceschini SCC, Priore SE, Fisberg RM. Validation of dietary measurement: a review. *Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição=JBrazilian Soc Food Nutr.* 2003 dez;26:127-41.
184. Jaime PCL, M.R.D.O.; Fornés, N.S.; Zerbini, C.A.F. Comparative study among two methods for energy adjustment for nutrient intake. *J Brazilian Soc Food Nutr.* 2003 dez;26:11-8.
185. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol.* 1986 Jul;124(1):17-27.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a interação entre o perfil de ácidos graxos da dieta e do tecido adiposo mamário e o risco de desenvolvimento do câncer de mama.

3.2 Objetivos Específicos

Realizar avaliação clínica, sócio-econômica e antropométrica das mulheres com e sem câncer de mama.

Obter amostras do tecido adiposo da mama das mulheres participantes do estudo que forem submetidas à biópsia ou cirurgia da mama.

Determinar o perfil de ácidos graxos do tecido adiposo das mulheres submetidas à biópsia ou cirurgia da mama.

Avaliar a diferença do perfil lipídico do tecido adiposo entre as mulheres com câncer de mama e doença benigna da mama e suas possíveis interações no risco do desenvolvimento do câncer de mama.

Avaliar o consumo alimentar por meio de um questionário semiqüantitativo de consumo alimentar das mulheres componentes da amostra.

Investigar a existência de diferença no consumo de lipídios da dieta, entre as mulheres com câncer de mama e sem a doença, e sua possível associação com o risco de desenvolvimento de câncer de mama.

4. METODOLOGIA

4.1 Apresentação

Este trabalho é parte integrante do projeto intitulado “*Correlação entre fatores dietéticos, clínicos e genéticos e a ocorrência de câncer de mama em mulheres atendidas pelo serviço de mastologia da Maternidade Odete Valadares em Belo Horizonte, MG*”, que foi desenvolvido em uma parceria entre a Universidade Federal de Ouro Preto e a Universidade Federal de Viçosa.

No total, foram avaliadas 710 mulheres. Destas, 56 pacientes foram excluídas por apresentarem história prévia de outro tipo de câncer; questionários incompletos; ou por não apresentarem mamografia ou resultado do exame anátomo-patológico. Ao final, o banco de dados constou de 654 mulheres, sendo 255 (39%) casos, 220 (33,6%) doenças benignas da mama e 179 (27,4%) controles. Deste grupo, foi coletado tecido adiposo da mama de 192 mulheres, das quais 5 pacientes tiveram que ser excluídas. E 247 mulheres responderam ao questionário de consumo alimentar.

4.2 Desenho do estudo

4.2.1 Área do estudo

O estudo foi realizado na Maternidade Odete Valadares da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, durante o período de janeiro a julho de 2006.

O setor de mastologia deste hospital era referência nacional no tratamento do câncer de mama, tendo mais de 20 anos de criação, e possuía em sua equipe nove mastologistas, um cirurgião plástico, psicólogos e outras especialidades.

No ano de 2005, a unidade foi responsável por 25% das operações de câncer de mama da Região Metropolitana de Belo Horizonte e pelo atendimento de mil consultas por mês.

No entanto, a Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), em janeiro de 2006, determinou a transferência de parte da equipe de mastologia da Maternidade Odete Valadares para o Hospital Alberto Cavalcanti, também localizado em Belo Horizonte, onde estava sendo criado um centro de referência no atendimento ao câncer o CACON – Centro de Alta Complexidade em Oncologia.

4.2.2 População do estudo

A população estudada foi composta por mulheres atendidas pelo serviço de mastologia ou pelo serviço de ginecologia deste hospital. Os serviços de mastologia e ginecologia atendem mulheres de Belo Horizonte e região, encaminhadas pelos postos de saúde, para realização de mamografia, consulta e acompanhamento ambulatorial e procedimentos cirúrgicos de tratamento e propedêutica.

4.2.3 Critérios de inclusão

As mulheres selecionadas deveriam ser pacientes da Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte, MG. Todas as mulheres encaminhadas para procedimentos cirúrgicos da mama foram convidadas a participar do estudo. Já as mulheres que iriam receber qualquer outro tipo de atendimento nos serviços de mastologia ou ginecologia deveriam possuir mamografia recente, para inclusão no grupo. Estes critérios foram adotados no sentido de promover maior homogeneidade da amostra.

4.2.4 Critérios de exclusão

Foram excluídas do estudo mulheres com história pessoal de qualquer outro tipo de câncer, ou aquelas cujo resultado do exame anatomopatológico fosse suspeito ou indeterminado para o padrão citopatológico de malignidade.

Para controle da homogeneidade e confiabilidade dos resultados da análise dietética não foi aplicado o inquérito alimentar nas voluntárias que:

- residissem fora da região metropolitana de Belo Horizonte, ou que residiam a menos de 10 anos nessa região;

- tivessem qualquer patologia que necessitasse de modificações alimentares como diabetes, insuficiência renal ou gota;

- apresentassem diagnóstico de doença benigna da mama ou câncer de mama em período anterior à data da entrevista.

4.3 Delineamento do estudo

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

Aquelas mulheres que atendiam aos critérios de inclusão da pesquisa foram convidadas a participar do estudo. Antes da entrevista eram explicados os objetivos, o protocolo e os procedimentos da pesquisa, posteriormente sendo solicitada a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Quando menor de idade ou incapaz de entendimento da pesquisa, era solicitada a autorização ao responsável pela paciente.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FHEMIG (parecer nº310) e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/Ministério da Saúde (parecer nº1889/2005) (Anexo 2).

As voluntárias do estudo foram categorizadas em 3 grupos:

O grupo caso (CA) foi composto por aquelas mulheres que após realizarem cirurgia da mama tiveram diagnóstico de câncer de mama comprovado pelo exame anatomopatológico.

O grupo doença benigna da mama (DBM) foi formado pelas mulheres que após a cirurgia da mama, receberam diagnóstico de fibroadenoma, hiperplasia ductal atípica, papiloma ou outras doenças benignas da mama, não sendo diagnosticado o câncer de mama.

O grupo controle (CO) foi constituído por mulheres que possuíam mamografia recente (máximo de 2 anos anterior a data da entrevista), com categoria I ou categoria II segundo os critérios de classificação BI-RADS de acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia (1); ausência de história pessoal de câncer

e de qualquer lesão benigna ou maligna na mama e ausência de história familiar de câncer de mama.

4.4 Cálculo do tamanho da amostra

A amostra foi calculada a partir do número de cirurgias realizadas pelo serviço de mastologia, durante o período de janeiro a julho de 2006. O referido serviço realizava aproximadamente 1220 cirurgias por ano das quais 20 a 30% (aproximadamente 230) eram diagnosticadas como câncer de mama e as demais mulheres apresentavam doença benigna da mama ou realizavam outros procedimentos cirúrgicos na mama. Assim, esperava-se em um período de 6 meses obter pelo menos 103 casos de câncer de mama, considerando perda de 10% (exclusão ou não participação no projeto).

Devido ao período de transição que o serviço de mastologia estava passando, com parte de sua equipe sendo transferida da Maternidade Odete Valadares para o Hospital Alberto Cavalcanti, onde estava sendo criado o CACON o número de cirurgias foi menor do que o esperado.

Todas as pacientes que realizaram cirurgia da mama durante o período de coleta foram convidadas a participar do estudo, não sendo computada nenhuma recusa.

4.5 Coleta de dados e critérios de classificação

A fim de assegurar a qualidade na coleta dos dados todos os entrevistadores eram nutricionistas (quatro profissionais) ou estudantes de Nutrição (dois estudantes concluintes do curso), que foram previamente treinados pelos coordenadores da pesquisa.

Durante a entrevista o entrevistador e em alguns casos a voluntária desconhecia o diagnóstico, exceto nos casos das pacientes do grupo CO. Os questionários e as amostras coletadas foram codificados e o banco de dados só foi conhecido após a análise de todo material biológico.

Após o consentimento para participação na pesquisa cada voluntária respondia a um questionário, aplicado face a face, sobre dados de perfil sócio-econômico,

de história clínica, ginecológica e obstétrica, de estilo de vida e de frequência semiqüantitativa de consumo alimentar. Foram aferidas também medidas antropométricas (Anexo 3 e 4). Das voluntárias encaminhadas para a cirurgia da mama foi coletada amostra de material biológico para análise posterior. Todos os procedimentos foram realizados em um único encontro.

4.5.1 Variáveis socio-demográficas

Tempo e local de residência: estimado em anos e cidade pertencente ou não a região metropolitana de Belo Horizonte.

Situação conjugal: casada; separada, viúva, ou solteira (2).

Escolaridade: categorizada de acordo com a última série concluída, com aprovação no nível ou grau mais elevado que havia freqüentado, seguindo as classificações: Não alfabetizada (analfabeto a 1ª série do Ensino Fundamental incompleta); Alfabetizada ou Alfabetização de adultos; Antigo primário incompleto ou 1 a 3ª série; Antigo primário completo ou Elementar completo ou 1 a 4ª série; Ginásio incompleto ou 5 a 7ª série; Ginásio completo ou 5 a 8ª série; Antigo clássico completo ou Normal incompleto ou Ensino médio incompleto; Antigo clássico completo ou Normal completo ou Ensino médio completo; Superior ou Superior mestrado ou Superior doutorado (2).

Profissão/Ocupação: categorizada de acordo com a seção de atividade do trabalho principal: educação, saúde; serviços sociais; outros serviços coletivos sociais e pessoais e serviços domésticos (2).

Renda mensal familiar e *per capita*: somatório dos salários adquiridos pelos membros da família que trabalham, e renda *per capita* calculada pela divisão da renda mensal pelo número de membros da família.

4.5.2 Variáveis clínicas

História prévia de lesão benigna da mama: foi investigada a existência ou não de história prévia de doença benigna da mama, considerando a memória e conhecimento da paciente sobre sua história clínica.

História familiar de neoplasia da mama: em caso afirmativo, optou-se por subdividir a presença de câncer de mama em parentes de primeiro grau, considerando mãe, irmãs e filha; e parentes de segundo e terceiro graus, considerando avó, tia e prima, conforme descrito por (3).

Diabetes, gota e insuficiência renal: A história pessoal de diabetes, gota e insuficiência renal foi investigada e, em caso afirmativo, não era realizado o QSFA para evitar viés na análise de consumo alimentar.

4.5.3 Variáveis ginecológicas e obstétricas

Idade da menarca: idade em anos da primeira menstruação.

Idade da primeira gestação: idade em anos em que ocorreu a primeira gravidez completa.

Número de gestações com filhos vivos: número de gestações no qual o filho foi considerado nascido vivo, ou seja, após a expulsão ou extração completa do corpo materno, independentemente do tempo de duração da gestação, manifestou algum sinal de vida (respiração, choro, movimento de músculos de contração voluntária, batimento cardíaco), ainda que tenha falecido em seguida (2).

Número de abortos: número total de abortos sofridos pela mulher. O abortamento é caracterizado como a interrupção da gravidez antes da 22^a semana de gestação (4).

Número de natimortos: número total de filhos nascidos mortos, ou seja, quando o óbito ocorre antes da expulsão completa do corpo materno, após 22 semanas completas ou mais de gestação (4).

Aleitamento materno: aleitamento predominantemente exclusivo (leite materno é a única fonte de alimento para o recém-nascido, podendo ocasionalmente receber água ou chá); aleitamento materno parcial (recebia outros alimentos como sucos e papas); ambos por um período mínimo de seis meses (5-7)

Uso de contraceptivo oral (CTO): via de administração (intramuscular, intravaginal, intradérmico e oral); tempo de uso e classificação como conjugados (estrogênio e progesterona em cada ciclo) ou não-conjugados (apenas progesterona em cada ciclo).

Idade da menopausa: idade em anos, avaliada pela ausência de menstruação por um período de 12 meses anterior à entrevista (8).

Terapia de reposição hormonal (TRH): presença ou ausência da TRH (considerado o nome comercial do medicamento; a classificação do hormônio, conjugado ou não conjugado; a via de administração e o tempo de uso).

4.5.4 Variáveis antropométricas e de composição corporal

Peso: foi aferido utilizando-se balança eletrônica TANITA® - *Tanita Body Fat Monitor Scale* (Modelo TBF 531®, *Tanita Corporation of America, Illinois*), com capacidade para 150 kg e sensibilidade de 100 g. A pesagem foi realizada conforme as técnicas preconizadas por Jelliffe (9). As voluntárias vestiam o menor número de roupas possível, sendo utilizado um avental de pano, e retirado sapatos e adornos. Todas foram orientadas a permanecer no centro da plataforma com o peso distribuído centralmente entre os pés, com olhar para o horizonte, até a confirmação do valor (10).

Estatura: foi determinada com o auxílio do antropômetro vertical Alturaexata® que possui uma haste rígida dotada de uma escala bilateral de 35 a 213 cm e divisão de 1 mm, bem como uma base de sustentação metálica. As pacientes foram medidas descalças, com calcanhares unidos, joelhos juntos e os pés formando um ângulo de 45°, em posição ereta, olhando para o horizonte, de modo que as costas permanecessem o mais reta possível, possibilitando que a fossa poplíteia, as nádegas e os ombros pudessem aproximar ou tocar a haste rígida do antropômetro. A leitura foi realizada no milímetro mais próximo quando o esquadro móvel acompanhando a haste vertical encostou-se à cabeça do indivíduo (11, 12).

Circunferência da cintura (CC): foi aferida com o auxílio de uma fita métrica milimetrada e inelástica com escala de 1 mm, no nível de 2,5 cm da cicatriz

umbilical e abaixo da costela, na linha média axilar, com o indivíduo em pé, e expiração normal, conforme proposto pela (13). Valores superiores ou igual a 88 cm foram adotados como ponto de corte para verificar risco de comorbidades (14).

Índice de massa corporal (IMC): o IMC foi calculado com os dados obtidos de peso e estatura, pela relação do peso (kg) pela estatura (m) ao quadrado (13). A avaliação do estado nutricional foi feita pelo IMC e o critério adotado para a classificação do IMC foi o estabelecido para adultos pela Organização Mundial de Saúde (13). Dessa forma, mulheres com $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ foram classificadas como baixo peso, de 18,5 a $24,9 \text{ kg/m}^2$ como eutróficas, de 25,0 a $29,9 \text{ kg/m}^2$ como sobrepeso e maior que 30 kg/m^2 como obesidade. Posteriormente, para análise estatística, o estado nutricional foi agrupado em dois grupos, sendo que as mulheres classificadas como baixo peso e eutrofia formaram um grupo e as classificadas como sobrepeso e obesidade outro grupo.

Composição corporal: o percentual de gordura corporal foi estimado pela bioimpedância elétrica vertical utilizando a balança TANITA® - *Tanita Body Fat Monitor Scale* (Modelo TBF 531®, *Tanita Corporation of America, Illinois*), com precisão de 1% para gordura corporal (15).

A classificação do estado nutricional foi definida de acordo com o critério proposto por Gallagher *et al.* (16) para a população afro-americana e branca, para o sexo feminino, de acordo com a idade (Quadro 4.1).

Quadro 4.1: Valores estabelecidos para % de Gordura Corporal para o sexo feminino.

Idade (Anos)	Classificação do Estado Nutricional (% de gordura corporal)			
	Baixo Peso	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade
20 – 39	< 21	≥ 21 e < 33	≥ 33 e < 39	≥ 39
40 – 59	< 23	≥ 23 e < 34	≥ 34 e < 40	>40
60 - 79	< 23	≥ 24 e < 36	≥ 36 e < 42	>42

Fonte: Gallagher *et al.* (16)

Estadiamento do tumor: a classificação das neoplasias malignas da mama foi realizada segundo critério da sexta edição do Sistema TNM, da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (17) (Quadros 4.2 e 4.3). Todos os dados do tumor, inclusive o tipo histológico e pesquisa imuno-histoquímica de receptores de estrógeno e progesterona, foram obtidos dos laudos do exame anátomo-patológico arquivados nos prontuários dos voluntários na Maternidade Odete Valadares. Os laudos foram analisados após as cirurgias da mama, tendo sido realizado o estadiamento patológico do tumor.

Quadro 4.2: Critérios de estadiamento patológico para o câncer de mama (TNM)

Tumor	
Tumor <i>in situ</i>	pTis
≤ 2 cm	pT1
≤ 1 cm	pT1 mic
Até 0,5 cm	pT1a
0,5 a 1,0 cm	pT1b
1 a 2 cm	pT1c
> 2 a 5 cm	pT2
> 5 cm	pT3
Invadir pele ou músculo ou for carcinoma inflamatório	pT4 (T4a - invade parede torácica, T4b- pele, T4c- ambos, T4d- inflamatório.
Linfonodo	
0 Linfonodos	pN0
Micrometástase, >0,2mm e ≤ 2mm	pN1mi
1 a 3 linfonodos axilares	pN1a
Linfonodos mamários internos com metástase microscópica por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente.	pN1b
1 a 3 linfonodos axilares mamários internos com metástase microscópica por biópsia de linfonodo sentinela, mas não clinicamente aparente.	pN1c
4 a 9 linfonodos axilares	pN2a
Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, sem linfonodos axilares	pN2b
≥ 10 linfonodos axilares ou infra-claviculares	pN3a
Linfonodos mamários internos, clinicamente aparentes, com linfonodos axilares e mamários internos com metástase microscópica por biópsia de linfonodos sentinela, mas não clinicamente aparente.	pN3b
Linfonodos supra-claviculares	pN3c
Metástase	
Sem metástase à distância	M0
Com metástase à distância	M1

Fonte: Greene *et al.* (18)

Quadro 4.3. Grupamento por estádios

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio 1	T1	N0	M0
Estádio II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
Estádio III A	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio III B	Qualquer T	N3	M0
Estádio III C	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Greene *et al.* (2002) (18)

4.5.5 Variáveis de estilo de vida

Nível de atividade física: as mulheres foram questionadas quanto à prática de atividade física, a frequência semanal e o tempo gasto para a realização da atividade física. A classificação do nível de atividade física foi baseada nos parâmetros elaborados pelo Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul – (19), por meio do Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ, versão curta.

Foi classificada como sedentária a mulher que não realizava qualquer atividade física; como pouco ativa aquela que executava alguma atividade física por pelo menos 10 minutos/dia durante os cinco dias da semana ou apresentava um total de 150 minutos por semana nas atividades moderadas e vigorosas; como ativa, aquela que apresentava atividade vigorosa com frequência superior ou igual a três dias por semana, com duração superior ou igual a 20 minutos por sessão ou atividade moderada ou caminhada com frequência superior ou igual a cinco dias por semana, com duração superior ou igual a 30 minutos por

sessão, ou qualquer atividade somada (caminhada + moderada + vigorosa) que resultasse numa frequência igual ou superior a cinco dias por semana e tempo gasto superior ou igual a 150 minutos por semana (19).

Gasto energético total (GET): o GET foi estimado por fórmulas proposta pela *Dietary References Intakes* (DRIs) de acordo com a idade, estado nutricional e nível de atividade física (20), conforme demonstrado abaixo:

- **Para as adolescentes eutróficas com idade entre 9 e 18 anos**

$$\text{GET} = 135,3 - (30,8 \times \text{Idade}) + \text{FA}^* \times (10 \times \text{Peso} + 934 \times \text{Altura}) + 25$$

*FA (fator atividade) igual a 1,00 se sedentária, 1,16 se insuficientemente ativa, 1,31 se ativa e 1,56 se muito ativa.

- **Para as adolescentes com sobrepeso com idade entre 3 e 18 anos**

$$\text{GET} = 389 - (41,2 \times \text{Idade}) + \text{FA}^* \times (15 \times \text{Peso} + 701,6 \times \text{Altura})$$

*FA (fator atividade) igual a 1,00 se sedentária, 1,18 se insuficientemente ativa, 1,35 se ativa e 1,60 se muito ativa.

- **Para as mulheres eutróficas com idade maior ou igual a 19 anos**

$$\text{GET} = 354 - 6,91 \times \text{Idade (anos)} + \text{FA} \times (9,36 \times \text{Peso (kg)} + 726 \times \text{Altura (m)})$$

*FA (fator atividade) igual a 1,00 se sedentária, 1,12 se insuficientemente ativa, 1,27 se ativa e 1,45 se muito ativa.

- **Para as mulheres com sobrepeso e idade maior ou igual a 19 anos**

$$\text{GET} = 448 - (7,95 \times \text{Idade}) + \text{FA}^* \times (11,4 \times \text{Peso} + 619 \times \text{Altura})$$

*FA (fator atividade) igual a 1,00 se sedentária, 1,16 se insuficientemente ativa, 1,27 se ativa e 1,44 se muito ativa.

Etilismo: as voluntárias foram questionadas quanto ao consumo de bebidas alcoólicas como pinga, cerveja, martini, campari, vinho e outros. Em caso afirmativo, eram questionadas quanto ao período de consumo (ano de início e fim), quantidade estimada consumida (copo, garrafa ou lata) e a frequência (diária, semanal ou mensal).

Foram classificadas como etilista as mulheres cujo consumo foi de pelo menos 1 dose (10 gramas de álcool) de qualquer bebida alcoólica com frequência diária ou superior a 3 dias por semana (21). As mulheres que nunca consumiam álcool ou consumiam com pouca frequência, sem apresentar repercussões sistêmicas da bebida, foram classificadas como não etilistas.

O cálculo da quantidade de álcool, em gramas, consumido por dia foi realizado de acordo com o quadro abaixo (Quadro 4.4).

Quadro 4.4: Quantidade de álcool (g) presente nas principais bebidas

Bebida	Quantidade (ml)	Álcool v/v (%)	Média de álcool (g) ^a
Cerveja	350	4 a 6	13
Vinho branco/tinto	100	13 a 15	10
Gim, Rum, Vodka	45	35 a 45	16
Aguardente	45	30 a 38	12
Uísque	45	40 a 45	16
Licores	30	20 a 40	7

a. Fórmula para cálculo de gramas de álcool: volume (ml) x concentração v/v x 0,789
Fonte: WHO (21)

Tabagismo: as voluntárias foram questionadas quanto ao hábito ou não de fumar. Em caso positivo, foi averiguada a quantidade de cigarros fumados por dia, o tipo de cigarro e o período em que eram fumantes (22). Foram classificadas tabagistas as pacientes que fumavam pelo menos um cigarro ao dia, independente do tempo de uso. As não-tabagistas incluíram as mulheres que nunca fumaram até o momento do diagnóstico do CM e aquelas que pararam de fumar a cinco anos ou mais.

4.6 Análise do consumo alimentar

Para avaliação do consumo alimentar foi utilizado como instrumento o questionário semiquantitativo de frequência de consumo alimentar (QSFA) (Anexo 4).

4.6.1 Questionário semiquantitativo de frequência alimentar (QSFA)

O questionário de frequência de consumo alimentar é um método retrospectivo, considerado o mais prático e informativo método de avaliação da ingestão dietética, utilizado principalmente em estudos epidemiológicos que relacionam dieta e doença, visando mostrar o papel da dieta na etiologia das doenças crônicas (23).

No presente estudo foi utilizado um questionário previamente validado para população da região (24). O questionário foi composto por 146 itens, agrupados em: vegetais folhosos, vegetais B e C, carnes em geral, leite e derivados, lipídios, leguminosas, salgadinhos e outros industrializados, pães e similares, cereais e farináceos, sobremesa e frutas, e foi adaptado de acordo com os nutrientes de interesse. As mulheres foram orientadas a relatar a frequência de consumo dos alimentos ao dia, semana, mês ou trimestre, ou ainda aqueles raramente e nunca consumidos.

Com a finalidade de minimizar os erros de estimativa da porção do alimento foi utilizado um álbum fotográfico de porções e utensílios de medidas caseiras (25).

4.6.2 Padronização das medidas

Os alimentos relatados em medidas caseiras ou unidades foram convertidos em gramas por dia de consumo. Para tanto foi utilizada, preferencialmente, como referência a Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras (26) e o livro fotográfico de medidas caseiras (25). Caso o alimento relatado não fosse encontrado nesses materiais foram procuradas informações nas embalagens dos produtos industrializados ou, em último caso, estimado o peso a partir de um alimento semelhante. Após feita a conversão de todas as medidas para seus respectivos valores em grama, este valor foi dividido pela frequência de consumo em dias, resultando na quantidade consumida de cada item do questionário em gramas/dia.

O questionário possuía ainda algumas questões sobre o perfil qualitativo da dieta, tais como, forma de preparo e utilização dos alimentos, adição de outros condimentos, dentre outros aspectos relacionados à alimentação.

O QSFA objetivou estimar o consumo relativo a um período de até dois anos antes do aparecimento do sintoma da doença (27).

4.6.3 Análise Dietética

A análise dos QSFA foi realizada com o auxílio do *software* Diet Pro 4.0 (28). A composição química dos alimentos contidos no QSFA foi personalizada e inserida no *software*. Preferencialmente foi utilizada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (29), caso o alimento ou nutriente de interesse não fosse encontrado nesta tabela, foi adotada a Tabela Americana do *United States Department of Agriculture* (USDA) (30), como segunda opção. Ainda assim, se não encontrada a composição do alimento foi utilizada a Tabela de Composição de Alimentos: suporte para decisão nutricional (31) ou informações contidas nos rótulos fornecidas pela indústria.

Foram analisados: calorias, lipídios totais, frações dos ácidos graxos, ácidos graxos saturados totais, ácidos graxos monoinsaturados totais, ácidos graxos poliinsaturados totais.

4.7 Obtenção de amostras biológicas

Durante a cirurgia, uma amostra de tecido adiposo (Figura 4.1) (aproximadamente 1,0 g) adjacente ao tumor da mama foi coletada em frasco codificado e imediatamente armazenado em nitrogênio líquido, sob proteção da luz. Posteriormente, esse material foi transferido para a Universidade Federal de Viçosa e armazenado em freezer – 80°C até o momento da análise.



Figura 4.1: Amostra do tecido adiposo da mama de mulheres atendidas pelo serviço de mastologia da Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte, MG.

4.8 Análise do perfil lipídico

4.8.1 Extração dos lipídios

As análises foram realizadas no Laboratório de Bioquímica Nutricional e no Laboratório de Análise de Alimentos do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa.

Os lipídios totais do tecido adiposo foram extraídos pelo método de Folch *et al.* (32). Foram pesados aproximadamente 30 mg do tecido adiposo e acrescentado 1,9 mL de solução clorofórmio:metanol (2:1), em seguida o tecido foi macerado com auxílio de um bastão de vidro e homogeneizado em vórtex por 3 minutos. A esse homogenato foi adicionado 400 μ L de metanol, sendo centrifugado por 10 minutos a 3000 rpm. Logo depois, o sobrenadante foi transferido para um tubo com tampa previamente pesado e identificado. Foram adicionados 800 μ L de clorofórmio e 640 μ L de solução de NaCl a 0,73%. Novamente homogeneizado em vórtex por 1 minuto e centrifugado por 10 min a 3000 rpm. A fase superior foi desprezada e a parede do tubo lavada com 300 μ L de solução de Folch, esse processo foi repetido três vezes. Logo em seguida os tubos foram deixados em estufa, semi-aberta, a 37°C, até o dia seguinte.

Os tubos secos foram pesados e, em seguida, foi realizada a etapa de derivatização pelo método de Hartman & Lago (33). Em uma alíquota de

aproximadamente 30 mg de extrato lipídico foi acrescentado 4,0 mL de reagente de saponificação (NaOH em metanol) e aquecido em banho-maria a 80°C por 15-20 minutos. Em seguida, foram adicionados 6,0 mL de reagente de esterificação, e novamente aquecidos em banho-maria a 80°C pelo mesmo período de tempo. Retirados do banho-maria os tubos foram resfriados a 40°C. Logo depois, foram adicionados 0,5 mL de Hexano e 3,0 mL de solução de NaCl a 20%. Homogeneizados em vórtex e mantidos em repouso até a separação das fases. A fase superior foi transferida para um frasco âmbar identificado, e ao restante adicionado mais 0,5 mL de hexano, novamente homogeneizado em vórtex e a fase superior transferida para o frasco âmbar. O solvente foi seco sob nitrogênio e a amostra armazenada em freezer -20°C até o momento da análise cromatográfica.

4.8.2 Identificação dos ésteres metílicos dos ácidos graxos

A identificação dos ésteres metílicos dos ácidos graxos foi realizada por cromatografia gasosa pela comparação dos tempos de retenção dos ésteres das amostras com o padrão de referência F.A.M.E. mix (Sigma-aldrich[®], EUA). Foi utilizado o cromatógrafo a gás GC-17A Shimadzu/Class GC 10, equipado com coluna cromatográfica de sílica fundida SP-2560 (*Biscyanopropil polysiloxane*) de 100 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno e detector de ionização de chama.

As condições cromatográficas adotadas foram:

- Temperatura do detector: 260°C
- Temperatura do injetor: 250°C
- Temperatura da coluna: Isotérmico a 140°C por 5 minutos, aquecimento a 4°C/min até 240°C, permanecendo nesta por 30 minutos.
- Gás de arraste: Nitrogênio (20 cm/seg)
- Razão de divisão da amostra no injetor: 1/20

Os resultados foram expressos como porcentagem da fração lipídica em relação ao conteúdo total de ácidos graxos da amostra.

4.9 Processamento e análise de dados

4.9.1 Banco de dados e análise estatística

O banco de dados contendo todas as informações dos questionários de identificação, antropometria e consumo foram digitados e analisados no *Software Package Statistical System 15.0 for Windows Evaluation Version* (34).

A análise descritiva das variáveis foi realizada por média, desvio-padrão, mediana, mínimo e máximo para variáveis quantitativas e pela frequência para variáveis qualitativas.

As variáveis foram avaliadas quanto à sua normalidade pelo teste Kolmogorv-Smirnov. Testes paramétricos e não paramétricos foram executados de acordo com a distribuição das variáveis. A análise de significância estatística para variáveis quantitativas independentes foi realizada pelos testes T de *Student* e Mann-Whitney, para avaliação das diferenças das médias e medianas, respectivamente. Para variáveis qualitativas foi utilizado o teste de Qui-quadrado.

Os nutrientes avaliados pelo questionário de frequência semiquantitativo de consumo alimentar foram ajustados pela energia, de acordo com a metodologia do modelo residual proposto por Willett & Stampfer (35). A ingestão do nutriente ajustada pela energia foi calculada acrescentando-se o resíduo resultado de um modelo de regressão linear simples. Sendo o total de energia ingerida a variável independente e o valor observado do nutriente, estimado pelo QSFA, a variável dependente (Figura 4.2). O cálculo do nutriente residual foi determinado por 4 equações, como descrito por Jaime *et al.* (36).

A quantidade estimada do ácido graxo (AG_e) que o indivíduo deveria consumir com a sua média de consumo de energia foi determinada conforme equação 1.

Equação 1: $AG_e = \beta_0 + \beta_1 \times (\text{média de consumo energético do indivíduo})$

Os coeficientes de regressão β_0 e β_1 são obtidos pela regressão linear entre o valor observado do consumo do AG e o total de energia ingerida. Em seguida, calculou-se o resíduo de cada indivíduo, pela diferença entre o valor estimado (AG_e) e o valor observado (AG_o) do AG, conforme equação 2.

Equação 2: $AG_r = AG_o - AG_e$

Sabendo que o valor do resíduo é diferente para cada indivíduo e que seu somatório deverá ser igual a zero (0), incluindo valores positivos e negativos, fez-se necessária a adição de uma constante no cálculo do AG residual (AG_a). Para tanto, o cálculo do consumo do nutriente estimado foi estimado por uma constante (AG_c), que permite estimar a quantidade do AG que o indivíduo deveria consumir com a média de consumo de energia da sua população, conforme equação 3.

Equação 3: $AG_c = \beta_0 + \beta_1 \times (\text{média do consumo energético da população})$

O valor dessa média de consumo energético da população também é dado pela análise de regressão.

Por fim, o valor do consumo do AG ajustado (AG_a) correspondeu ao valor do AG ingerido não correlacionado com o total de energia consumida, conforme equação 4.

Equação 4: $AG_a = AG_r + AG_c$

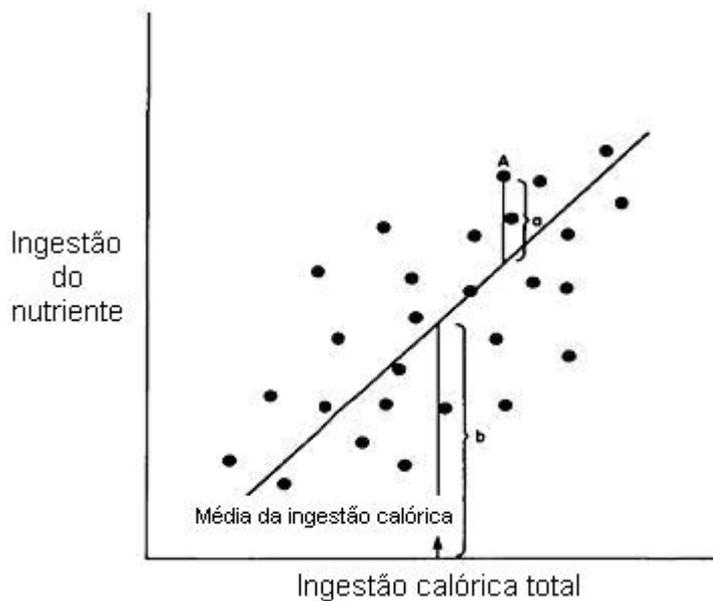


Figura 4.2 **Modelo de ajuste calórico da ingestão de nutrientes**

Fonte: Willett & Stampfer (36)

- a. Resíduo para cada indivíduo
- b. Quantidade estimada de nutriente ingerida por um indivíduo com ingestão calórica média da população

O modelo logístico foi construído pela regressão binária logística para a verificação das possíveis variáveis de confusão do banco de dados, resultando em uma análise estatística ajustada, eliminando qualquer possibilidade de interferência de confusão entre variáveis na amostra. A Odds ratio (OR) e os intervalos de confiança (IC) foram calculados e posteriormente ajustados, usando o modelo de regressão binário logística. O critério para inclusão no modelo foi o valor de p inferior a 0,20.

Foi efetuado o teste de tendência linear para avaliar a existência de relação linear entre os tercis de ácido graxo do tecido adiposo da mama ou do consumo alimentar e a ocorrência do câncer de mama.

4.10 Referências Bibliográficas

1. BIRADS. Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS TM. Third Edition. ed. Reston, Virginia: Copyright © 1992, 1993, 1995, 1998 American College of Radiology.; 1998. p. 19.
2. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA.Censo demográfico 2000. Resultados do universo. [database on the Internet]. 2000 [cited 15 de janeiro de 2007].
3. Jobsen JJ, Meerwaldt JH, Vander PJ. Family history in breast cancer is not a prognostic factor? . The Breast. 2000;9:83-7.
4. WHO, editor. Complications of abortion: technical and managerial guidelines for prevention and treatment. ; 1994; Geneva.
5. Osis MJD, Duarte GA, Pádua KS, Hardy E, Sandovalc LEM, Bento SF. Aleitamento materno exclusivo entre trabalhadoras com creche no local de trabalho. Revista Saúde Pública. [Regular]. 2004(2).
6. Tessaro S, Béria JU, Tomasi E, Victora C. Amamentação e câncer de mama: estudo de caso-controle no Sul do Brasil. Caderno de Saúde Pública Rio de Janeiro. 2003 nov-dez 2003;19(6):1593-601.
7. Coffin CJ, Labbok MH, Belsey M. Breastfeeding definitions. Contraception. 1997;55(6):323-5.
8. Favarato MECS. A mulher coronariopata no climatério após a menopausa: implicações na qualidade de vida [Mestrado em Saúde Materno Infantil]. São Paulo: Universidade de São Paulo - USP; 2000.
9. Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community (with special reference to field surveys in developing regions of the world). Monogr Ser World Health Organ. 1966;53:3-271.
10. Frisancho AR. Anthropometric standarts for the assessment of growth and nutritional status. Michigan: University of Michigan Press; 1993.
11. Frisancho AR. Anthropometric standards for assessment of growth and nutritional status. Michigan, USA: University of Michigan Press; 1993.
12. Jellife DB, editor. The assessment of the nutrition status of the community; 1966; Geneva: WHO, 1966. .
13. OMS. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. (Technical Report Series, 854). Genebra: OMS; 1995 Contract No.: Document Number].

14. WHO, editor. WORLD HEALTH ORGANIZATION – Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. . Cancer; 2003; Genebra.
15. Costa RF, Colantonio E, Böhme MT, Kiss MAPDM, editors. Validade de técnicas preditivas de composição corporal. ANAIS DO CONGRESSO INTERNACIONAL DE EDUCAÇÃO FÍSICA; 2001 [S.I.]; FIEP.
16. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. Am J Clin Nutr. 2000 Sep;72(3):694-701.
17. Nih. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults Bethesda. National Institutes of Health. Maryland: Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart; 1998.
18. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D, et al. AJCC cancer staging manual. New York; 2002 Contract No.: Document Number|.
19. CELAFISCS. Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul. São Caetano do Sul; 2004 [updated 2004; cited 2007 15 de janeiro de 2007]..
20. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Journal of the American Dietetic Association. 2002;102:1621-30.
21. WHO, editor. World Health Organization. Global Status report on alcohol 2004; Geneva.
22. USDoHaH S. Reducing the Health Consequences of Smoking 25 years of progress a report of the Surgeon General. Rockville, Maryland: Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.; 1989 Contract No.: Document Number|.
23. Willett WC. Nutritional Epidemiology. New York: Oxford University; 1998.
24. Oliveira RC. Avaliação dos fatores associados à neoplasia maligna da mama em mulheres atendidas no ambulatório de mastologia do Hospital e Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte - Minas Gerais. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2004.
25. Zabotto CB, Toledo Vianna RP, Geil MF. REGISTRO FOTOGRÁFICO PARA INQUÉRITOS DIETÉTICOS - UTENSÍLIOS E PORÇÕES. Mato Grosso do Sul; 1996.
26. Pinheiro ABVL, E.M.A.; Benzecry, E.H.; Gomes, M.C.S.; Costa, V.M. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. . ed., editor. São Paulo: Atheneu; 2004.

27. Willet WC. Nutritional epidemiology. 2^a ed.: New York: Oxford University Press; 1998.
28. Monteiro J, Esteves E. Diet Pro, versão 4.0: Sistema de suporte à avaliação nutricional e prescrição de dietas. In: Software A, editor.; 2001.
29. NEPA/UNICAMP. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO, versão 2. Campinas; 2006 [updated 2006; cited 2007]; Available from: <http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php>.
30. USDA. USDA nutrient database for standard reference. United States of America (Beltsville, Maryland); 2001 [updated 2001; cited]; Available from: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>.
31. Philippi ST. Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional / Table of food composition: nutritional decision support. Brasília: ANVISA; 2001.
32. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. J Biol Chem. 1957 May;226(1):497-509.
33. Hartman L, Lago RC. Rapid preparation of fatty acid methyl esters from lipids. Lab Pract. 1973 Jul;22(6):475-6 passim.
34. SPSS. Software Package Statistical System, 15.0 for Windows Evaluation Version. Chicago, Illinois; 2006.
35. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. Am J Epidemiol. 1986 Jul;124(1):17-27.
36. Jaime PCL, M.R.D.O.; Fornés, N.S.; Zerbini, C.A.F. Comparative study among two methods for energy adjustment for nutrient intake. J Brazilian Soc Food Nutr. 2003 dez;26:11-8.

5. PERFIL DE ÁCIDOS GRAXOS DO TECIDO ADIPOSEO MAMÁRIO E O CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

ADIPOSE TISSUE FATTY ACID CONTENT AND BREAST CANCER: A CASE-CONTROL STUDY

5.1 Resumo

Os ácidos graxos (AG) da dieta podem influenciar o desenvolvimento e subsequentemente a progressão do câncer de mama (CM). Os AGP n-6, especialmente, o ácido linoléico (AL, 18:2n-6) e o ácido araquidônico (AA, 20:4n-6) parecem exercer efeito promotor do crescimento tumoral, enquanto os AGP n-3 parecem inibir esse efeito. A fim de avaliar a relação entre o perfil lipídico do tecido adiposo da mama e o CM, foi conduzido um estudo caso-controle, de base hospitalar, com mulheres diagnosticadas com CM e com doenças benignas da mama (DBM) atendidas pelo serviço de mastologia de um hospital público da cidade de Belo Horizonte – MG, Brasil. O perfil lipídico do tecido adiposo da mama foi utilizado como biomarcador do consumo alimentar de AG. Amostra do tecido adiposo foi obtida durante cirurgia da mama. AG individuais foram avaliados como porcentagem do total de AG, por cromatografia gasosa. A análise de regressão multivariada foi conduzida para estimativa da odds ratio ajustada pela idade, índice de massa corporal e uso de contraceptivo oral. A amostra foi composta por 69 pacientes com CM e 110 mulheres com DBM. Foi encontrada associação positiva entre AGP e o risco de desenvolvimento do CM OR=2,78 (IC 95%= 1,204-6,141). Nenhuma associação significativa foi encontrada para os demais AG avaliados. Não houve diferença significativa no perfil lipídico entre os grupos. Conclui-se que o conteúdo de AGP está diretamente associado com o desenvolvimento do CM. O perfil lipídico do tecido adiposo mamário isoladamente não foi capaz de explicar a ocorrência do CM nessa população.

Palavras-chave: tecido adiposo, câncer de mama, lipídios, ácidos graxos.

5.2 Introdução

O câncer de mama (CM) é o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o mais prevalente entre as mulheres. Por ano, de cada 100 novos casos de câncer em mulheres, 22 são da mama (1). A incidência mundial de CM é estimada em um milhão de casos por ano e varia muito conforme a região. Nos EUA esperam-se duzentos mil casos novos e trezentos e vinte mil casos novos na Europa (2). Outros países como Reino Unido, Suécia, Itália e Uruguai, apresentam taxas de incidência de CM superiores a 100 casos por 100 mil mulheres/ano (3, 4). As mulheres que vivem no norte europeu e nos EUA possuem o mais alto risco, seguido das mulheres que vivem na Europa Central e na América do Sul. Já as mulheres que vivem na Ásia e África apresentam o mais baixo risco de desenvolvimento dessa doença (5-7).

No Brasil, são esperados 49 mil novos casos de CM para o ano de 2008, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres. Na região sudeste é o câncer de maior incidência entre as mulheres. Somente na capital do estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, estima-se 860 novos casos para o ano de 2008 (1). Dessa maneira, o que parecia ser uma doença de países ricos atualmente nota-se uma mudança no panorama global e países em desenvolvimento já enfrentam o CM como um problema de saúde pública.

O CM é uma doença multifatorial e os principais fatores de risco estão relacionados às alterações genéticas, fatores hormonais e ambientais (8, 9). Há evidências de que fatores alimentares possam exercer influência nos diferentes estágios de evolução do câncer. Estima-se que a dieta contribua para a ocorrência de aproximadamente 30% dos casos de câncer nos países desenvolvidos e 20% nos países em desenvolvimento (10-12).

Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que os ácidos graxos (AG) da dieta podem influenciar o desenvolvimento e subseqüentemente a progressão do CM (13, 14). Estes trabalhos têm demonstrado que a relação entre os lipídios da dieta e o CM depende muito mais da qualidade do AG consumido do que da quantidade total de lipídios.

A análise do perfil lipídico do tecido adiposo tem sido empregada como biomarcador da ingestão de lipídios, fornecendo medidas quantitativas independente da ingestão energética e refletindo a biodisponibilidade pós-absortiva dos ácidos graxos consumidos (15). Apesar da análise do tecido adiposo não prover informação sobre o total de lipídios ingeridos (16), é a que melhor reflete o consumo de AGP.

O presente estudo tem como objetivo investigar a associação entre o consumo de lipídios e ácidos graxos específicos, medido pelo perfil lipídico do tecido adiposo da mama, e a presença do câncer de mama em mulheres atendidas pelo serviço de mastologia de um hospital público da cidade de Belo Horizonte, MG.

5.3 Materiais e Métodos

5.3.1 Desenho do estudo e Seleção da amostra

Foi realizado um estudo tipo caso-controle, de base hospitalar, com mulheres atendidas pelo setor cirúrgico do serviço de mastologia da Maternidade Odete Valadares da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), na cidade de Belo Horizonte - MG, Brasil, durante o período de janeiro a julho de 2006. Não foi registrada recusa para participação no estudo, perfazendo-se um total de 192 voluntárias. Destas, 13 foram excluídas por não apresentarem resultado do exame anatomopatológico ou por possuírem outras patologias da mama não diagnosticadas como câncer de mama nem doença benigna da mama (DBM). Assim, a amostra final foi de 69 mulheres com câncer de mama (grupo CA), comprovado pelo exame anatomopatológico, e 110 mulheres com doença benigna da mama (grupo DBM). Devido à necessidade de biopsia para aquisição do tecido adiposo mamário o grupo DBM foi considerado como grupo controle para as análises estatísticas.

Foi aplicado um questionário, face a face, por um entrevistador previamente treinado, sobre dados de perfil sócio-econômico, de história clínica, ginecológica e obstétrica, e de estilo de vida. A avaliação antropométrica incluiu

aferição do peso, estatura, circunferência da cintura e circunferência do quadril (17). Posteriormente foram calculados o índice de massa corporal (IMC) e relação cintura/quadril (RCQ). A porcentagem de gordura corporal (%GC) foi determinada por meio de uma balança de bioimpedância elétrica. A classificação das neoplasias malignas da mama foi realizada segundo critério da sexta edição do Sistema TNM, da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (18).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP / Ministério da Saúde (parecer nº1889/2005), e todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.3.2 Coleta e análise do tecido adiposo da mama

Fragmentos do tecido adiposo adjacente ao tumor foram retirados durante os procedimentos cirúrgicos da mama e imediatamente codificados e armazenados em nitrogênio líquido até o momento da análise. O material foi analisado no Laboratório de Bioquímica Nutricional, do Departamento de Nutrição e Saúde/UFV. As amostras foram codificadas e, com exceção do padrão, as análises eram cegas quanto ao grupo da amostra (CA ou DBM) e foram analisadas em ordem randômica.

Os lipídios totais do tecido adiposo foram extraídos com uma solução de clorofórmio:metanol (2:1), conforme metodologia proposta por Folch (19). Em seguida, foi realizada a etapa de derivatização pelo método de Hartman e Lago (20).

A análise cromatográfica foi realizada em cromatógrafo a gás GC-17A Shimadzu/Class GC 10, equipado com coluna cromatográfica de sílica fundida SP-2560 (*Biscyanopropil polysiloxane*) de 100 m de comprimento e 0,25 mm de diâmetro interno e detector de ionização de chama. A temperatura da coluna foi mantida isotérmica a 140°C por 5 minutos, aquecida a 4°C/min até 240°C, permanecendo nesta temperatura por 30 minutos. O nitrogênio foi utilizado como gás de arraste. Os resultados foram expressos como porcentagem da fração lipídica em relação ao conteúdo total de ácidos graxos da amostra e os

ésteres metílicos dos ácidos graxos identificados pela comparação dos tempos de retenção dos ésteres das amostras com o padrão de referência F.A.M.E. mix (Sigma-aldrich[®], EUA). Os picos não identificados foram menores do que 3%.

5.3.3 Análise Estatística

As análises foram conduzidas no *software SPSS 15.0*. As análises univariadas das variáveis socioeconômicas, clínicas e gineco-obstétricas foram realizadas pelo teste de Qui-quadrado. A Odds ratio (OR) e os intervalos de confiança (IC) foram calculados e posteriormente ajustados usando o modelo de regressão binário logística. O critério para inclusão no modelo foi valor de $p < 0,20$. As variáveis consideradas como possíveis fatores de confusão foram idade, escolaridade, renda líquida mensal, história prévia de lesão benigna da mama, uso de contraceptivo, estado menopausal, ato de ter amamentado, ter feito mamografia, idade da primeira mamografia, altura, IMC, circunferência da cintura e prática de atividade física. A diferença no perfil lipídico do tecido adiposo da mama entre os grupos foi avaliada pelo teste t de *Student*, após verificação da normalidade das variáveis pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O conteúdo de cada ácido graxo foi categorizado utilizando os valores dos tercís como ponto de corte e sua associação com o câncer de mama avaliada entre os valores crescentes de conteúdo dos ácidos graxos ajustado para idade, índice de massa corporal (IMC) e uso de contraceptivo. Foi efetuado o teste de tendência linear para avaliar a existência de uma relação linear entre os tercís de ácido graxo no tecido adiposo da mama e a ocorrência do câncer de mama.

5.4 Resultados

5.4.1 Características clínicas da população estudada

A população era homogênea em relação à idade, variáveis antropométricas, sócio-econômicas e gineco-obstétricas (Tabela 5.1). Foram estudadas 69 mulheres diagnosticadas com CM e 110 mulheres com DBM.

Quando estratificado pelo estado menopausal, as mulheres na pós-menopausa não mantiveram a diferença entre os grupos para o IMC ($p=0,153$) e foi mantida para a CQ ($p= 0,033$), além de se tornar significativa a diferença para CC ($p=0,006$) e para RCQ ($p= 0,033$), com valores médios maiores para as mulheres com câncer de mama (dados não apresentados). Para as mulheres na pré-menopausa foi observada diferença somente entre a idade dos dois grupos, as mulheres do grupo CA possuindo idade mais avançada que as do grupo DBM (dados não apresentados).

Tabela 5.1: Características antropométricas de 69 mulheres com câncer de mama e 110 mulheres com doenças benignas da mama. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

Variável	CA	DBM	P ^a
	(n= 69)	(n= 110)	
	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	56,1 ± 15,09	42,24 ± 15,61	0,758
Peso (kg)	66,54 ± 14,96	62,9±13,12	0,099
Altura (m)	1,55 ±6,44	1,58±7,01	0,447
IMC (kg/m²)	27,79 ± 6,23	25,14 ± 4,99	0,037
%GC	33,19 ± 9,11	31,88 ± 8,02	0,147
Peso _{18 anos} (kg)	51,55 ± 7,30	51,14 ± 7,99	0,188
IMC _{18 anos} (kg/m²)	20,99 ± 4,06	20,39 ± 2,99	0,275
GP após 18 anos (kg)	15,85 ± 10,79	13,24 ± 9,79	0,104
CC (cm)	92,74 ± 14,82	85,36 ± 12,26	0,102
CQ (cm)	103,2 ± 12,74	98,21 ± 9,65	0,012
RCQ	0,9 ± 0,08	0,78 ± 0,42	0,280

a. Teste t de *student* (valor de p)

DP: desvio padrão; IMC: Índice de massa corporal; %GC: porcentagem de gordura corporal; GP: ganho de peso; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril.

A classificação e distribuição das DBM estão apresentadas na Figura 5.1 e as características clínicas dos tumores nas Figuras 5.2 e 5.3.

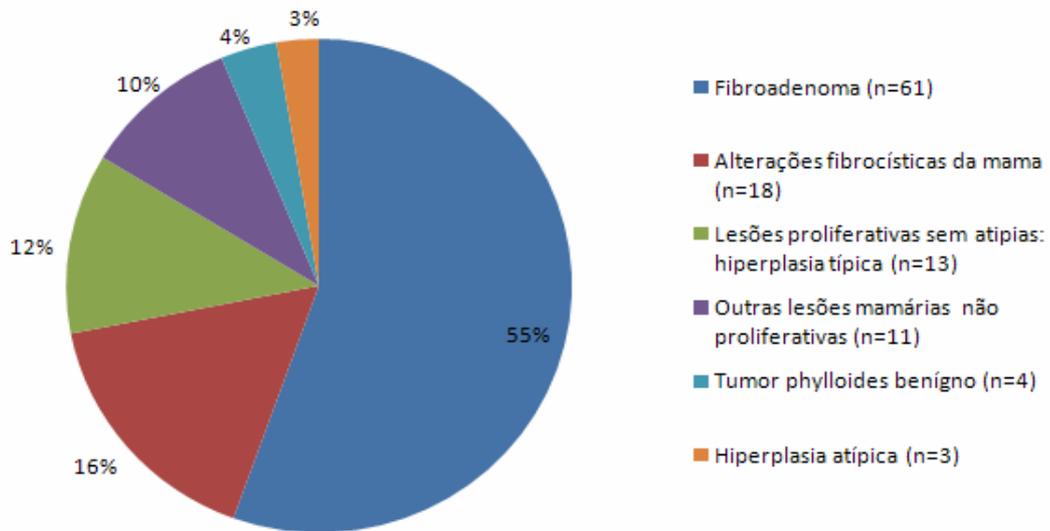


Figura 5.1: Distribuição das doenças benignas da mama nas 110 mulheres com doença benigna da mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

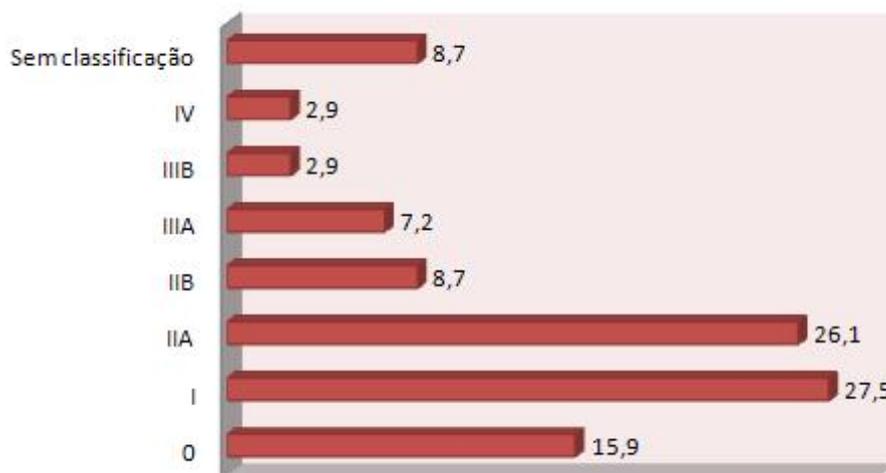


Figura 5.2: Classificação dos tumores conforme estadiamento patológico para 69 mulheres com câncer de mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

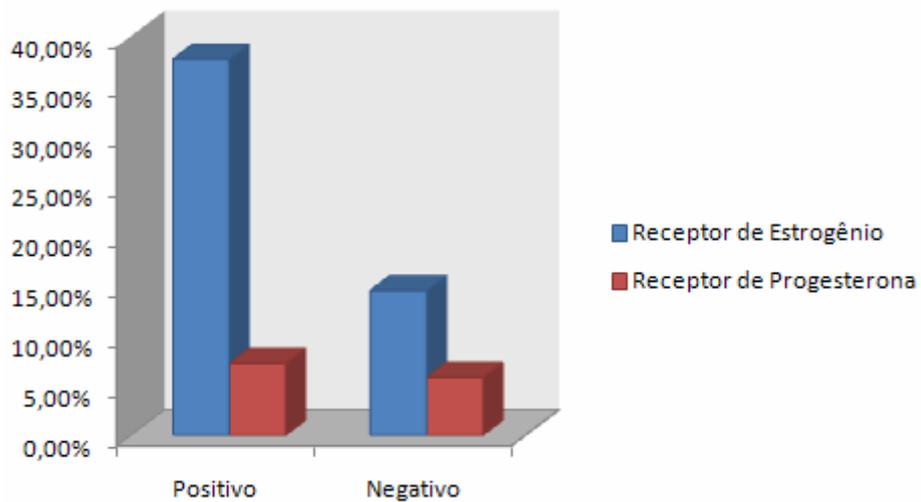


Figura 5.3: Classificação de tumores avaliados conforme *status* de receptores de estrogênio e progesterona nas 69 mulheres com câncer de mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

Em relação às variáveis clínicas e ginecológicas (Tabela 5.2), a menopausa aumentou o risco de CM, enquanto que o uso de contraceptivo, o ato de ter amamentado e ter realizado mamografia foram fatores de proteção. As demais variáveis não apresentaram significância estatística.

Tabela 5.2. Características clínicas e ginecológicas de 69 mulheres com câncer de mama e 110 mulheres com doenças benignas da mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

Variável	Caso N ^b (%)	DBM N ^b (%)	OR (IC 95%)	P ^a
História prévia de DBM				
Não	55 (79,7)	71 (65,7)	0,488	0,061
Sim	14 (20,3)	37 (34,3)	(0,240 – 0,992)	
História familiar de CM				
Não	49 (72,1)	83 (77,6)	1,341	0,472
Sim	19 (27,9)	24 (22,4)	(0,667 – 2,694)	
Idade da Menarca				
≥ 13 anos	39 (58,2)	56 (52,8)	0,804	0,532
< 13 anos	28 (41,8)	50 (47,2)	(0,434 – 1,491)	
Idade da 1^a gestação completa				
< 23 anos	23 (46,9)	37 (50,7)	1,162	0,715
≥ 23 anos	26 (53,1)	36 (49,3)	(0,563 – 2,398)	
Nulípara				
Sim	19 (27,5)	38 (34,5)	1,389	0,410
Não	50 (72,5)	72 (65,5)	(0,719 – 2,683)	
Uso de Contraceptivo				
Não	40 (58,8)	43 (39,8)	0,463	0,020
Sim	28 (41,2)	65 (60,2)	(0,250 – 0,859)	
Menopausa				
Não	23 (33,8)	68 (63,6)	3,411	0,000
Sim	45 (66,2)	39 (36,4)	(1,802 – 6,458)	
TRH				
Não	60 (88,2)	96 (89,7)	1,164	0,806
Sim	8 (11,8)	11 (10,3)	(0,443 – 3,058)	
Aborto				
Nunca abortou	42 (61,8)	67 (63,8)	1,091	0,872
Já abortou	26 (38,2)	38 (36,2)	(0,581 – 2,051)	
Filhos natimortos				
Nunca teve natimorto	61 (88,4)	96 (91,4)	1,399	0,604
Já teve natimorto	8 (11,6)	9 (8,6)	(0,512 – 3,822)	
Amamentação				
Sim	48 (69,6)	56 (50,9)	0,454	0,019
Não	21 (30,4)	54 (49,1)	(0,241 – 0,856)	
Mamografia				
Sim	68 (100)	83 (77,6)	0,550	0,000
Não	0 (0)	24 (22,4)	(0,476 – 0,636)	

a. Teste qui-quadrado (valor de p)

b. Diferença nos valores de N pode ocorrer devido à ausência de dados

5.4.2 Perfil dos ácidos graxos do tecido adiposo da mama

Os resultados da análise do conteúdo de AG do tecido adiposo da mama das mulheres do grupo CA e DBM estão apresentados na Tabela 5.3. Os AG mais abundantes foram o ácido oléico (18:1 n-9), ácido linoléico (18:2 n-6), ácido palmítico (16:0) e ácido esteárico (18:0). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa no perfil de ácido graxo entre os grupos, tanto para os ácidos graxos avaliados individualmente quanto para o somatório das classes. Quando avaliado pelo estado menopausal, as mulheres na pós-menopausa do grupo CA possuíam conteúdo maior de ácido araquidônico ($p=0,018$) (dados não apresentados).

Tabela 5.3: Perfil dos ácidos graxos do tecido adiposo de 69 mulheres com câncer de mama e 110 mulheres com doenças benignas da mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006

Ácido Graxo (AG)	Casos (CA)		DBM		P ^a
	N ^b	Média ± DP Mediana	N ^b	Média ± DP Mediana	
16:0	69	21,49 ± 1,93 21,23	110	21,41 ± 2,06 21,11	0,142
AGS total	69	29,23 ± 2,82 28,96	110	29,57 ± 4,62 29,27	0,367
18:1 n9	69	40,68 ± 3,17 40,93	110	40,13 ± 2,69 40,24	0,432
AGM total	69	45,08 ± 3,97 44,8	109	44,34 ± 3,67 44,04	0,960
18:2 n-6 (LA)	69	22,74 ± 3,36 22,78	110	23,64 ± 3,71 23,45	0,255
20:4 n-6 (AA)	33	0,04 ± 0,01 0,04	40	0,05 ± 0,03 0,05	0,144
AGP n-6 total	69	23,61 ± 3,54 23,66	110	24,16 ± 3,89 24,3	0,311
18:3 n-3 (AAL)	66	0,97 ± 0,28 0,94	79	1,04 ± 0,28 1,09	0,800
20:5 n-3 (EPA)	32	0,24 ± 0,13 0,21	43	0,18 ± 0,12 0,17	0,261
22:6 n-3 (DHA)	26	0,08 ± 0,03 0,07	31	0,07, ± 0,03 0,07	0,818
AGP n-3 total	69	1,02 ± 0,49 0,98	110	0,98 ± 0,46 1,03	0,815
n-3/n-6	69	0,04 ± 0,02 0,04	110	0,04 ± 0,02 0,05	0,381
AGP total	69	24,95 ± 3,62 25,08	110	25,48 ± 4,04 25,58	0,204

a. Teste t de Student (valor de p)

b. Valor de N pode variar conforme disponibilidade dos dados

DP: Desvio padrão

AGS total: 10:0, 12:0, 14:0, 15:0, 16:0, 17:0, 18:0, 20:0, 21:0, 22:0, 23:0, 24:0

AGM total: 14:1, 16:1, 17:1, 18:1, 20:1, 22:1, 24:1n9

AGP total: 18:2n-6, 18:3n-6, 18:3n-3, 20:2c, 20:3n-6, 20:3n-3, 20:4n-6, 22:, 20:5n-3, 22:6n-3

AGP n-6 total: 18:2n-6, 18:3n-6, 20:3n-6, 20:4n-6

AGP n-3 total: 18:3n-3, 20:3n-3, 20:5n-3, 22:6n-3

5.4.3 Chance de desenvolvimento do câncer de mama e níveis de ácidos graxos do tecido adiposo da mama

Os resultados das análises da relação entre o conteúdo de ácido graxo no tecido adiposo e o câncer de mama estão apresentados na Tabela 5.4.

A odds ratio bruta demonstrou significância somente para o conteúdo de ácidos graxos poliinsaturados totais no tecido adiposo da mama, que manteve a significância quando ajustado para idade, IMC e uso de contraceptivo. As mulheres que se encontravam no segundo tercil de AGP no tecido adiposo possuíam uma chance 2,7 vezes maior de desenvolver o câncer de mama quando comparadas àquelas mulheres que estavam no primeiro tercil (OR= 2,78; IC 95%= 1,204 – 6,141; p= 0,017). Todavia, a associação não se manteve quando comparadas às mulheres que se encontram no menor tercil com as mulheres do maior tercil de conteúdo de AGP totais no tecido adiposo da mama (OR= 0,770; IC 95%= 0,334 – 1,776; p=0,540).

Para os demais AG avaliados não foram encontradas associações significantes. Inclusive quando realizada a análise estratificada pelo estado menopausal (dados não apresentados).

Tabela 5.4 Odds Ratio ajustado para tercís crescentes dos ácidos graxos do tecido adiposo da mama de 69 mulheres com câncer de mama e 110 mulheres com doenças benignas da mama, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006

Ácidos Graxos (AG) Tercis ^a (g/tecido adiposo mamário)	OR _{bruta}	p	OR _{ajustada} ^b	IC (95%)	p	P _{for trend} ^c
16:0						
< 20,63	1,00		1,00			
≥ 20,63 e < 21,98	1,043	1,00	1,101	0,493 – 2,457	0,814	0,851
≥ 21,98	0,931	1,00	1,139	0,500 – 2,593	0,757	
AGS total						
< 28,08	1,00		1,00			
≥ 28,08 e < 30,49	0,588	0,188	0,736	0,324 - 1,671	0,463	0,654
≥ 30,49	0,846	0,712	1,325	0,569 - 3,082	0,514	
18:1n9						
< 39,05	1,00		1,00			
≥ 39,05 e < 41,36	1,219	0,701	1,192	0,529 - 2,688	0,672	0,106
≥ 41,36	1,842	0,134	1,660	0,719 - 3,833	0,236	
AGM total						
< 43,07	1,00		1,00			
≥ 43,07 e < 45,77	1,504	0,344	1,510	0,680 – 3,364	0,311	0,258
≥ 45,77	1,548	0,341	1,201	0,508 – 2,839	0,677	
20: 4n6 (AA)						
< 0,03	1,00		1,00			
≥ 0,03 e < 0,05	1,185	1,00	0,755	0,204 – 2,799	0,674	0,659
≥ 0,05	1,292	0,776	0,782	0,197 – 3,098	0,726	
18:2n6c (AL)						
< 21,69	1,00		1,00			
≥ 21,69 e < 24,41	1,118	0,852	1,051	0,473 – 2,333	0,904	0,654
≥ 24,41	0,843	0,706	0,710	0,316 – 1,595	0,710	
AGP n-6 total						
< 22,56	1,00		1,00			
≥ 22,56 e < 25,54	1,583	0,265	1,729	0,771 – 3,879	0,184	0,795
≥ 25,54	0,905	0,848	0,896	0,398 – 2,017	0,790	

18:3n3 (ALA)						
< 0,88	1,00		1,00			0,078
≥ 0,88 e < 1,13	0,660	0,391	0,582	0,227 – 1,492	0,260	
> 1,13	0,454	0,122	0,443	0,169 – 1,161	0,098	
AGP n-3 total						
< 0,82	1,000		1,00			0,795
≥ 0,82 e < 1,17	1,043	1,00	0,687	0,387- 1,897	0,687	
> 1,17	0,906	0,851	0,454	0,312 – 1,684	0,454	
∑n3/n6						
< 0,04	1,00		1,00			0,942
≥ 0,04 e < 0,05	0,785	0,573	0,659	0,288 – 1,505	0,322	
> 0,05	0,972	1,000	0,814	0,366 – 1,864	0,627	
AGP total						
< 23,64	1,00		1,00			0,795
≥ 23,64 e < 26,82	2,406	0,026	2,778	1,204 – 6,141	0,017	
> 26,82	0,902	0,845	0,770	0,334 – 1,776	0,540	

- Tercis aproximadas da população total estudada. O menor tercil foi utilizado como categoria de referência.
- OR ajustada para idade, IMC e uso de contraceptivo.
- Teste qui-quadrado de tendência linear (valor de p)

AL: ácido linoléico, AAL: ácido alfa-linolênico, EPA: ácido eicosapentaenóico, DHA: ácido docosahexaenóico.

AGS total: 10:0, 12:0, 14:0, 15:0, 16:0, 17:0, 18:0, 20:0, 21:0, 22:0, 23:0, 24:0

AGM total: 14:1, 16:1, 17:1, 18:1, 20:1, 22:1, 24:1n9

AGP total: 18:2n-6, 18:3n-6, 18:3n-3, 20:2c, 20:3n-6, 20:3n-3, 20:4n-6, 22:, 20:5n-3, 22:6n-3

AGP n-6 total: 18:2n-6, 18:3n-6, 20:3n-6, 20:4n-6

AGP n-3 total: 18:3n-3, 20:3n-3, 20:5n-3, 22:6n-3

5.5 Discussão

O uso do tecido adiposo como biomarcador da ingestão de lipídios em estudos epidemiológicos tem sido recomendado por diversos autores (15, 21, 22). Diante das dificuldades em se avaliar a ingestão de lipídios na dieta, pelas limitações dos métodos de avaliação do consumo alimentar (23), e do crescente interesse em se estudar o efeito da ingestão de lipídios em doenças crônicas como o câncer, faz-se fundamental o conhecimento de um biomarcador que reflita com boa precisão o consumo dietético de lipídios de um indivíduo (22).

O tecido adiposo reflete com boa precisão a ingestão dietética de lipídios a longo prazo. A correlação entre os ácidos graxos da dieta com o conteúdo de ácidos graxos do tecido adiposo é melhor para os ácidos graxos essenciais (24). Para o AL (18:2 n-6), AAL (18:3 n-3), AGP-CL n-3 (EPA e DHA) e AG *trans* que não são sintetizados endogenamente, a quantidade encontrada no tecido adiposo do indivíduo é diretamente proporcional à quantidade ingerida na dieta. Já os AG monoinsaturados e saturados podem ser sintetizados endogenamente. Dessa forma, a quantidade desses AG no tecido reflete a quantidade relativa do que foi consumido pela dieta (15, 21, 24, 25).

A composição do tecido adiposo pode variar entre os diferentes compartimentos corporais (26). Já foi relatado que regiões periféricas contêm uma maior proporção de AG monoinsaturados e menor proporção de AG saturados, mas não diferiram no conteúdo de ácido linoléico (21). Petrek *et al.* (27) avaliando o tecido adiposo da mama e tecido adiposo abdominal encontraram pequenas diferenças entre eles. As investigações no tecido adiposo da mama são necessárias já que os adipócitos mamários possuem um importante papel no estoque e liberação dos ácidos graxos essenciais necessários para diferenciação normal, proliferação e morfogênese das células do epitélio mamário (28).

Vários estudos têm demonstrado um importante papel dos ácidos graxos poliinsaturados (AGP) na progressão e crescimento do câncer. No presente

trabalho, buscamos avaliar as hipóteses de que os AG estariam associados com o CM, sendo que os AGP da família n-6 (AGP n-6), especialmente o ácido linoléico (AL, 18:2 n-6) e o ácido araquidônico (AA, 20:4 n-6), e os ácidos graxos saturados (AGS) estariam associados com um aumento da chance de desenvolver o câncer de mama. Enquanto os AGP da família n-3, AAL (18:3 n-3), EPA (20:5 n-3) e DHA (22:6 n-3), e os ácidos graxos monoinsaturados (AGM), especialmente o ácido oléico (18:1 n-9), teriam um efeito de proteção contra o câncer de mama.

Para tanto, comparamos o perfil lipídico do tecido adiposo da mama de mulheres com câncer de mama e mulheres com doença benigna da mama. Tendo em vista a necessidade de biopsia cirúrgica para a coleta do tecido da mama, as mulheres encaminhadas para a cirurgia e que não foram diagnosticadas com câncer de mama compuseram o grupo controle para as análises estatísticas.

O conteúdo de AGP total apresentou no tecido associação direta com o câncer de mama. Contudo essa associação não se manteve quando comparado o maior e menor tercil de conteúdo do AGP total no tecido adiposo mamário. Os demais AG estudados não demonstraram associação com o CM.

O mecanismo pelo qual os AGP estariam envolvidos na formação e crescimento do tumor ocorre possivelmente pela modulação do metabolismo dos eicosanóides. Os principais AGP envolvidos nessa modulação são o ácido linoléico (AL, 18:2 n-6) e o ácido araquidônico (AA, 20:4 n-6), da família dos AGP n-6, e os AGP n-3, ácido eicosapentaenóico (EPA, 20:5 n-3) e ácido docosahexaenóico (DHA, 22:6 n-3) (29).

Partindo do princípio de que os diferentes AG atuam de maneira distintas no processo de desenvolvimento do câncer de mama e que o consumo de lipídios estaria relacionado com esse processo, esperava-se encontrar uma diferença no perfil lipídico do tecido adiposo da mama de mulheres com câncer ou com doença benigna da mama. Todavia, em nosso estudo não houve diferença

estatisticamente significante no conteúdo de AG no tecido adiposo da mama entre os grupos CA e DBM.

Bagga *et al.* (28) avaliaram mulheres canadenses quanto ao conteúdo de AGP n-6 e AGP n-3 do tecido adiposo da mama. A quantidade de AGP totais, AGP n-6 e AGP n-3 foram significativamente maiores nas pacientes com câncer de mama. Para os principais AGP n-6 (AL, AA) e n-3 (AAL, EPA e DHA) avaliados todos apresentaram maior conteúdo nas mulheres CM, sendo significante a diferença entre os grupos para AL e AAL. Resultados que diferiram do encontrado por Zhu *et al.* (30) que avaliaram o tecido adiposo da mama de mulheres finlandesas. Estes autores encontraram diferença significativa do conteúdo de AGP n-3 no tecido adiposo da mama, sendo que as mulheres com CM apresentaram uma porcentagem menor desse AG, para os demais AG a diferença não foi significante.

Os resultados dos estudos que utilizam o tecido adiposo como biomarcador do consumo de AG ainda são bastante controversos em avaliar a associação entre o perfil lipídico do tecido adiposo e o CM. Alguns trabalhos não encontraram associação entre o perfil lipídico do tecido adiposo e o CM (27, 31). Entretanto, outros estudos evidenciam uma associação direta com o CM para os AGP n-6 (28, 32, 33) e uma associação inversa para os AGP n-3 (32, 34).

Estudo semelhante conduzido por Maillard *et al.* (34) na França, comparando o perfil lipídico do tecido adiposo da mama de 241 mulheres com CM e 88 mulheres com DBM encontrou que o conteúdo de AL, AA e AGP n-6 no tecido adiposo possui uma associação positiva com o CM, porém quando ajustado para os fatores de confusão somente o AL manteve a associação significante. Em relação ao AAL foi encontrada associação inversa moderada com o CM. Em trabalho anterior também conduzido na França, Klein *et al.* (32) encontraram uma associação contrária, estatisticamente significante, para o conteúdo do AAL e o risco de câncer de mama. Para os demais AG da família n-3 ou para os AG da família n-6 o estudo não encontrou associação

significante com o câncer de mama. Em mulheres canadenses foi encontrada associação positiva para a quantidade total de AGP n-6 e a probabilidade do câncer de mama, estatisticamente significante quando a análise foi ajustada para a idade e nível de AGP n-3 de cadeia longa (28). O EURAMIC, estudo realizado em 5 países europeus, utilizou o tecido adiposo da região glútea para avaliar os AGP. Na região de Malaga, (Espanha) foi encontrada uma forte associação entre o conteúdo total de AGP n-6 e o risco de câncer de mama. Já os AGP n-3 apresentaram uma associação inversa com o CM em 3 dos 5 centros estudados (33).

No presente trabalho o AGP total demonstrou uma chance 2,8 vezes maior de desenvolvimento do CM, quando comparadas as mulheres que estavam no menor tercil de AGP com as que estavam no segundo tercil (OR= 2,778, IC 95%= 1,204-6,141; p= 0,017). O que não foi observado quando comparada as mulheres do menor tercil de AGP total com as mulheres que continham o menor tercil de AGP no tecido adiposo da mama (OR= 0,77, IC 95%= 0,334-1,776; p= 0,540).

De acordo com Lima *et al.*(35) as células neoplásicas apresentam um baixo conteúdo de AGP. Essas células obtêm os AGP diretamente do sangue do portador, pois as células transformadas em malignas mostram diminuição ou perda da atividade da enzima delta 6 desaturase. Dessa maneira, o conteúdo de AGP do tecido mamário analisado poderá ter apresentado grande heterogeneidade em função da não categorização deste tecido pelo grau de estadiamento do tumor para análise estatística.

Para o conteúdo de AGP n-3 e AGP n-6 no tecido adiposo da mama e o CM não foi encontrado associação significante.

London *et al.* (24) não encontraram associação significante entre o conteúdo AG poliinsaturado, monoinsaturado, saturado, AGP n-3 de cadeia longa, AG *trans* ou AG individualmente do tecido adiposo da região glútea e a chance de desenvolvimento de hiperplasia atípica ou câncer de mama.

Outro estudo avaliou o tecido adiposo abdominal e da mama de mulheres com câncer de mama e outras com menor risco de desenvolvimento da doença e concluiu que a composição dos AG em ambas as regiões de coleta do tecido adiposo, tanto individualmente quanto agrupado em suas famílias, não esteve associada com o câncer de mama (27).

Estudos atuais apontam que mais importante do que a avaliação dos AGP n-3 e n-6 individualmente, é a avaliação da relação entre esses AG (36). O presente estudo não encontrou associação significativa para a quantidade de AGP n-3/n-6 e o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Todavia, outros trabalhos da literatura tem discutido o efeito protetor dessa relação (28, 33, 34). Em um estudo de intervenção conduzido por Bagga (1997) foi constatado que o consumo de óleo de peixe resultou em um aumento significativo do conteúdo total de AGP n-3 do tecido, o que aumentou a relação AGP n-3/n-6 e EPA/AA no tecido adiposo da mama e do glúteo (28). Em estudos dietéticos, a relação AGP n-3/n-6 em várias dietas parece explicar melhor as diferenças internacionais no risco de desenvolvimento do câncer de mama (37). A relação de AGP n-3-/n-6 na dieta ocidental está acima de 1:10, enquanto que no Japão essa relação encontra-se na ordem de 1:4 (36, 38).

Para os demais ácidos graxos saturados e monoinsaturados não foi encontrada neste estudo relação significativa entre o total de AGS, AGM ou entre os AG avaliados individualmente, como o ácido palmítico e o ácido oléico. As evidências de que os ácidos graxos monoinsaturados poderiam estar relacionados com o câncer de mama surgiram a partir de estudos com populações do sul da Europa, nas quais o consumo de ácido oléico, proveniente principalmente do azeite de oliva, parecia exercer um papel protetor (33). Dentre os estudos que utilizaram o tecido adiposo como biomarcador e que avaliaram a relação dos AGM com fator de risco para o câncer de mama, somente duas regiões avaliadas pelo EURAMIC tiveram significância estatística, em Malaga (Espanha) foi observado um efeito protetor e, o contrário em Zeist (Países baixos). Sendo assim, Simonsen *et al.* sugerem

que outros fatores associados ao azeite de oliva, diferentes do ácido oléico isoladamente, devem estar influenciando essa relação (33).

A não associação entre o perfil lipídico e o CM após o ajuste indica que os AG isoladamente não são capazes de explicar a ocorrência do câncer de mama nessa população, já que existem outros fatores como a idade, a composição corporal e o uso de anticoncepcionais, que possuem maior poder de explicação do que o perfil lipídico do tecido adiposo. A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama, que tem incidência aumentada cerca de 100 vezes depois dos 45 anos (9).

O uso de contraceptivo oral e a chance de desenvolvimento do CM tem sido um tema controverso na literatura. Alguns autores apontam o uso de CTO como fator de risco para o desenvolvimento do CM (39). Outro trabalho conduzido entre mulheres de 36 a 64 anos participantes do estudo *Women's CARE* não encontrou associação entre o uso de contraceptivo oral e risco de desenvolvimento de câncer de mama, mesmo quando avaliada mulheres com história familiar de câncer de mama. Foi encontrado ainda que mulheres entre 45 a 64 anos de idade que sempre utilizaram contraceptivos orais têm uma redução pequena, mas significativa, no risco de desenvolvimento do CM (40). Ursin *et al.* (1999) encontraram que o uso de contraceptivo não está associado ao maior risco de desenvolvimento do CM entre asiáticos que migraram para os EUA (41). O que se assemelha aos resultados encontrados pelo presente estudo que apontam um efeito protetor para o uso de contraceptivo oral. Uma das razões que pode explicar esse fato é a modificação na preparação dos contraceptivos pela indústria farmacêutica que reduziram a potência e dosagem dos estrogênios, adicionaram diferentes progesteronas e introduziram as pílulas bifásicas e trifásicas, que variam a exposição ao estrogênio e à progesterona ao longo do ciclo.

Além disso, o excesso de peso é um importante fator de risco para o CM em mulheres na pós-menopausa (10, 42). A obesidade pode estar relacionada com o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa por levar à produção

extraglandular de estrógenos no tecido adiposo (43). O que torna o IMC aumentado um forte fator de risco para o CM, como evidenciado no presente trabalho.

Em conclusão, foi observado que o conteúdo de AGP está diretamente associado com a maior chance de desenvolver o CM na população estudada. Contudo, a razão para tal fato não ter sido evidenciado no grupo com maior conteúdo de AGP poderá ser explicado pelo heterogeneidade da amostra em relação ao grau de desenvolvimento do tumor, quando categorizado nos diferentes tercís. Outros estudos devem ser realizados no sentido de confirmar essa associação.

5.6 Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento desse projeto; ao Dr. Rubens Marx Gonzaga e toda equipe do serviço de mastologia da Maternidade Odete Valadares pela seleção e avaliação clínica das pacientes; e às estagiárias Luisa Penido e Flávia Xavier pela contribuição nas análises laboratoriais.

5.7 Referências Bibliográficas

1. Brasil. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2007.
2. Parkin DM, Ferlay, J.,Pisani, P. Global Cancer Statistics. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2002;55:74-108.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001 Oct;37 Suppl 8:S4-66.
4. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002 Jan 1;97(1):72-81.
5. Kelsey JL, Gammon MD. The epidemiology of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 1991 May-Jun;41(3):146-65.
6. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ*. 1992(120):45-173.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
8. Paiva CE, Ribeiro, B. S.,Godinho, A. A. Risk factors for breast cancer in Juiz de Fora (MG): a case-control study. *Revista Brasileira de Cancerologia*,. 2002;48:231-7.
9. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. 2005 Jan-Mar;9(1):208-21.
10. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*. 2002 Sep 14;360(9336):861-8.
11. Garófolo A, Lopez FA, Petrilli AS. High prevalence of malnutrition among patients with solid non-hematological tumors as found by using skinfold and circumference measurements. *Med J*. 2005;123(1516-3180).
12. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva; 2003 Contract No.: Document Number].
13. Cave WT, Jr. Dietary fat effects on animal models of breast cancer. *Adv Exp Med Biol*. 1994;364:47-58.
14. Woutersen RA, Appel MJ, van Garderen-Hoetmer A, Wijnands MV. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat Res*. 1999 Jul 15;443(1-2):111-27.
15. Arab L, Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr*. 2002 Dec;5(6A):865-71.

16. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA*. 1999 Mar 10;281(10):914-20.
17. OMS. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. (Technical Report Series, 854). Geneva: OMS; 1995 Contract No.: Document Number|.
18. Greene F, Page D, Fleming I, Fritz A, Balch C, Haller D, et al. AJCC cancer staging manual. New York; 2002 Contract No.: Document Number|.
19. Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957 May;226(1):497-509.
20. Hartman L, Lago RC. Rapid preparation of fatty acid methyl esters from lipids. *Lab Pract*. 1973 Jul;22(6):475-6 passim.
21. Kohlmeier L, Kohlmeier M. Adipose tissue as a medium for epidemiologic exposure assessment. *Environ Health Perspect*. 1995 Apr;103 Suppl 3:99-106.
22. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr*. 2003 Mar;133 Suppl 3:925S-32S.
23. Wynder EL, Cohen LA, Winters BL. The challenges of assessing fat intake in cancer research investigations. *J Am Diet Assoc*. 1997 Jul;97(7 Suppl):S5-8.
24. London SJ, Sacks FM, Caesar J, Stampfer MJ, Siguel E, Willett WC. Fatty acid composition of subcutaneous adipose tissue and diet in postmenopausal US women. *Am J Clin Nutr*. 1991 Aug;54(2):340-5.
25. van Staveren WA, Deurenberg P, Katan MB, Burema J, de Groot LC, Hoffmans MD. Validity of the fatty acid composition of subcutaneous fat tissue microbiopsies as an estimate of the long-term average fatty acid composition of the diet of separate individuals. *Am J Epidemiol*. 1986 Mar;123(3):455-63.
26. Malcom GT, Bhattacharyya AK, Velez-Duran M, Guzman MA, Oalman MC, Strong JP. Fatty acid composition of adipose tissue in humans: differences between subcutaneous sites. *Am J Clin Nutr*. 1989 Aug;50(2):288-91.
27. Petrek JA, Hudgins LC, Levine B, Ho M, Hirsch J. Breast cancer risk and fatty acids in the breast and abdominal adipose tissues. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jan 5;86(1):53-6.
28. Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer*. 2002;42(2):180-5.

29. McEntee MF, Whelan J. Dietary polyunsaturated fatty acids and colorectal neoplasia. *Biomed Pharmacother.* 2002 Oct;56(8):380-7.
30. Zhu ZR, Agren J, Mannisto S, Pietinen P, Eskelinen M, Syrjanen K, et al. Fatty acid composition of breast adipose tissue in breast cancer patients and in patients with benign breast disease. *Nutr Cancer.* 1995;24(2):151-60.
31. London SJ, Sacks FM, Stampfer MJ, Henderson IC, Maclure M, Tomita A, et al. Fatty acid composition of the subcutaneous adipose tissue and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 May 19;85(10):785-93.
32. Klein V, Chajes V, Germain E, Schulgen G, Pinault M, Malvy D, et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000 Feb;36(3):335-40.
33. Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Navajas JF, et al. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Epidemiol.* 1998 Feb 15;147(4):342-52.
34. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonniere F, et al. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer.* 2002 Mar 1;98(1):78-83.
35. Lima MMR, Moreira NX, Santos BMA, Filho JM, Fernandes LC. Ácidos graxos e câncer. In: Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procopio J, editors. *Entendendo as gorduras: ácidos graxos.* Barueri: Manole; 2002. p. 523-46.
36. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002 Oct;56(8):365-79.
37. Bagga D, Capone S, Wang HJ, Heber D, Lill M, Chap L, et al. Dietary modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Aug 6;89(15):1123-31.
38. Sugano M, Hirahara F. Polyunsaturated fatty acids in the food chain in Japan. *Am J Clin Nutr.* 2000 Jan;71(1 Suppl):189S-96S.
39. Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360:187-95.
40. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2025-32.

41. Ursin G, Wu AH, Hoover RN, West DW, Nomura AM, Kolonel LN, et al. Breast cancer and oral contraceptive use in Asian-American women. *Am J Epidemiol.* 1999 Sep 15;150(6):561-7.
42. WCRF, AICR. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective Washington, DC: WCRF, World Cancer Research Fund; AICR, American Institute for Cancer Research; 2007..
43. Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers - evidence and hypotheses from epidemiological findings. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000 Nov 30;74(5):357-64.

6. CONSUMO DE LIPÍDIOS E O CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

DIETARY FAT AND BREAST CANCER: CASE-CONTROL STUDY

6.1 Resumo

Há evidências de que fatores relacionados à dieta contribuam para cerca de 1/3 dos casos de câncer em países desenvolvidos. No Brasil, o câncer de mama (CM) é o tipo de câncer de maior incidência entre as mulheres, excetuando o câncer de pele não melanona. Nota-se que o aumento na incidência do câncer de mama ocorre concomitante a modificações no hábito alimentar da população brasileira, especialmente observado um aumento no consumo de lipídios. Tendo em vista a provável relação dos lipídios da dieta com o câncer de mama, buscou-se investigar a associação entre o consumo de gordura total e ácidos graxos específicos e a chance de desenvolvimento do câncer de mama. Foi conduzido um estudo do tipo caso-controle, de base hospitalar, com mulheres diagnosticadas com CM e mulheres controle atendida pelo serviço de mastologia de um hospital público da cidade de Belo Horizonte – MG, Brasil. Para avaliação do consumo alimentar foi utilizado o questionário de frequência semiquantitativo de consumo alimentar (QSFA) previamente validado. Os nutrientes avaliados incluíram: lipídios totais, frações dos ácidos graxos (12:0, 14:0, 16:0, 16:1, 18:2 n6, 18:3 n3, 20:4 n6, 20:5 n3, 22:6 n3), ácidos graxos saturados totais (AGS), ácidos graxos monoinsaturados totais (AGM) e ácidos graxos poliinsaturados totais (AGP), além das calorias. As análises estatísticas foram conduzidas com o auxílio do pacote estatístico SPSS 15.0. Os nutrientes foram ajustados para o consumo energético e categorizados segundo os tercís do consumo alimentar da população. Testes paramétricos ou não paramétricos foram aplicados de acordo com a normalidade da distribuição das variáveis. O consumo de AGP n3 foi menor entre as mulheres do grupo caso, o que significou uma chance quatro vezes maior de desenvolvimento do CM naquelas mulheres com menor tercil de consumo do AG alfa linolênico, durante o período pós-menopausa (OR= 4,313; p=0,021). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os

grupos para o consumo dos demais AG. Embora os estudos sobre a associação entre o consumo de lipídios e o risco de desenvolvimento do CM não sejam conclusivos, nossos resultados apontam um possível efeito protetor do consumo de ácido alfa-linolênico. Dessa maneira, deve-se incentivar a inclusão na dieta habitual do brasileiro de alimentos que sejam fontes dos AGP n3, como óleo de linhaça e peixes.

Palavras –chave: ácidos graxos; lipídios; dieta; ingestão de gordura; câncer de mama.

6.1 Introdução

O câncer de mama (CM) é o principal tipo de câncer entre as mulheres e o terceiro tipo de câncer mais comum dentre todos os cânceres. A prevalência do CM mantém-se maior nos países desenvolvidos, mas sua incidência está aumentando rapidamente nos países em desenvolvimento, incluindo o interior da África, grande parte da Ásia e a América Latina (1-3). Em 2008, são esperados no Brasil 49.400 novos casos de câncer de mama, sendo 4.280 casos somente no estado de Minas Gerais (4).

A etiologia do câncer está ligada a diversos fatores que podem ser modificáveis ou não ao longo da vida. Fatores de risco como o sexo, a idade e a herança genética não são suscetíveis a modificações, já fatores ambientais, clínicos e sociais, incluindo os fatores de estilo de vida como atividade física, hábitos alimentares, tabagismo e etilismo, são passíveis de prevenção (5-7).

E são justamente os fatores modificáveis que possuem maior importância no desenvolvimento do câncer. Estima-se que fatores genéticos expliquem cerca de 10% dos casos de câncer, enquanto que o padrão alimentar é responsável por cerca de 30% dos casos de câncer nos países desenvolvidos e 20% nos países em desenvolvimento, perdendo somente para o tabagismo dentre os fatores de risco passíveis de prevenção (8). A Organização Mundial de Saúde admite que 40% dos cânceres podem ser prevenidos adotando-se uma dieta saudável, praticando atividade física regular e não fazendo uso de tabaco (9).

A revolução industrial que se iniciou na Europa no século XVIII trouxe um novo padrão alimentar para essa população, que se espalhou rapidamente para o norte da América e outras partes do mundo, com exceção de algumas regiões da África e da Ásia. Nestas regiões, a cultura e a economia básica permaneceram predominantemente rurais, e só agora, em períodos mais recentes vem sofrendo modificações (10).

Os alimentos advindos da revolução industrial geraram um padrão alimentar de alta densidade energética, ricos principalmente em carnes, leite e seus derivados, gorduras e óleos vegetais, grãos refinados e açúcar, sal, refrigerantes e bebidas alcoólicas. Associado a uma dieta pobre em fibra, devido ao baixo consumo de grãos integrais, vegetais e frutas. A partir da década de 80, especialistas em todo o mundo assumem que esse padrão alimentar, que ficou mais conhecido como dieta ocidental, aumentam o risco de doenças crônicas não-transmissíveis como obesidade, diabetes tipo 2, doenças coronarianas e câncer (10).

Nesse mesmo período, estudos com populações imigrantes mostraram evidências importantes de que a taxa de incidência de câncer estava relacionada não só a fatores genéticos, como também a fatores ambientais, como o padrão alimentar (11-14), o que despertou o interesse de estudiosos em todo o mundo em investigar o possível efeito da dieta no risco de desenvolvimento do CM (15).

Diante do exposto, pode-se considerar que o consumo alimentar exerce um forte impacto no risco para o câncer de mama, principalmente, por influenciar a taxa de crescimento na infância e o ganho de peso na vida adulta. O baixo ganho de peso na vida adulta ou a perda de peso após a menopausa reduz o risco de câncer de mama no período pós-menopausa (16). Além disso, a idade em que se inicia o desenvolvimento da mama e o início do aparecimento da menopausa são influenciadas pela dieta, sendo que dietas de alto valor energético promovem puberdade precoce e menopausa tardia, enquanto que a má-nutrição atrasa a puberdade e adianta a menopausa (17).

Todos esses fatores estão associados a modificações hormonais. Os hormônios possuem um importante papel no desenvolvimento e progressão do CM. Níveis séricos de estrogênio elevado no período pós-menopausa indicam forte risco de desenvolvimento do câncer de mama. Os lipídios da dieta podem aumentar a produção endógena de estrogênio (18). E o aumento do estrogênio endógeno após a menopausa é uma causa conhecida do câncer de mama. Além do mais, dietas pobres em lipídios estão normalmente associadas ao alto consumo de fibras, que pode reduzir os níveis de estrógenos pelo decréscimo da reabsorção intestinal. Em mulheres pré-menopausa, existem poucas evidências que os níveis de estrógenos séricos estão associados tanto com o consumo de gordura quanto com o risco de câncer de mama (10).

Todavia, estudos prospectivos não encontraram associação entre o consumo total de lipídios na dieta e o risco de câncer de mama (19, 20); enquanto que estudos experimentais e caso-controle demonstraram associação positiva significativa para tal fato (21-23).

Diante do exposto, alguns autores sugerem que o tipo do ácido graxo ingerido parece ser mais relevante que a ingestão total de gordura da dieta (24, 25). Ao contrário das evidências acerca da associação positiva entre os lipídios totais da dieta e o risco de desenvolvimento do câncer de mama, vários estudos têm demonstrado fortes indícios de que o consumo de ácidos graxos poliinsaturados da classe n-3 seria fator de proteção para o CM (24, 26, 27).

Tendo em vista a provável relação dos lipídios da dieta com o câncer de mama, o presente estudo objetivou investigar a associação entre o consumo de gordura total e ácidos graxos específicos e a chance de desenvolvimento do câncer de mama em mulheres atendidas pelo serviço de mastologia de um hospital público da cidade de Belo Horizonte, MG, Brasil.

6.2 Metodologia

6.2.1 Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo do tipo caso-controle, de base hospitalar, com mulheres atendidas pela Maternidade Odete Valadares da Fundação Hospitalar

do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), na cidade de Belo Horizonte - MG, Brasil, durante o período de janeiro a julho de 2006. Para controle da homogeneidade e confiabilidade dos resultados da análise dietética, foi aplicado o inquérito alimentar apenas nas voluntárias que residiam na região metropolitana de Belo Horizonte, por mais de 10 anos; que não tivessem qualquer patologia que necessitasse de modificações alimentares como diabetes, insuficiência renal ou gota ou que apresentavam diagnóstico de câncer de mama em período anterior à data da entrevista.

Participaram do estudo 177 mulheres que responderam ao questionário semiqüantitativo de frequência alimentar (QSFA). A amostra final foi composta por 43 mulheres com câncer de mama (grupo CA), comprovado pelo exame anatomopatológico, e 134 mulheres controle (grupo CO). O grupo CO foi constituído por mulheres que possuíam mamografia recente (máximo de 2 anos anterior à data da entrevista), com categoria I ou categoria II segundo os critérios de classificação BI-RADS de acordo a Sociedade Brasileira de Mastologia (28); ausência de história pessoal de câncer e ausência de história familiar de câncer de mama.

Foi aplicado um questionário, face a face, por um entrevistador previamente treinado, sobre dados de perfil socioeconômico (tempo e local de residência, situação conjugal, escolaridade, profissão/ocupação, renda mensal familiar e *per capita*); de história clínica (história prévia de lesão benigna da mama, história familiar de câncer de mama e diabetes/gota/insuficiência renal crônica); ginecológica e obstétrica (idade da menarca, da primeira gestação, paridade, número de filhos nascidos vivos, número de abortos, número de natimortos, aleitamento materno, uso de contraceptivo oral, terapia de reposição hormonal e idade da menopausa), de estilo de vida (etilismo, tabagismo e atividade física), estado nutricional e hábito alimentar.

Foram aferidas as medidas de peso e de altura, no momento da entrevista, e posteriormente calculado o índice de massa corporal (IMC). O estado nutricional foi classificado segundo critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (29). A porcentagem de gordura corporal (%GC) foi aferida

com o auxílio de uma balança de bioimpedância elétrica e o estado nutricional pela % GC, classificado segundo Gallagher, Heymsfield *et al.* (30). A classificação do nível de atividade física foi baseada nos parâmetros elaborados pelo Centro de Estudos do Laboratório de Aptidão Física de São Caetano do Sul – CELAFISCS (31), por meio do Questionário Internacional de Atividade Física – IPAQ, versão curta.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP (parecer nº1889/2005) e todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

6.2.2 Questionário Semiquantitativo de Freqüência Alimentar

O hábito alimentar foi avaliado por meio de um questionário semiquantitativo de freqüência alimentar (QSFA) previamente validado por Oliveira (32). Este foi composto por uma lista de 146 itens, agrupados em: vegetais folhosos, vegetais B e C, carnes em geral, leite e derivados, lipídios, leguminosas, salgadinhos e outros industrializados, pães e similares, cereais e farináceos, sobremesa e frutas. A voluntária era questionada em relação à quantidade consumida de cada alimento, em medidas caseiras, auxiliado por um livro fotográfico de porções e utensílios caseiros e quanto à freqüência de consumo de cada alimento em diário, semanal, quinzenal, mensal, nunca ou raramente. Para cada item, foi estimada a porção usual de consumo por dia. As mulheres eram orientadas a responder quanto ao hábito alimentar durante o período de 3 anos pregressos aos sintomas da doença. Para avaliar o perfil qualitativo da dieta, o questionário foi dotado de questões abertas sobre a forma de preparo e utilização dos alimentos, além de outros aspectos relacionados à alimentação.

A análise dos QSFA foi realizada com o auxílio do *software* Diet Pro 4.0 (33). A composição química dos alimentos contidos no QSFA foi personalizada e inserida no *software*. Preferencialmente foi utilizada a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO (34), caso o alimento ou nutriente de interesse não fosse encontrado nesta tabela, foi adotada a Tabela Americana do *United States Department of Agriculture* – USDA (35), como segunda opção.

Os nutrientes avaliados incluíram: calorias, lipídios totais, frações dos ácidos graxos (12:0, 14:0, 16:0, 16:1, 18:2 n6, 18:3 n3, 20:4 n6, 20:5 n3, 22:6 n3), ácidos graxos saturados totais (AGS), ácidos graxos monoinsaturados totais (AGM) e ácidos graxos poliinsaturados totais (AGP).

6.2.3 Análise Estatística

As análises foram conduzidas com o auxílio do *software SPSS 15.0*. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade das variáveis, sendo utilizados testes paramétricos e não paramétricos de acordo com a natureza das variáveis.

A diferença entre os grupos das variáveis socioeconômicas, clínicas, gineco-obstétricas, antropométricas e de estilo de vida foram verificadas pelos testes t de *student* ou Mann-Whitney, de acordo com a distribuição. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do Qui-quadrado. O nível de significância foi de 0,05.

O consumo alimentar foi categorizado segundo a distribuição dos tercís de cada nutriente avaliado, após o ajuste para energia, conforme proposto por Willett & Stampfer (36), o qual é feito por análise de regressão. Para aqueles nutrientes que apresentaram diferença significativa de consumo entre os grupos foi avaliada a sua associação com o risco de desenvolvimento do câncer de mama pelo cálculo da Odds ratio (OR) e a significância avaliada pelos seus intervalos de confiança (IC). Foi efetuado o teste do Qui-quadrado de tendência linear para avaliar a existência de uma relação linear entre os tercís de consumo dos nutrientes e a ocorrência do câncer de mama.

6.3 Resultados

As características antropométricas, clínicas e gineco-obstétricas da população estudada estão descritas nas Tabelas 6.1 e 6.2. A idade da população do grupo caso variou de 30 a 92 anos, com média de $56,71 \pm 15,71$, e a idade da população do grupo controle variou de 20 a 73 anos, com média de $47,25 \pm 8,57$, sendo a idade estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,002$). A população era homogênea para os parâmetros antropométricos avaliados.

Tabela 6.1: Caracterização antropométrica da população estudada. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

	Caso		Controle		P^{b,c}
	(n= 42)^a		(n=126)^a		
	Média ± DP	Mediana	Média ± DP	Mediana	
Idade (anos)	56,71 ± 15,71	53,50	47,25 ± 8,57	47,00	0,002^b
Peso (kg)	64,93 ± 15,13	59,8	67,53 ± 14,98	66,40	0,530 ^b
Altura (m)	1,56 ± 0,06	1,56	1,56 ± 0,07	1,56	0,292 ^b
IMC (kg/m ²)	26,78 ± 6,25	26,40	27,40 ± 5,45	26,54	0,248 ^b
Peso ₁₈ (kg)	anos 50,86 ± 7,86	50,0	anos 51,75 ± 8,15	51,0	0,630 ^b
IMC ₁₈ (kg/m ²)	anos 20,88 ± 3,47	20,37	anos 21,09 ± 3,26	20,9	0,770 ^b
CC (cm)	91,08 ± 15,55	90,5	90,08 ± 13,26	91,25	0,208 ^b
CQ (cm)	102,47 ± 13,41	101,0	102,44 ± 11,18	101,75	0,120 ^b
RCQ	0,89 ± 0,08	0,87	0,88 ± 0,07	0,89	0,336 ^b
GP _{18 anos} (kg)	15,28 ± 10,09	10,8	16,79 ± 11,34	12,50	0,577 ^c

a. 27 casos e 49 controles são mulheres pós-menopausa

b. Teste paramétrico T-student

c. Teste não paramétrico de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; IMC: Índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril; GP_{18 anos}: ganho de peso após os 18 anos.

Tabela 6.2: Caracterização clínica e gineco-obstétrica da população estudada. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

Variável	Caso (n=42) n ^{a,b} (%)	Controle (n=126) n ^{a,b} (%)	Valor de p (χ^2) ^c
Idade da Menarca (anos)			
≥ 13	25 (59,5)	74 (59,2)	1,000
< 13	16 (40,5)	51 (40,8)	
Nulípara			
Sim	16 (38,1)	12 (9,5)	0,000
Não	26 (61,9)	114 (90,5)	
Idade da 1ª gestação completa (anos)			
< 22	9 (36,0)	60 (52,6)	0,185
≥ 22	16 (64,0)	54 (47,4)	
Uso de Contraceptivo			
Não	23 (54,8)	42 (33,6)	0,018
Sim	19 (45,2)	83 (66,4)	
Tempo de uso de CO(anos)			
< 4	10 (62,5)	39 (45,9)	0,280
≥ 4	6 (37,5)	46 (54,1)	
Menopausa			
Não	15 (35,7)	77 (61,1)	0,007
Sim	27 (64,3)	49 (38,9)	
Idade da Menopausa (anos)			
< 48 anos	9 (36,0)	22 (45,8)	0,464
≥ 48 anos	16 (64,0)	26 (54,2)	
Terapia de Reposição Hormonal			
Não	37 (88,1)	108 (85,7)	0,800
Sim	5 (11,9)	18 (14,3)	
Amamentação			
Sim	24 (57,1)	103 (82,4)	0,002
Não	18 (42,9)	22 (17,6)	
Idade da 1ª mamografia (anos)			
≤ 40	16 (38,1)	73 (57,9)	0,032
> 40	26 (61,9)	53 (42,1)	
Estado Nutricional			
Não sobrepeso	8 (42,9)	46 (38,0)	0,587
Sobrepeso	24 (57,1)	75 (62,0)	
Etilismo			
Não etilista	22 (62,9)	64 (60,4)	0,844
Etilista	13 (37,1)	42 (39,6)	

Tabagismo			
Não tabagista	36 (85,7)	103 (81,7)	0,643
Tabagista	6 (14,3)	23 (18,3)	
Atividade física			
Prática	3 (7,1)	20 (15,9)	0,199
Não prática	39 (92,9)	106 (84,1)	

- a. 27 casos e 49 controles são mulheres pós-menopausa
- b. Valor de n pode variar devido à falta de informações nas amostras
- c. Teste qui-quadrado (χ^2)

Foi observada uma maior proporção de mulheres do grupo caso que não possuíam filhos, 38,1% das mulheres do grupo CA contra 9,5% das mulheres do grupo CO ($p < 0,001$). Da mesma forma, observou-se que a proporção de mulheres caso no período pós-menopausa foi maior que no grupo controle ($p = 0,007$).

A proporção de mulheres que amamentaram foi maior no grupo controle (82,4%) em relação ao grupo caso (57,1%), estatisticamente significativa ($p = 0,002$). Contudo, como demonstrado acima, a proporção de mulheres nulíparas foi maior no grupo caso que no grupo controle. Assim, quando avaliado somente as mulheres que tiveram pelo menos 1 filho, somente 7,7% das mulheres do grupo caso e 9,6% das mulheres do grupo controle, não amamentaram seus filhos ($p = 1,000$). Em relação à idade da primeira mamografia, foi encontrada uma maior proporção de mulheres do grupo controle (57,0%) que realizaram a primeira mamografia antes dos 40 anos de idade, enquanto que no grupo CA a maior proporção das mulheres realizaram a primeira mamografia após os 40 anos (61,9%), sendo significativa a diferença entre os grupos CA e CO ($p = 0,032$).

Em relação aos hábitos alimentares (Figura 6.1), a maior proporção da população estudada não tinha o hábito de comprar carne com gordura, e costumava retirar a gordura da carne e a pele do frango antes de comê-las. Uma proporção menor, mas representativa, cerca de 40% da população estudada possuía o hábito de acondicionar carne em latões de gordura e quase 70% da população não costuma retirar a nata do leite. Todos os costumes avaliados não diferiram estatisticamente entre a população caso e controle.

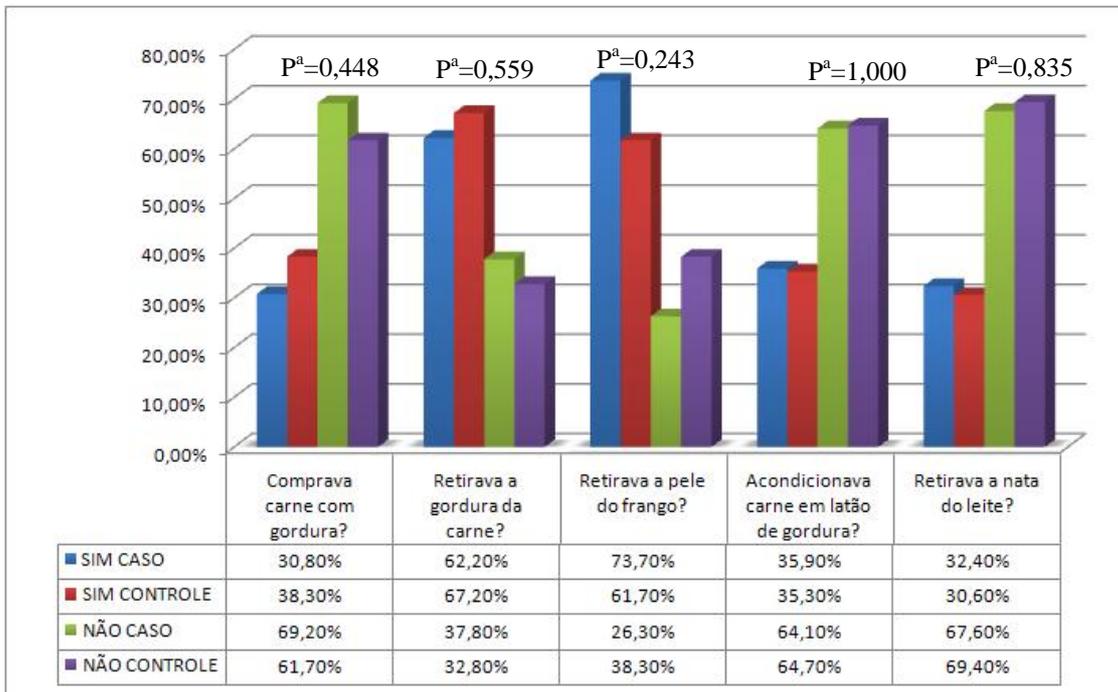


Figura 6.1 Aspectos qualitativos do consumo de lipídios pela população estudada. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

a. Teste qui-quadrado (χ^2)

Foi observado que a maior proporção das mulheres costuma utilizar somente o óleo de cozinha vegetal para a cocção, destas, 76% e 78% das mulheres são do grupo caso e controle, respectivamente (Figura 6.2 e 6.3).

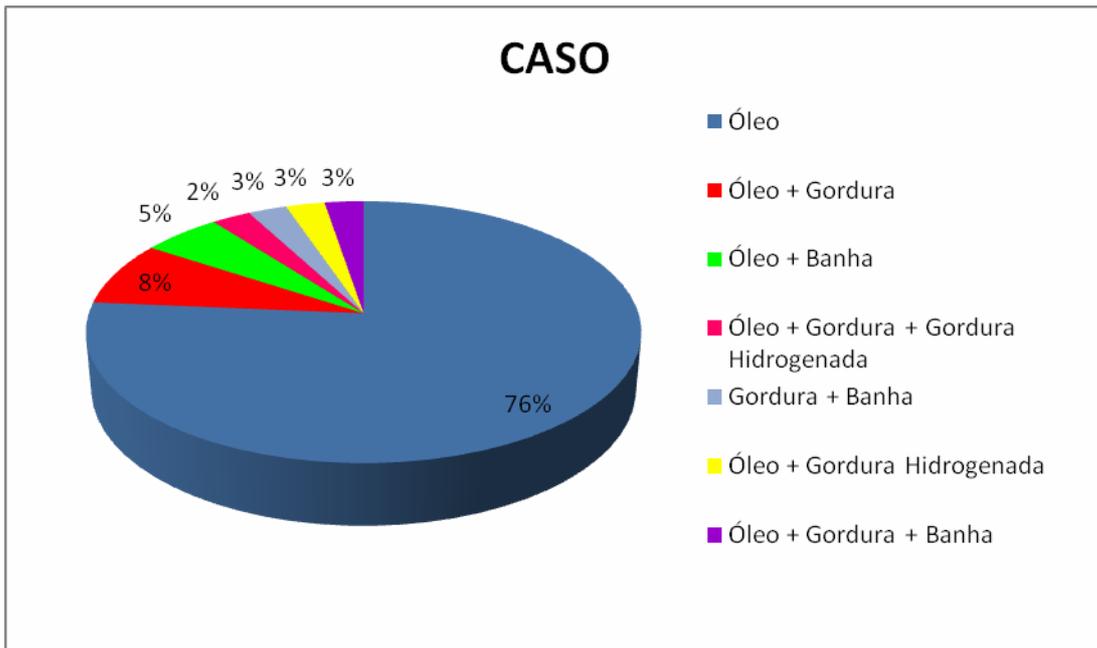


Figura 6.2 Tipo de óleo utilizado para a cocção das refeições pelas mulheres do grupo caso estudadas. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

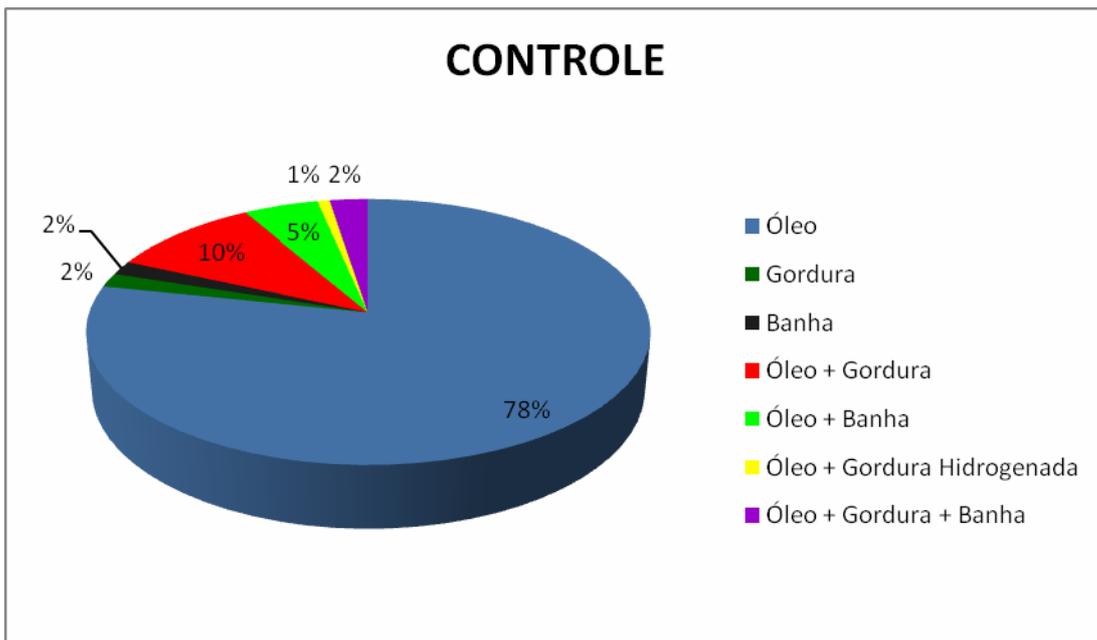


Figura 6.3 Tipo de óleo utilizado para a cocção das refeições pelas mulheres do grupo controle da população estudada. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2006.

Na análise do consumo alimentar, foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o consumo do ácido graxo da classe n3 (AGP n3), alfa-linolênico (AAL) (18:3 n3), e do ácido eicosapentaenóico, EPA (20:5 n3). Ambos apresentaram mediana de consumo maior para o grupo controle em relação ao grupo caso (Tabela 6.3). Quando estratificado para o estado menopausal, as mulheres no período pré-menopausa mantiveram significância para o consumo do ácido graxo EPA ($p=0,004$), sendo o consumo maior para as mulheres do grupo controle. Já as mulheres na pós-menopausa a significância se manteve para o consumo do ácido graxo alfa linolênico ($p=0,019$).

A análise univariada mostrou que o consumo de ácido graxo alfa linolênico foi fator de proteção nas mulheres após a menopausa. O consumo menor que 1,77g/dia do ácido graxo alfa-linolênico determinou maior chance de desenvolvimento do câncer de mama ($p=0,021$) no período pós menopausa, apresentando uma tendência de aumento da chance com o menor consumo ($p=0,04$) (Tabela 6.4).

Não se observou associação significativa entre o consumo do ácido graxo EPA, mesmo tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre o consumo do grupo caso e controle.

Tabela 6.3. Consumo de ácidos graxos específicos, suas classes e lipídios totais de 42 mulheres com câncer de mama e 126 controle agrupadas e estratificadas pelo estado menopausal. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006.

Ácido Graxo ^a (AG) g/dia	População Total					Mulheres Pré-menopausa					Mulheres Pós-menopausa				
	Caso		Controle		p	Caso		Controle		p	Caso		Controle		p
	Média + DP	Mediana	Média + DP	Mediana		Média + DP	Mediana	Média + DP	Mediana		Média + DP	Mediana	Média + DP	Mediana	
AG	0,352	0,210	0,313	0,172	0,276 ^b	0,333	0,186	0,358	0,170	0,410 ^b	0,363	0,212	0,242	0,172	0,423
12:0	+0,356		+0,435			+0,297		+0,527			+0,391		+0,219		
AG	1,846	1,814	1,617	1,522	0,069 ^b	1,723	1,607	1,677	1,393	0,377 ^b	1,914	1,876	1,522	1,604	0,338 ^c
14:0	+1,317		+1,958			+1,373		+2,384			+1,305		+0,988		
AG	12,821	13,197	13,159	12,827	0,464 ^b	13,189	14,418	13,085	11,909	0,243 ^b	12,616	13,077	13,276	13,222	0,901 ^c
16:0	+ 4,884		+ 9,095			+ 4,755		+10,845			+5,032		+5,402		
AG	14,239	8,617	18,194	11,316	0,167 ^b	17,628	8,217	17,003	12,305	0,715 ^b	12,356	8,684	20,067	10,670	0,191 ^b
16:1	+17,178		+20,019			+20,455		+17,109			+15,155		+23,964		
AG	13,699	13,232	16,257	15,322	0,072 ^b	14,586	14,494	16,033	14,824	0,779 ^b	13,207	13,081	16,608	16,066	0,178 ^c
18:2 n6	+4,198		+8,936			+3,975		+10,440			+ 4,310		+5,928		
AG	1,334	1,240	1,700	1,430	0,049^b	1,504	1,431	1,756	1,456	0,747 ^b	1,239	1,129	1,612	1,376	0,019^b
18:3 n3	+0,596		+1,009			+0,529		+1,149			+0,618		+0,740		
AG	0,039	0,037	0,045 ±	0,031	0,618 ^b	0,055	0,058	0,048	0,033	0,288 ^b	0,031	0,024	0,041	0,029	0,196 ^c
20:4 n6	+0,030		0,044			+0,038		+0,048			+0,021		+0,037		
AG	0,01	0,00	0,01	0,01	0,028^b	0,00	0,00	0,01	0,02	0,004^b	0,01	0,00	0,01	0,00	0,943 ^b
20:5 n3	+0,012		+0,017			+0,005		+0,01			+0,014		+0,011		
AG	0,0223	0,009	0,020	0,01	0,509 ^b	0,032	0,009	0,022	0,011	0,269 ^b	0,018	0,009	0,016	0,007	0,531 ^b
22:6 n3	+0,046		+0,029			+0,071		+0,029			+0,022		+0,028		
AGM	31,397	29,489	33,110	32,385	0,522 ^b	33,410	32,744	33,371	33,632	0,996 ^b	30,279	28,923	32,698	31,678	0,562 ^c
	+12,446		+17,989			+15,695		+21,121			+10,393		+11,666		
AGP	23,348	23,559	25,646	25,287	0,128 ^b	23,894	24,586	25,955	25,948	0,456 ^b	23,044	23,222	25,161	24,465	0,301 ^c
	+7,818		+11,147			+7,950		+13,420			+7,880		+6,168		
AGS	32,319	32,247	30,398	30,546	0,230 ^b	32,898	33,062	30,659	30,485	0,395 ^b	31,997	30,162	29,987	30,794	0,436 ^c
	+12,561		+16,730			+14,827		+19,830			+11,408		+10,295		
Lipídios totais	98,730	98,826	96,932	98,147	0,725 ^b	101,428	98,998	97,606	99,591	0,837 ^b	97,231	94,258	95,872	96,352	0,689 ^c
	+32,857		+42,641			+40,406		+50,158			+28,580		+27,384		

a. Consumo ajustado pelo método residual / b Teste não paramétrico de Mann-Whitney / c. Teste paramétrico T-student

Tabela 6.4: Efeito do consumo de ácidos graxos no risco de desenvolvimento do câncer de mama em 42 mulheres com câncer de mama e 126 controle agrupadas e estratificadas pelo estado menopausal. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2006.

AG (g/dia)	População Total			Mulheres Pré-menopausa			Mulheres Pós-menopausa				
	OR _{bruta}	p	P _{for a} trend	Tercil	OR _{bruta}	p	P _{for a} trend	Tercil	OR _{bruta}	p	P _{for a} trend
AG 18:3 n3				AG 18:3n3				AG 18:3 n3			
≥ 1,799	1,000			≥ 1,820	1,000		0,955	≥ 1,771	1,000		
< 1,799	2,181 (0,937 – 5,828)	0,062	0,071	< 1,820	1,020 (0,316 – 3,294)	1,000		< 1,771	4,313 (1,295 – 14,363)	0,021	0,04
< 1,069	2,336 (0,960 – 4,957)	0,076		< 1,081	1,040 (0,268 – 4,035)	1,000		< 1,034	4,125 (1,092 – 15,585)	0,062	
AG 20:5 n3				AG 20:5n3				AG 20:5 n3			
≥ 0,01	1,000		0,591	≥ 0,00	1,000	0,707	0,707	≥ 0,01	1,000	1,000	0,842
< 0,01	1,314 (0,487 – 3,545)	0,633		< 0,01	1,655 (0,306 – 8,963)			< 0,01	1,143 (0,312 – 4,189)		
AG 22:6 n3				AG 22:6n3				AG 22:6 n3			
≥ 0,017	1,000			≥ 0,020	1,000		0,443	≥ 0,01295	1,000		0,481
< 0,017	1,008 (0,482 – 2,108)	1,000	0,493	< 0,020	2,063 (0,529 – 8,043)	0,367		< 0,01295	0,382 (0,137 – 1,065)	0,072	
< 0,005	1,450 (0,618 – 3,400)	0,514		< 0,006	1,875 (0,405 – 8,688)	0,472		< 0,005	0,692 (0,215 – 2,225)	0,568	
AG n3:n6^b				AG n3:n6^b				AG n3:n6^b			
≥ 0,122	1,000			≥ 0,107	1,000		0,669	≥ 0,107	1,000		1,000
< 0,122	1,432 (0,551 – 3,718)	0,491	0,415	< 0,107	2,308 (0,432 – 12,317)	0,463		< 0,107	0,722 (0,208 – 2,508)	0,752	
< 0,081	1,571 (0,532 – 4,640)	0,585		< 0,074	1,607 (0,233 – 11,092)	1,000		< 0,074	1,000 (0,238 – 4,198)	1,000	
Lipídios Totais				Lipídios Totais				Lipídios Totais			
< 88,549	1,000			< 90,241	1,000			< 87,983	1,000		0,626
≥ 88,549	1,323 (0,640 – 2,737)	0,456		≥ 90,241	0,892 (0,414 – 1,925)	0,848	1,000	≥ 87,983	1,147 (0,557 – 2,362)	0,714	
≥ 109,261	1,323 (0,566 – 3,093)	0,677	0,514	≥ 110,564	0,989 (0,409 – 2,390)	1,000		≥ 107,516	1,242 (0,525 – 2,939)	0,667	

a. Qui-quadrado de tendência (χ^2 for trend)

b. n3 = \sum 18:3 n3, 20:5 n3 e 22:6 n3; n6= 18:2 n6

6.4 Discussão

Mulheres diagnosticadas com câncer de mama apresentaram diferenças em relação às mulheres controles no consumo de determinados ácidos graxos. Destaca-se nesses resultados o menor consumo de ácido graxo da classe n3, o ácido graxo alfa-linolênico (18:3 n3) e o ácido graxo EPA (20:5 n3), por parte das mulheres com câncer de mama. No período pós-menopausa, o consumo menor que 1,77 g/dia do ácido graxo alfa-linolênico determinou uma chance 4 vezes maior de desenvolvimento do câncer de mama, que tende a aumentar quanto mais baixo for esse consumo.

Os dados na literatura são bastante controversos quando discutida a associação entre dieta e risco de câncer de mama.

Thiébaud *et al.* (37) analisaram os dados do estudo prospectivo *National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study* e encontraram evidências de que existe uma modesta associação entre a ingestão total de gordura e o risco de câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa. Esses mesmos autores encontraram uma associação de risco mais forte para o consumo de ácidos graxos saturados e monoinsaturados naquelas mulheres que estavam em terapia de reposição hormonal, o que sugere uma influência maior da gordura da dieta com o risco de câncer de mama quando os níveis séricos de estrogênio estão aumentados.

Uma meta-análise de 45 estudos (33 estudos caso-controle e 14 estudos de coorte) mostrou que uma alta ingestão de gordura na dieta, especialmente de gordura saturada, e o elevado consumo de carne estariam associados com o aumento do risco de câncer (22). Esses autores atribuem as controvérsias nos resultados das pesquisas às limitações metodológicas de delineamento do estudo, às falhas do instrumento de avaliação dietética e às análises estatísticas inadequadas.

Dois estudos caso-controle que avaliaram os ácidos graxos da classe n3 e a chance de desenvolvimento do câncer de mama, utilizando o tecido adiposo como biomarcador de ingestão, encontraram resultados que corroboram com os nossos achados (24, 26). Nesses trabalhos, o ácido alfa-linolênico foi

inversamente associado com o câncer de mama, apresentando efeito dose-resposta significativa. O EURAMIC, estudo com a participação de 5 países europeus, que também utilizou o tecido adiposo como biomarcador, encontrou uma associação inversa em 3 centros (Holanda, Irlanda do Norte e Suíça), mas essa associação não se manteve quando todos os centros foram avaliados juntos (38). No entanto, há outros estudos que não encontraram associação entre os ácidos graxos n3 e o câncer de mama (39-41).

O ácido alfa-linolênico é encontrado principalmente nos óleos vegetais como linhaça e canola (Tabela 6.5). No entanto, o óleo de soja é o mais amplamente consumido pela população brasileira, e um estudo da composição dos óleos de soja comercializados no Brasil encontrou que o teor médio do ácido alfa-linolênico é de 4,1%, variando de 3,5 a 5,4%. O baixo teor encontrado está relacionado ao processamento desse óleo que diminui o teor do ácido alfa-linolênico. Desta forma, o óleo de soja possui menor relação AG n3/n6 (42). As hortaliças (especialmente as de coloração verde escura), legumes e vegetais contribuem para o consumo de ácido alfa-linolênico, muito embora as quantidades encontradas desse ácido graxo nesses alimentos sejam pequenas, por não representarem fontes de lipídios (43).

Os mecanismos pelos quais o ácido graxo alfa-linolênico atuaria diminuindo o risco de desenvolvimento do CM estão relacionados à produção de eicosanóides com menor potencial inflamatório (44) e à inibição do crescimento tumoral (45). Sabe-se que a proporção dos AGP na membrana celular é um dos principais fatores que determina qual classe de eicosanóides que será sintetizado (46). Dessa maneira, a substituição do ácido araquidônico (AA) (AG 20:4 n6), precursor de eicosanóides pró-inflamatórios, pelos ácidos graxos da classe n3 na membrana celular levaria à produção de eicosanóides com menor potencial inflamatório (47).

Dentre os AGP n-3, o EPA e o DHA, são os mais ativos biologicamente por deslocarem com maior facilidade o ácido araquidônico da membrana

plasmática. Suas principais fontes são os peixes de águas frias como a sardinha, salmão, arenque, dentre outros. Dentre os peixes encontrados na costa brasileira a sardinha e o bonito são os que possuem maior quantidade de EPA e DHA somados (48).

Tabela 6.5: Conteúdo dos ácidos graxos: ácido linoléico, ácido alfa-linolênico, ácido docosaheptaenóico, ácido eicosapentaenóico e relação dos ácidos graxos n3/n6 em alguns alimentos de origem vegetal e animal, segundo a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)

Alimento (100g)	18:2 n6 (g)	18:3 n3 (g)	20:5 n3 (g)	22:6 n3 (g)	n3/n6 (g)
Óleos Vegetais					
Azeite de oliva, extra virgem	8,74	0,75			0,09
Manteiga	0,89	0,27			0,30
Margarina com óleo hidrogenado (65% de lipídios)	19,48	1,74			0,09
Óleo de canola	20,87	6,78			0,32
Óleo de girassol	62,22	0,39			0,01
Óleo de milho	49,94	0,96			0,02
Óleo de soja	53,85	5,72			0,11
Gordura Animal					
Carne bovina, contra-filé, com gordura, grelhado	0,14	0,03			0,21
Carne bovina, contra-filé, sem gordura, grelhado	0,07	0,01			0,14
Carne de frango, peito, com pele, assado	1,70	0,10	Tr		0,06
Carne de frango, peito, sem pele, cozido	0,53	0,02	Tr		0,04
Lingüiça, porco, frita	2,43	0,11			0,05
Atum fresco	0,01	0,01	Tr	0,01	2,00
Atum, conserva em óleo	2,68	0,29	0,03	0,19	0,19
Sardinha, conserva em óleo	9,78	0,99	0,09	0,46	0,16
Bacalhau, salgado, refogado	1,08	0,07	Tr	0,04	0,10
Ovo de galinha, inteiro, cru	0,88	0,02		0,04	0,07
Produtos Lácteos					
Leite de vaca, integral	0,04	0,02		Tr	0,50
logurte natural	0,06	0,03		Tr	0,50
Queijo, minas/frescal	0,28	0,06			0,21
Requeijão cremoso	0,24	0,07			0,29

Oleaginosas			
Castanha de caju, torrada	8,00	0,08	0,01
Castanha do Brasil, crua	20,97	0,04	0,00
Linhaça, semente	5,42	19,81	3,65
Noz, crua	35,30	8,82	0,25

Fonte: Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO), 2005.

No presente trabalho embora o grupo controle tenha consumido uma quantidade significativamente maior de EPA, na análise univariada para o câncer de mama não foi encontrada associação. A ausência de associação pode ser explicada pelo baixo consumo desse ácido graxo em ambos os grupos, que leva a uma pequena amplitude de variação no consumo, diminuindo o poder do teste estatístico para encontrar diferença. Além disso, somente uma tabela de composição de alimentos brasileira traz a determinação dos ácidos graxos específicos, e ainda para uma quantidade limitada de alimentos. A tabela americana da USDA (35) é utilizada como alternativa, o que pode causar um viés no estudo, por serem analisados alimentos não regionais.

Deve-se considerar ainda que Minas Gerais é um estado cuja localização encontra-se afastada da costa litorânea do país. Devido a esse fato o consumo de peixe neste estado é limitado pelo baixo abastecimento e preços elevados, nem sempre acessíveis a grande parte da população, e principalmente por não ser um alimento do hábito alimentar dessa população; o que confirma os baixos valores encontrados para ingestão dos ácidos graxos EPA e DHA (Tabela 6.3). Dessa maneira, a principal fonte dos ácidos graxos poliinsaturados da classe n3 para a população estudada são os óleos vegetais, destacando-se o óleo de soja.

Estudo multicêntrico sobre o consumo alimentar realizado em 1996/1997 teve como um dos centros avaliados a cidade de Ouro Preto, localizada a 100 km de Belo Horizonte, cidade em que foi conduzido o presente estudo. Nesse trabalho o óleo de cozinha foi o terceiro alimento que mais contribuiu para o fornecimento de energia, perdendo somente para o açúcar e arroz

(49). Dados da Pesquisa de Orçamento Familiar realizada no Brasil nos anos de 2002-2003 mostraram que na região sudeste os óleos e gorduras possuem maior participação no total de calorias da dieta, sendo o óleo de soja o maior representante desse grupo (Figura 6.4) (50). Esses dados estão em acordo com os encontrados em nossos resultados, a grande maioria da população utiliza o óleo vegetal, especialmente o óleo de soja, para cocção (Figura 6.2 e 6.3).

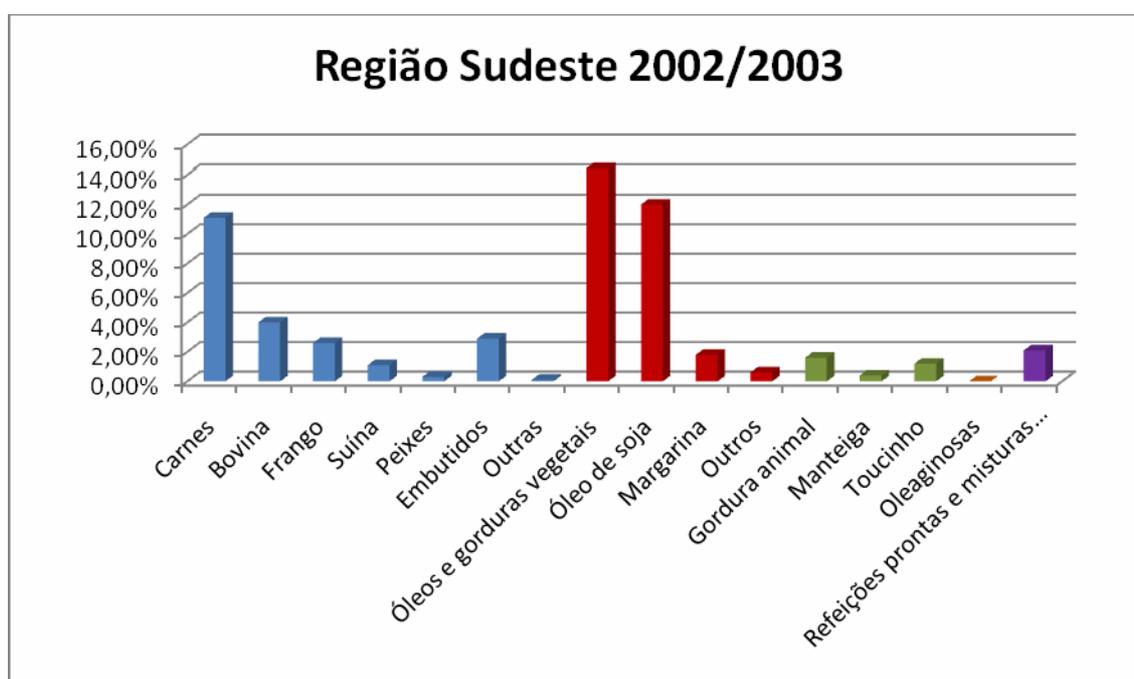


Figura 6.4 Participação relativa (%) de alimentos e grupos de alimentos principais fontes de lipídios da dieta no total de calorias determinados pelos dados da POF 2002/2003, Brasil.

Fonte: Adaptado de Levy-Costa *et al.* (50)

Em nosso estudo a ingestão total de lipídios não teve relação estatisticamente significativa com a chance de desenvolver o câncer de mama (Tabela 6.4), mesmo quando estratificado para o estado menopausal. A não associação para o consumo de lipídios totais nos tercís e o câncer de mama foi observada também em outros estudos do tipo caso-controle (51-53). Embora alguns estudos tipo caso-controle tenham também observado associação positiva significativa entre o consumo de gorduras e o risco de câncer de mama (21-23).

Nos últimos anos, estudos relacionando o padrão alimentar e o risco de câncer de mama tem recebido maior destaque na literatura. Estudo caso-controle de base hospitalar, conduzido na região nordeste do Brasil, encontrou que o consumo de carne vermelha (OR=4,30; IC 95%= 1,74 – 10,67) e o consumo de mais de 7 porções de carne frita por semana (OR= 4,69; IC 95%= 1,29 – 17,06) estavam associados positivamente à maior chance de desenvolver o câncer de mama (54).

Já Fung *et al.* (55) não encontraram associação entre mulheres na pós-menopausa que seguiam um padrão alimentar considerado prudente ou um padrão alimentar ocidental e o risco de câncer de mama.

Estudo ecológico realizado no Brasil no ano de 1996 buscou avaliar a associação entre dieta e as taxas de mortalidade para os principais tipos de câncer. O estudo foi baseado nos dados dietéticos do Estudo Nacional de Despesa Familiar 1974/75 e nas taxas de mortalidade entre os anos 1987-1989. O câncer de mama não se associou a nenhum dos fatores estudados, dentre eles a ingestão de lipídios ($\beta= 0,28$; $p=0,37$), de gordura animal ($\beta= 0,45$; $p=0,54$) e de carne vermelha ($\beta= -0,05$; $p=0,93$) (56).

O *European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition* (EPIC), um grande estudo europeu, encontrou uma forte associação para o consumo de ácidos graxos saturados e o risco de câncer de mama, quando o instrumento utilizado para a avaliação do consumo foi o registro alimentar. Já, quando o instrumento utilizado foi o questionário de frequência, nenhuma associação foi encontrada (57). Em outro estudo europeu, realizado no Reino Unido, o consumo de lipídios esteve positivamente associado à maior chance de desenvolver o câncer de mama; sendo que essa associação foi mais forte quando o instrumento de avaliação dietética utilizado foi o registro alimentar comparado ao questionário de frequência de consumo alimentar (58).

Estes resultados apontam para importantes limitações dos estudos epidemiológicos em avaliar a associação entre dieta e câncer. Estudos do tipo caso-controle possuem uma série de vieses, que interferem nos valores das associações, independente do método de avaliação dietética. E ainda,

alguns autores apontam para o fato de que, neste tipo de estudo, os pacientes do grupo caso têm tendência em relatar seu consumo prévio de alimentos diferente dos pacientes do grupo controle, já que esse grupo tem maior anseio em descobrir a causa da sua doença (59).

A fim de assegurar a qualidade na seleção da amostra, as mulheres do grupo caso e controle foram selecionadas no mesmo hospital. As pacientes do grupo CA haviam recebido diagnóstico recente de câncer de mama (próximo a data da entrevista), o que limita o viés de modificação do hábito alimentar devido à presença da doença.

O QSFA não é considerado o melhor método para avaliar a ingestão de gordura em regiões onde a variação no hábito alimentar é pequena. Além disso, o consumo de gordura no Brasil pode estar abaixo da quantidade necessária para se encontrar uma associação entre a gordura dietética e o câncer (56). É necessária a validação de um método mais específico e de maior acurácia, que aumente o poder dos testes estatísticos em determinar as associações entre o fator de risco e o desenvolvimento da doença.

Em nossa pesquisa, a fim de minimizar os erros inerentes ao método, o questionário de consumo alimentar utilizado foi previamente validado (32). As entrevistadoras foram previamente treinadas e foi utilizado o livro de registro fotográfico das porções dos alimentos para facilitar ao entrevistado a quantificação do alimento relatado. Além disso, as mulheres que moravam há mais de 10 anos fora da região metropolitana de Belo Horizonte, foram excluídas do estudo, a fim de se evitar padrões alimentares diferentes do validado para o nosso questionário. Também foram excluídas da amostra pacientes que possuíam alguma outra doença que implicasse em modificações do hábito alimentar, como: gota, diabetes ou insuficiência renal.

Devido à alta correlação entre o consumo energético e a ingestão de lipídios, é difícil de determinar quanto que a associação do nutriente avaliado está independente do valor energético da dieta. É provável que a ingestão energética, que é determinada pelo tamanho corporal, pela eficiência

metabólica e pela atividade física possa ser o fator mais importante associado à mortalidade por câncer (36). Dessa maneira o ajuste energético pelo método de resíduos proposto por Willett & Stampfer (36), realizado em nosso estudo, tem sido sugerido a fim de amenizar esse fator de confusão.

Enfim, devido às várias limitações do principal instrumento epidemiológico para análise de consumo alimentar a longo prazo, deve-se ter cautela ao atribuir um efeito de risco ou de proteção de um nutriente específico à maior chance de desenvolvimento do câncer. Esta é uma doença de múltiplas etiologias que devem ser levadas em consideração no momento da análise dos dados. Além disso, as associações de doença e dieta podem ser confundidas por diversos fatores, como uso de medicamentos, suplementos vitamínicos e o tabagismo.

Embora os estudos sobre a influência dos ácidos graxos no risco de câncer de mama ainda não sejam conclusivos é prudente a recomendação de uma dieta que aumente o consumo de fontes de ácido graxo poliinsaturado da classe n3, como peixes, vegetais verde-escuro e óleo de linhaça. O aumento na ingestão de gordura leva a um aumento da ingestão energética, o que resulta em aumento de peso, levando ao sobrepeso e obesidade, que são fatores de risco para o câncer de mama. Um estilo de vida saudável que evite o consumo de álcool e o tabagismo, inclua a prática de atividade física regular, aliados a uma alimentação saudável são atitudes que devem ser incentivadas para a prevenção do câncer e promoção da saúde.

Além do mais, é importante considerar que nenhum fator da alimentação isoladamente é responsável pelo desenvolvimento do CM. A interação entre os componentes da dieta e fatores genéticos, assim como outros fatores do ambiente, podem afetar o crescimento e alterar o risco para o CM.

6.5 Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo financiamento desse projeto; ao Dr. Rubens Marx Gonzaga e toda equipe do serviço de mastologia da Maternidade Odete Valadares pela seleção e avaliação clínica das pacientes; e às estagiárias Denise X.

Amora, Natália S.H. Souza, Mirelle Nascimento, Fabíola M. Fialho, Maria Carolina Oliveira e Luisa Penido pela contribuição na tabulação dos dados.

6.6 Referências Bibliográficas

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
2. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*. 2002 Jan 1;97(1):72-81.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001 Oct;37 Suppl 8:S4-66.
4. Brasil. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2007.
5. Garófolo A, Lopez FA, Petrilli AS. High prevalence of malnutrition among patients with solid non-hematological tumors as found by using skinfold and circumference measurements. *Med J*. 2005;123(1516-3180).
6. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. 2005 Jan-Mar;9(1):208-21.
7. McTiernan A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *The Oncologist*. 2003 May 13;8:326-34.
8. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet*. 2002 Sep 14;360(9336):861-8.
9. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva; 2003 Contract No.: Document Number].
10. WCRF, AICR. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective Washington, DC: WCRF, World Cancer Research Fund; AICR, American Institute for Cancer Research; 2007
11. Kelsey JL, Gammon MD. The epidemiology of breast cancer. *CA Cancer J Clin*. 1991 May-Jun;41(3):146-65.
12. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Nov 17;85(22):1819-27.
13. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer*. 1991 Jun;63(6):963-6.
14. Yu H, Harris RE, Gao YT, Gao R, Wynder EL. Comparative epidemiology of cancers of the colon, rectum, prostate and breast in Shanghai, China versus the United States. *Int J Epidemiol*. 1991 Mar;20(1):76-81.

15. Willett WC. Diet and cancer: an evolving picture. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):233-4.
16. Michels KB, Willett WC. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial: a post-mortem. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Mar 30.
17. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Apr 17;94(8):606-16.
18. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Mar 17;91(6):529-34.
19. Kushi L, Giovannucci E. Dietary fat and cancer. *Am J Med*. 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:63S-70S.
20. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. *N Engl J Med*. 1996 Feb 8;334(6):356-61.
21. Escrich E, Solanas M, Soler M, Ruiz de Villa MC, Sanchez JA, Segura R. Dietary polyunsaturated n-6 lipids effects on the growth and fatty acid composition of rat mammary tumors. *J Nutr Biochem*. 2001 Sep;12(9):536-49.
22. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer*. 2003 Nov 3;89(9):1672-85.
23. Welsch CW. Relationship between dietary fat and experimental mammary tumorigenesis: a review and critique. *Cancer Res*. 1992 Apr 1;52(7 Suppl):2040s-8s.
24. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonniere F, et al. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*. 2002 Mar 1;98(1):78-83.
25. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA*. 1999 Mar 10;281(10):914-20.
26. Klein V, Chajes V, Germain E, Schulgen G, Pinault M, Malvy D, et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2000 Feb;36(3):335-40.

27. Caygill CP, Charlett A, Hill MJ. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer*. 1996 Jul;74(1):159-64.
28. BIRADS. Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS TM. Third ed. Virginia: Reston; 1998.
29. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva; 1998 Contract No.: Document Number].
30. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):694-701.
31. CELAFISCS. Centro de estudos do laboratório de aptidão física de São Paulo do Sul. São Caetano do Sul; 2004 Contract No.: Document Number].
32. Oliveira RC. Avaliação dos fatores associados à neoplasia maligna da mama em mulheres atendidas no ambulatório de mastologia do Hospital e Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte - Minas Gerais. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa; 2004.
33. Monteiro JE, E. Sistema de Suporte à Avaliação Nutricional. Diet Pro 4.0 ed. Viçosa; 2001.
34. NEPA/UNICAMP. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos - TACO, versão 2. Campinas; 2006 [updated 2006; cited 2007]; Available from: <http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php>.
35. USDA. USDA nutrient database for standard reference. United States of America (Beltsville, Maryland); 2001 [updated 2001; cited]; Available from: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>.
36. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1986 Jul;124(1):17-27.
37. Thiebaut AC, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):451-62.
38. Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Navajas JF, et al. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Epidemiol*. 1998 Feb 15;147(4):342-52.

39. London SJ, Sacks FM, Stampfer MJ, Henderson IC, Maclure M, Tomita A, et al. Fatty acid composition of the subcutaneous adipose tissue and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993 May 19;85(10):785-93.
40. Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer.* 2002;42(2):180-5.
41. Petrek JA, Hudgins LC, Levine B, Ho M, Hirsch J. Breast cancer risk and fatty acids in the breast and abdominal adipose tissues. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Jan 5;86(1):53-6.
42. Martin CAV, J.V.; Oliveira, A.N.; Oliveira, C.C.; Matsushita, M.; Souza, N.E. Fatty Acid Contents of Brazilian Soybean Oils with Emphasis on trans Fatty Acids. *J Braz Chem Soc.* 2008;19(1):117-22.
43. Martin CAA, V.V.; Ruiz, M.R.; Visentainer, J.E.L.; Matshushita, M.; Souza, N.E.; Visentainer, J.V. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: importance and occurrence in foods. *Revista de Nutrição.* 2006 nov/dez;19(6):761-70.
44. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Aug;56 Suppl 3:S14-9.
45. Olivo SE, Hilakivi-Clarke L. Opposing effects of prepubertal low- and high-fat n-3 polyunsaturated fatty acid diets on rat mammary tumorigenesis. *Carcinogenesis.* 2005 Sep;26(9):1563-72.
46. Broughton KS, Wade JW. Total fat and (n-3):(n-6) fat ratios influence eicosanoid production in mice. *J Nutr.* 2002 Jan;132(1):88-94.
47. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jun;79(6):935-45.
48. Visentainer JVC, P.O.; Ikegaki, M.; Park, Y.K. Concentração de ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido docosahexaenóico (DHA) em peixes marinhos da costa brasileira. *Ciênc Tecnol Aliment.* 2000;20(1):90-3.
49. Galeazzi MAM, Domene SMA, Sichieri R. Estudo Multicêntrico sobre Consumo Alimentar e Estado Nutricional: Cadernos de Debate. . Brasília: Universidade Estadual de Campinas; 1997 Contract No.: Document Number].
50. Levy-Costa RBS, R.; Pontes, N.S.; Monteiro, C.A. Household food availability in Brazil: distribution and trends (1974-2003). *Rev Saúde Pública.* 2005;39(4):530-40.

51. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer*. 1998 May 18;76(4):491-4.
52. Bonilla-Fernandez P, Lopez-Cervantes M, Torres-Sanchez LE, Tortolero-Luna G, Lopez-Carrillo L. Nutritional factors and breast cancer in Mexico. *Nutr Cancer*. 2003;45(2):148-55.
53. Nkondjock A, Ghadirian P. Intake of specific carotenoids and essential fatty acids and breast cancer risk in Montreal, Canada. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):857-64.
54. Lima FELL, Maria do Rosário Dias de Oliveira; Costa, Maria José de Carvalho; Fisberg, Regina Mara. Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008 abr;20(4):820-8.
55. Fung TT, Hu FB, Holmes MD, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer*. 2005 Aug 10;116(1):116-21.
56. Sichieri RE, J.E.; Mendonça, G.A.S. Diet and mortality from common cancers in Brazil: an ecological study. *Cadernos de Saúde Pública*. 1996 jan-mar;12(1):53-9.
57. Bingham S, Riboli E. Diet and cancer--the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer*. 2004 Mar;4(3):206-15.
58. Bingham SA, Luben R, Welch A, Wareham N, Khaw KT, Day N. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet*. 2003 Jul 19;362(9379):212-4.
59. Mannisto S, Pietinen P, Virtanen M, Kataja V, Uusitupa M. Diet and the risk of breast cancer in a case-control study: does the threat of disease have an influence on recall bias? *J Clin Epidemiol*. 1999 May;52(5):429-39.

7. CONCLUSÃO GERAL

Diante dos resultados encontrados pode-se concluir que não houve diferença no consumo de lipídios e ácidos graxos entre as mulheres diagnosticadas com câncer de mama e aquelas com doença benigna da mama, quando avaliados através da análise do perfil lipídico do tecido adiposo da mama.

No entanto, após categorização pelos tercís do conteúdo de ácido graxo do tecido adiposo da mama, e conduzidas as análises de risco ajustadas para a idade, pelo uso de contraceptivo oral e pelo índice de massa corporal, foi encontrada uma associação positiva entre o conteúdo de ácidos graxos poliinsaturados no tecido adiposo da mama e o câncer de mama.

No entanto, a idade avançada e o índice de massa corporal elevados foram os fatores que mais aumentaram a chance de desenvolvimento da neoplasia mamária nessa população. Enquanto que o uso de contraceptivos orais foi fator de proteção ao câncer de mama.

O consumo alimentar, avaliado pelo questionário semiquantitativo de frequência de consumo alimentar, diferiu entre os grupos caso e controle para a ingestão do ácido graxo alfa-linolênico e do ácido graxo eicosapentaenóico (EPA) e ambos apresentaram consumo menor dentre as mulheres do grupo caso. Quando estratificado para o estado menopausal, as mulheres diagnosticadas com câncer de mama, que estavam no período pré-menopausa, mantiveram menor consumo do ácido graxo EPA. Já as mulheres do grupo caso, durante o período pós-menopausa, apresentaram menor consumo do ácido graxo alfa-linolênico.

Durante o período pós-menopausa, as mulheres que consumiam menos que 1,77g/ dia do ácido graxo alfa-linolênico tiveram uma chance 4 vezes maior de desenvolvimento do câncer de mama, que tende a aumentar quanto mais baixo for esse consumo.

Não foi encontrada diferença entre os grupos caso e controle na avaliação das práticas e hábitos alimentares relacionados à ingestão de óleos e gorduras.

Pelos resultados encontrados é possível inferir que o consumo de lipídios e ácidos graxos isoladamente não foi capaz de explicar a ocorrência do câncer de mama, na população estudada. Deve-se considerar que fatores da alimentação atuam de maneira sinérgica e complementar a outros fatores de risco e proteção, favorecendo ou inibindo a carcinogênese.

Nesse sentido, deve-se incentivar uma dieta equilibrada, mantendo as proporções recomendadas para a ingestão de lipídios e suas famílias de AG. Atenção especial deve ser dada em relação ao maior consumo de alimentos fontes dos ácidos graxos poliinsaturados da família-3, aumentando a relação entre os ácidos graxos n-3 e ácidos graxos poliinsaturados n-6.

8. PERSPECTIVAS

Diante do exposto sugere-se:

Avaliar a correlação entre o conteúdo de ácidos graxos do tecido adiposo da mama e a ingestão de ácidos graxos avaliados pelo questionário semiqüantitativo de consumo alimentar.

Avaliar outros fatores da dieta, como as vitaminas antioxidantes, que podem influenciar no processo de carcinogênese.

Analisar o padrão alimentar e a associação do consumo dos grupos de alimentos com o risco de desenvolvimento do câncer de mama.

9. ANEXOS

9.1 Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

MATERNIDADE ODETE VALADARES

1- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL:

NOME DO PACIENTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: _____ ÓRGÃO
EXPEDIDOR: _____

SEXO: _____ DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

TELEFONE: (____) _____

RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: _____

ÓRGÃO EXPEDIDOR: _____

SEXO: _____ DATA NASCIMENTO: ____/____/____

2- DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA:

TÍTULO DO PROJETO: **CORRELAÇÃO ENTRE FATORES DIETÉTICOS, CLÍNICOS E GENÉTICOS E A OCORRÊNCIA DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES ATENDIDAS EM SERVIÇO PÚBLICO DE MAMOGRAFIA EM BELO HORIZONTE, MG.**

COORDENADORA: PROFESSORA RENATA NASCIMENTO DE FREITAS / ESCOLA DE NUTRIÇÃO / UFOP

AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: RISCO MÍNIMO

DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 MESES

3- REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA:

A pesquisa que a senhora está sendo convidada a participar tem como objetivos investigar os fatores da dieta, da composição corporal e genéticos que fazem com que uma mulher tenha mais ou menos chances de desenvolver câncer de mama.

Nesta pesquisa cada participante deverá responder a um questionário, que será aplicado pela equipe no dia da consulta no hospital. De cada participante serão também tomadas medidas de peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril e das dobras de gordura subcutânea. Se por acaso, a senhora for submetida à cirurgia ou a biópsia para diagnóstico ou tratamento, serão coletadas uma amostra de sangue (10 ml) e uma amostra de gordura da mama (0,5 a 1,0 g) retirada normalmente nestes procedimentos. O sangue e a amostra de gordura serão enviados para o Laboratório de Epidemiologia Molecular da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto para extração de DNA (material genético) e análises bioquímicas. No DNA serão pesquisados os genes da *MTHFR*, *TYMS*, *MTR*, *APOE*, *LDL-R*, *PPAR* e *FAS*. Estes genes estão relacionados ao metabolismo de gorduras e de ácido fólico (uma vitamina) que são consumidos na dieta. Existem evidências de que alguns tipos de gorduras e o ácido fólico da dieta possam estar associados com o risco de câncer de mama e é isto que queremos pesquisar. Na gordura da mama serão pesquisados os tipos de ácidos graxos (constituintes das gorduras) presentes. A partir da análise dos resultados destes dados é que pesquisaremos que características podem influenciar no desenvolvimento do câncer de mama. O material coletado para este estudo receberá um código e apenas a professora Renata Nascimento de Freitas da Universidade Federal de Ouro Preto saberá a origem do mesmo.

Este material será utilizado apenas para os estudos descritos acima e ao final, será descartado. Em nenhum momento desse estudo, as pessoas que estarão trabalhando com este material saberão que é

seu, garantindo o sigilo de seus dados. Nenhuma outra pessoa ou instituição, que não aquelas envolvidas no presente projeto, terá acesso aos questionários ou dados individuais gerados por esta pesquisa. Os resultados deste trabalho serão publicados apenas em veículos de divulgação científica (revistas especializadas e congressos) garantindo-se o anonimato dos participantes. Sua participação ou não neste estudo não influenciará de nenhuma forma no tipo e na qualidade do atendimento médico que você está recebendo ou poderá receber no futuro. Você poderá solicitar aos pesquisadores, a qualquer momento, o seu desligamento do estudo e a retirada dos seus dados.

Você poderá ter conhecimento, se quiser e no momento que desejar, dos resultados da avaliação nutricional e das análises bioquímicas e genéticas. Se necessário e se for de seu interesse, nossa equipe agendará uma consulta para que a senhora receba aconselhamento genético e aconselhamento nutricional.

É através deste tipo de pesquisa e da divulgação dos resultados, que esperamos poder aumentar nosso conhecimento sobre os fatores que aumentam ou diminuem os riscos de desenvolvimento de câncer de mama. Sua participação poderá ajudar a melhorar os conhecimentos necessários para melhor orientar programas de prevenção que poderão contribuir para diminuir a ocorrência deste câncer que é o que mais mata mulheres em todo mundo.

Caso a senhora queira se informar de mais detalhes sobre a pesquisa agora, ou no futuro, poderá entrar em contato com a Profa. Renata N. Freitas na Escola de Nutrição da UFOP pelo telefone (31) 3559 1838 ou por ligação gratuita para o telefone 9 031 31 3552 0121 por e-mail: rfreitas@enut.ufop.br . Obrigada!

4- ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE

GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.

Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Acesso a qualquer tempo aos resultados desta pesquisa com aconselhamento genético e/ou nutricional se necessário.

Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

5- CONSENTIMENTO PÓS – ESCLARECIMENTO

Declaro que, após convenientemente esclarecida pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do protocolo da pesquisa acima especificado.

Belo Horizonte, de de 200 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou representante legal.

5.1 Assinatura do pesquisador (carimbo ou nome legível)

9.2 Anexo 2



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa intitulado “**Correlação entre fatores dietéticos, clínicos e genéticos e a ocorrência de câncer de mama em mulheres atendidas pelo Serviço de Mastologia da Maternidade Odete Valadares em Belo Horizonte, MG**”, sob responsabilidade da pesquisadora professora Renata Nascimento de Freitas, da Universidade Federal de Ouro Preto, foi **analisado e aprovado** pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (CEP/FHEMIG), no dia 14 de julho de 2005, conforme parecer nº 310, e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (CONEP/CNS/MS), no dia 29 de novembro de 2005, conforme parecer nº 1889/2005.

Belo Horizonte, 02 de fevereiro de 2007.


Dr. Robespierre Queiroz da Costa Ribeiro
Coordenador do CEP-FHEMIG

Alameda Vereador Álvaro Celso, 100 - Santa Efigênia - Belo Horizonte/MG
CEP: 30150-260 - Fone: 0(xx)31 3239-9500 - Fax: 0(xx)31 3239-9579
Site: <http://www.fhemig.mg.gov.br/> E-mail: fhemig@fhemig.mg.gov.br

MOD.SEX/01

9.3 Anexo 3

Questionário de Avaliação dos Fatores de Risco para Câncer de Mama

Data da avaliação: _____ Número: _____
Prontuário: _____

A. IDENTIFICAÇÃO

1. Nome: _____
Identidade: _____ Órgão expedidor: _____
2. Idade: _____ Data Nascimento: _____
3. Residência atual: Rua: _____ N° _____
Bairro: _____ Cidade: _____
Tempo de residência: _____ anos Zona: (U) Urbana (R) Rural
4. Residência anterior: Rua: _____ N° _____
Zona: (U) Urbana (R) Rural Bairro: _____ Cidade: _____
5. Cidade do nascimento: _____ Estado: _____
Zona: (U) Urbana (R) Rural Tempo de residência: _____ anos
6. Situação conjugal: (IBGE/2000)
(1) Casada/ Consensual (2) Separada/Divorciada/Desquitada
(3) Solteira (4) Viúva
7. Escolaridade: (IBGE/2000-INCA/2000)
(1) Não alfabetizada
(2) Alfabetizada/Alfabetização de adultos
(3) Antigo primário incompleto/1 -3 série
(4) Antigo primário incompleto/Elementar completo/1-4-série
(5) Ginásio incompleto/5-7 série
(6) Ginásio completo/5-8 série
(7) Antigo clássico incompleto/Normal incompleto/Ensino médio incompleto
(8) Antigo clássico completo/Normal completo/Ensino médio completo
(9) Superior/Superior mestrado/Superior doutorado
8. Ocupação: _____
9. Renda líquida mensal: _____ 10. N° de membros da família: _____

B. HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA

1. Idade da menarca: _____
2. Idade da primeira gestação completa: _____
3. Número de gestações com filhos vivos: _____
4. Número de abortos: _____
5. Número de natimortos: _____
6. Já amamentou? () SIM () NÃO

Quanto tempo amamentou seus filhos? (OMS/1992)

Filho 1	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses	Filho 2	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses
Filho 3	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses	Filho 4	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses
Filho 5	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses	Filho 6	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses
Filho 7	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses	Filho 8	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses
Filho 9	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses	Filho 10	() AME _____ meses () AMP _____ meses () AMEP _____ meses

7. Uso de contraceptivo hormonal: () Oral () Vaginal () Adesivo () Outro

Início: _____ Término: _____ Tempo: _____

8. Idade da menopausa: () SIM _____ anos. () NÃO

9. Causa da menopausa: () Espontânea.

() Radiação. () Histerectomia ou retirada dos ovários.

10. Terapia de reposição hormonal:

() Sim () Não

Nome comercial: _____ Tipo: (J) Conjugado (NJ) Não conjugado

Administração: (O) Oral (V) Vaginal (A) Adesivo () Outro

Início: _____ Término: _____ Tempo: _____

11. Utiliza(ou) algum medicamento por longo prazo? () SIM () NÃO

Qual? _____ Indicação: _____

Início do uso: _____ Término do uso: _____

12. Já fez alguma mamografia?

(S) Sim (N) Não

Com que idade fez a primeira mamografia? _____ anos.

Quando foi a sua última mamografia? _____

Desde a primeira mamografia com que frequência fez as outras?

(1) de 6 em 6 meses.

(2) Anualmente.

(3) 1 vez a cada 2 anos.

(4) 1 vez a cada 3 anos.

(5) 1 vez a cada 4-5 anos.

(6) 1 vez a cada 6-10 anos.

(7) fez menos frequentemente que a cada 10 anos.

(8) Só fez uma vez.

C.ATIVIDADE FÍSICA (AGITA/2002-INCA/2002)

Em quantos dias da semana há pelo menos 10 minutos seguidos de atividade leve- aquela na qual não há aumento dos batimentos cardíacos? _____
Quanto tempo gasta se exercitando? _____

Em quantos dias da semana há pelo menos 10 minutos seguidos de atividade moderada e intensa- aquela na qual há aumento dos batimentos cardíacos? _____
Quanto tempo gasta se exercitando? _____

D.HISTÓRIA DA DOENÇA

1. História prévia de lesão benigna na mama? () Sim () Não
2. História familiar de câncer de mama? () Não há casos
() Sim há casos. Quem? () Avó () Mãe () Tia () Filha () Irmã
3. História pessoal de diabetes? () Sim () Não
4. História pessoal de gota? () Sim () Não
5. História pessoal de Insuficiência renal?? () Sim () Não

E.ANTROPOMETRIA

Peso atual: _____ Peso usual: _____
Altura: _____ IMC: _____
%GC: _____
Peso aos 18 anos: _____ IMC aos 18 anos: _____
Circunferência cintura: _____ Circunferência quadril: _____

Ganho de peso? () SIM () NÃO Quantos quilos? _____ Quando? _____
Perda de peso?() SIM () NÃO Quantos quilos? _____ Quando? _____

G.BEBIDAS ALCOÓLICAS

() Sim () Não () Já utilizou.

Bebida	Início	Término	Tempo	Quantidade/Recipiente	Frequência
Pinga				() copo () garrafa	() dia() sem.() mês
Cerveja				() copo () garrafa () lata	() dia() sem.() mês
Martini				() copo () garrafa	() dia() sem.() mês
Campani				() copo () garrafa	() dia() sem.() mês
Vinho				() copo () garrafa	() dia() sem.() mês
Outros				() copo () garrafa	() dia() sem.() mês

G.FUMA? () Sim () Não Tempo? _____
Cigarros/dia? _____ Tipo cigarro: () Filtro () sem filtro () Fumo/rolo
Já fumou? () Sim () Não Início: _____ Término: _____
Cigarros/dia? _____ Tipo cigarro: () Filtro () sem filtro () Fumo/rolo

9.4 Anexo 4

Questionário Semi Quantitativo de Frequência Alimentar

Alimentos	QUANTIDADE	FREQUÊNCIA					Observações
		MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	
VEGETAIS FOLHOSOS							
Alface							
Almeirão cru							
Almeirão refogado							
Agrião cru							
Acelga () crua () refogada							
Couve crua							
Couve refogada							
Espinafre () cru () refogado							
Mostrada () crua () refogada							
Orapronóbis							Produto que adicionava nas saladas: () maionese () azeite () sal () óleo () limão () vinagre
Repolho cru							
Repolho refogado							
Taioba refogada							
Cheiro verde							
VEGETAIS B e C							
Abobrinha							
Batata barôa							
Batata doce							
Batata inglesa cozida							
Batata inglesa frita							? Quando cozinhava os legumes o que fazia com a água de cocção? () descartava () aproveitava
Mandioca cozida							
Mandioca frita							
Purê de batatas							? Ingeriu algum suplemento alimentar? () Sim () Não
Couve flor cozida							Qual? _____
Brócolis							
Cenoura crua							
Cenoura cozida							? Comia mais vegetais : () cozidos () refogados. () fritos
Beterraba crua							
Beterraba cozida							
Chuchu refogado							
Vagem							
Quiabo							
Berinjela frita							
Berinjela cozida							
Pepino							
Tomate							
Moranga							
Jiló							

CARNES EM GERAL	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Bacon							?Costumava comprar carne com gordura? : () Sim () Não
Costelinha suína							
Frango assado							
Frango frito							
Carne bovina cozida _____							?Costumava retirar a gordura da carne para comer? : () Sim () Não
Carne bovina grelhada _____							
Carne bovina frita _____							
Carne bovina moída _____							
Carne suína cozida _____							?Costumava retirar a pele para comer? : () Sim () Não
Carne suína grelhada _____							
Carne suína frita _____							
Torresmo							
Peixe frito _____							?Com que frequência frequentava churrascos? : () VEZES () mês() trim () rara/() nunca
Peixe ensopado _____							
Peixe empanado _____							
Lingüiça () suína () frango							
Hamburguer / Steak / Nuggets							?Acondicionava as carnes coccionadas em latas de gordura? () sim () não
Almôndega () bovina () frango							
Salame							
Mortadela/Pres./Apresentado							
Miúdo fígado () boi () frango							
Miúdos moela							
Miúdos coração () boi () frango							
Sardinha enlatada () c/ () s/ óleo							
Atum sem óleo () c/ () s/ óleo							
Salsicha hot dog							
Ovo de galinha frito							
Ovo de galinha cozido							
Omelete							
Chouriço							

LEITE E DERIVADOS	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Leite integral							?Costumava retirar a nata do leite para beber? : () Sim () Não
Leite desnatado							
logurte/Coalhada							
Extrato solúvel de soja							
Queijo minas frescal							
Queijo prato/mussarela							
Requeijão cremoso							
LIPÍDIOS	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Margarina () comum () light () c/ () s/ sal							Produto utilizado na cocção?: () óleo() gordura() banha() gordura hidrogenada
Manteiga () c/ () s/ sal							
Nata							
LEGUMINOSAS	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Feijão simples							
Feijoada							
Soja cozida							
Ervilha enlatada							
Ervilha vagem/lentilha/grão de bico							
Amendoim							
SALGADINHOS E OUTROS INDUSTRIALIZADOS	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Coxinha frita							
Pastel frito							
Quibe frito							
Empadinha assada							
Pizza							
Pipoca							
Chip's (batatas e outros)							
Sopa industrializada							
Achocolatado							
Café							
Chá mate							
Chá preto							
Chá verde							
Refrigerante							
Molho inglês							
Molho soja(Shoyo)							
Molho pimenta							
Ketchup							
Mostarda							

PÃES E SIMILARES	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Biscoito de polvilho frito							
Biscoito de polvilho assado							
Biscoito papa ovo							
Biscoito de nata							
Biscoito amanteigado							
Biscoito recheado industrial							
Biscoito água e sal							
Biscoito doce							
Pão francês							
Pão de forma							
Pão integral							
Pão de queijo							
Bolo simples							
Broa de fubá							
CEREAIS E FARNÁCEOS	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Arroz cozido							
Angu							
Macarrão							
Farinha de mandioca							
Farinha de milho							
Canjiquinha							
Bambá de couve							
SOBREMESA	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Cajuzinho							
Gelatina							
Pudim							
Doce de leite em pasta							
Chocolate/Bombons							
Goiabada							
Doce de fruta							
Balas/pirulitos/chicletes							
Ambrosia/quindim							
Sorvete							

Utiliza adoçante? () Sim () Não
 Marca: _____

FRUTA A,B,C	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Abacate							
Abacaxi							
Banana							
Castanha							
Laranja							
Maçã							
Mamão							
Melão							
Manga							
Uva							
SUCOS	MEDIDAS CASEIRAS	DIÁRIA	SEMANAL	QUINZENAL	MENSAL	NUNCA OU RARAMENTE	
Suco natural sabor _____							
Suco industrializado sabor _____							
Suco (pó) sabor _____							

CONSUMO FAMILIAR MENSAL OU SEMANAL

ALIMENTO	QUANTIDADE		Nº pessoas q consomem	Consumo individual
	Mensal	Semanal		
1.Leite condensado				
2.Creme de leite				
3. Maionese				
4.Açúcar				
5.Óleo de _____				
6.Gordura hidrogenada/banha				
7.Azeite				
8.Alho				
9.cebola				
10.Caldo Knorr/Arisco				
11.Pasta de alho e sal				
12.Sal				

Somatório dos alimentos cozidos (+ 1mL óleo): _____

Somatório dos alimentos fritos (+ 2mL óleo): _____

Total de óleo adicionado: _____

Número de pessoas que fazem a maior parte das refeições em casa? _____

Mudança nos hábitos alimentares nos últimos 5 anos? () SIM () Não

Motivo (em caso afirmativo): _____