

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**



**TESE DE DOUTORADO**

**ATIVIDADE FÍSICA E CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE  
NO SUL DO BRASIL**

**MARIA LAURA DUTRA RESEM BRIZIO**

**Orientador: Prof. Dr. Marlos Rodrigues Domingues**

**Co-Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Stephanie Santana Pinto**

**Pelotas, 2018.**

**MARIA LAURA DUTRA RESEM BRIZIO**

**Tese de Doutorado**

**ATIVIDADE FÍSICA E CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE  
NO SUL DO BRASIL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas, como requisito à obtenção do título de Doutor em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Marlos Rodrigues Domingues  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Stephanie Santana Pinto

**Pelotas, 2018.**

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas

Catálogo na Publicação

B849a Brizio, Maria Laura Dutra Resem

Atividade física e câncer de mama : um estudo de caso-  
controle / Maria Laura Dutra Resem Brizio ; Marlos  
Rodrigues Domingues, orientador ; Stephanie Santana  
Pinto, coorientadora. — Pelotas, 2018.

143 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em  
Educação Física, Escola Superior de Educação Física,  
Universidade Federal de Pelotas, 2018.

1. Atividade física. 2. Barreiras. 3. Câncer de mama. 4.  
Epidemiologia. I. Domingues, Marlos Rodrigues, orient. II.  
Pinto, Stephanie Santana, coorient. III. Título.

CDD : 796

Elaborada por Daiane de Almeida Schramm CRB: 10/1881

**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Airton José Rombaldi

Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Daniel Umpierre de Moraes

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Marcelo Cozzensa da Silva

Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Felipe Fossati Reichert

Universidade Federal de Pelotas

(Suplente)

*Dedico este trabalho aos meus pais  
Lia Dutra Resem e Hector Brizio e  
a minha irmã Ana Paula Brizio.*

## **AGRADECIMENTOS**

Durante estes quatro anos de Doutorado muitas pessoas foram importantes para que este sonho fosse realizado. A eles dedico meus sinceros agradecimentos:

- À minha família, porque se não fosse por eles, com certeza não teria conseguido concluir o Doutorado. Muito obrigada por me proporcionar essa oportunidade e por me apoiar sempre.

- Ao meu orientador Marlos, que me acompanha desde o Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) e que sempre me dá todo o apoio quando necessário. Muito obrigada por essa parceria de tantos anos!

- À minha co-orientadora Stephanie, que foi um grande presente do Doutorado. Muito obrigada pelo carinho, cuidado, apoio, pelos “puxões de orelha” e por acreditar em mim. Muito obrigada por ter me acolhido em um grupo de pesquisa que hoje considero como se fosse minha segunda família, enfim, obrigada por tudo!

- À Cristine, muito obrigada por me acolher tão bem no LabNeuro que tu e a Stephanie coordenam com tanto carinho e cuidado. Muito obrigada pelo apoio, carinho e por acreditar em mim sempre.

- Ao LabNeuro, muito obrigada a todos os integrantes desse grupo por me ajudarem a me tornar uma pessoa melhor, muito obrigada por me ouvirem, me aconselharem, por realmente me mostrarem o que é um grupo de verdade, vocês são demais! Um agradecimento especial para a Gabriela Davi, Elisa Portella, Gustavo Schaun, Gabriela Nunes e Luana Andrade.

- Aos membros da banca, aos professores Airton, Marcelo e Daniel que tanto admiro e por isso foram escolhidos para este momento tão importante na minha vida. Muito obrigada pelas contribuições fornecidas e pelos ensinamentos transmitidos. Vocês são um exemplo para mim! Agradeço também à professora Iândora pelas considerações realizadas na qualificação e que infelizmente por motivos pessoais não pôde estar presente na defesa da tese.

- Às minhas entrevistadoras Rochele, Aline, Mayra, Kauane, Nathana e Fabiana que se não fosse por elas, este trabalho não teria sido realizado, muito obrigada por essa parceria de um ano e por sempre estarem dispostas a todos os desafios que este trabalho de campo envolveu. Vou guardar vocês sempre no meu coração!

- Às clínicas de oncologia de Pelotas participantes do estudo e a todas as mulheres da amostra que sempre se mostraram atenciosas e que sem vocês, este estudo não existiria.

- Às minhas amigas Lívia, Paula, Cristina, Ana Luiza, Gabriela, Carolina e Thais que estão presentes em todos os momentos importantes da minha vida. Muito obrigada por tudo!

BRIZIO, Maria Laura Resem; PINTO Stephanie Santana; DOMINGUES Marlos Rodrigues. **Atividade física e câncer de mama: um estudo de caso-controle no sul do Brasil**. Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, respondendo por 25% dos casos novos de câncer a cada ano. A atividade física (AF) pode reduzir o risco do câncer de mama principalmente através do seu efeito sobre os hormônios sexuais, a resistência à insulina, as adipocinas e a inflamação crônica. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre a prática de AF durante toda a vida e a incidência do câncer de mama em mulheres. Trata-se de um estudo de caso-controle. Foram incluídas no estudo mulheres com câncer primário na mama pré e pós-menopáusicas e mulheres diagnosticadas com câncer de mama há até um ano. As mulheres que apresentaram recorrência do câncer na mama, metástase na mesma ou apresentaram outro tipo de câncer foram excluídas do estudo. Os casos foram recrutados dos centros de oncologia da cidade de Pelotas (RS) e foram identificados através dos prontuários dos estabelecimentos que participaram do estudo. Cada caso teve um controle populacional que foi encontrado a partir do endereço do caso, este sendo coletado no momento da entrevista. Casos e controles foram pareados por idade ( $\pm 5$  anos) e responderam ao questionário contendo questões sobre características sociodemográficas, reprodutivas, antropométricas, histórico familiar de câncer de mama, uso de contraceptivo oral, terapia de reposição hormonal, dieta, fumo, consumo de álcool, prática de AF e barreiras para a prática de AF. Os achados do estudo mostram que mulheres com câncer de mama apresentaram maior número de barreiras para a prática de AF em comparação às mulheres sem câncer de mama. Além disso, amamentação, menarca após os 12 anos e a AF de lazer foram consideradas fatores de proteção para o câncer de mama, sendo esta proteção de 78%, 82% e 56%, respectivamente. Futuros estudos na área de oncologia e AF devem procurar entender melhor as rotas fisiológicas que possam explicar mais como o estilo de vida ativo atua sobre esta doença, auxiliando na compreensão de quantidades e intensidades necessárias para que se obtenham os benefícios. Da mesma forma, mais estudos longitudinais com mensuração objetiva da AF são necessários para que se diminuam possíveis erros de classificação.

**Palavras-chave:** Atividade Física, Barreiras, Câncer de Mama e Epidemiologia.



## ABSTRACT

BRIZIO, Maria Laura Resem; PINTO Stephanie Santana; DOMINGUES Marlos Rodrigues. **Physical activity and breast cancer: a case-control study in the southern Brazil**. Thesis – Postgraduate Program of Physical Education, Federal University of Pelotas, 2016.

Breast cancer is the second most common type in the world and the most common among women, accounting for 25% of new cases each year. Physical activity (PA) can reduce the risk of breast cancer primarily through its effect on sex hormones, insulin resistance, adipokines and chronic inflammation. The aim of the study was to evaluate the association between the practice of PA throughout life and the incidence of breast cancer in women. It is a case-control study. Included in the study were women with pre and post-menopausal breast cancer and women diagnosed with breast cancer for up to one year. Women who had recurrence of breast cancer, metastasis in the breast or had another type of cancer were excluded from the study. The cases were recruited from the oncology centers of the city of Pelotas (RS) and were identified through the charts of the establishments that participated in the study. Each case had a population control that was found from the address of the case, which was collected at the time of the interview. Cases and controls were matched by age ( $\pm 5$  years) and answered the questionnaire containing questions about socio-demographic characteristics, family history of breast cancer, oral contraceptive use, hormone replacement therapy, diet, smoking, alcohol consumption, PA and barriers to the practice of PA. Findings from the study showed that women with breast cancer had a greater number of barriers to the practice of PA compared to women without breast cancer. In addition, breastfeeding, menarche after age 12 and leisure time PA were considered protective factors for breast cancer, with this protection being 78%, 82% and 56%, respectively. Future studies in the field of oncology and PA should to better understand the physiological routes that can explain more how the active lifestyle acts on this disease, helping in the understanding of the quantities and intensities necessary to obtain the benefits. Likewise, more longitudinal studies with objective measurement of PA are necessary to reduce possible classification errors.

**Key-words:** Physical Activity, Barriers, Breast Cancer and Epidemiology.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>17</b>
<b>1.1 O CÂNCER DE MAMA</b>	<b>18</b>
1.1.1 HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA	22
1.1.2 FATORES REPRODUTIVOS	23
1.1.3 IDADE, SEXO E ETNIA	24
1.1.4 EXPOSIÇÃO A HORMÔNIOS ENDÓGENOS	26
1.1.5 EXPOSIÇÃO A HORMÔNIOS EXÓGENOS	27
1.1.6 PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA	28
1.1.7 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO ESTILO DE VIDA	29
<b>1.2 ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA</b>	<b>31</b>
1.2.1 DIETA	33
1.2.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS	35
1.2.3 FATORES RELACIONADOS AOS HORMÔNIOS SEXUAIS	36
1.2.4 FATORES RELACIONADOS À INSULINA	39
1.2.5 OUTROS MECANISMOS	40
<b>1.3 BARREIRAS PARA A PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA EM MULHERES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE MAMA</b>	<b>41</b>
<b>1.4 JUSTIFICATIVA</b>	<b>42</b>
<b>1.5 OBJETIVOS</b>	<b>42</b>
1.5.1 OBJETIVO GERAL	42
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	43
<b>1.6 HIPÓTESES</b>	<b>43</b>
<b>2 METODOLOGIA</b>	<b>43</b>
<b>2.1 DELINEAMENTO</b>	<b>43</b>
2.1.1 VIÉS DE SELEÇÃO	44

2.1.2 VIÉS DE INFORMAÇÃO	46
<b>2.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO</b>	<b>47</b>
<b>2.3 LOGÍSTICA</b>	<b>47</b>
<b>2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO</b>	<b>48</b>
<b>2.5 TAMANHO DE AMOSTRA</b>	<b>48</b>
<b>2.6 INSTRUMENTOS</b>	<b>48</b>
<b>2.7 DESFECHO</b>	<b>49</b>
<b>2.8 EXPOSIÇÕES</b>	<b>49</b>
<b>2.9 PROJETO PILOTO E ENTREVISTADORAS</b>	<b>54</b>
<b>2.10 CONTROLE DE QUALIDADE</b>	<b>54</b>
<b>2.11 DIGITAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS</b>	<b>54</b>
<b>2.12 ORÇAMENTO</b>	<b>55</b>
<b>2.13 ASPECTOS ÉTICOS</b>	<b>56</b>
<b>2.14 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS</b>	<b>56</b>
<b>2.15 CRONOGRAMA</b>	<b>57</b>
<b>3 REFERÊNCIAS</b>	<b>58</b>
<b>RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO</b>	<b>76</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>77</b>
1.1 METAS	77
<b>2 CONFEÇÃO DO QUESTIONÁRIO</b>	<b>78</b>
<b>3 ESCOLHA DA AMOSTRA</b>	<b>79</b>

<b>4 IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO</b>	<b>79</b>
<b>5 ESTUDO PILOTO E ENTREVISTADORAS</b>	<b>80</b>
<b>6 CONTROLE DE QUALIDADE</b>	<b>80</b>
<b>7 COLETA DE DADOS</b>	<b>81</b>
7.1 LOGÍSTICA DE RECRUTAMENTO DOS CONTROLES	81
<b>8 DIGITAÇÃO DOS DADOS</b>	<b>82</b>
<b>9 PERDAS E RECUSAS</b>	<b>83</b>
<b>ARTIGO 1</b>	<b>84</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>85</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>86</b>
<b>METHODS</b>	<b>87</b>
<b>RESULTS</b>	<b>89</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>91</b>
<b>REFERENCES</b>	<b>93</b>
<b>ARTIGO 2</b>	<b>85</b>
<b>RESUMO</b>	<b>100</b>
<b>1. Introdução</b>	<b>101</b>
<b>2. Metodologia</b>	<b>101</b>
2.1 Delineamento do estudo e fontes dos dados	101
2.1 Coleta de dados	102
2.3 Análise estatística	102
2.4 Aspectos éticos	103

<b>3. Resultados</b>	<b>103</b>
<b>4. Discussão</b>	<b>109</b>
<b>5. Conclusão</b>	<b>111</b>
<b>Referências</b>	<b>111</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>114</b>
<b>ANEXO I - QUESTIONÁRIO</b>	<b>114</b>
<b>ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>127</b>
<b>ANEXO III – NORMAS PARA SUBMISSÃO ARTIGO I</b>	<b>128</b>
<b>ANEXO IV – NORMAS PARA SUMISSÃO ARTIGO II</b>	<b>135</b>

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**



**PROJETO DE PESQUISA**

**ATIVIDADE FÍSICA E CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE  
NO SUL DO BRASIL**

**MARIA LAURA DUTRA RESEM BRIZIO**

**Orientador: Prof. Dr. Marlos Rodrigues Domingues**

**Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Stephanie Santana Pinto**

**Pelotas, 2018.**

## RESUMO

BRIZIO, Maria Laura Resem; PINTO Stephanie Santana; DOMINGUES Marlos Rodrigues. **Atividade física e câncer de mama: um estudo de caso-controle no sul do Brasil**. Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Educação Física, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, respondendo por 25% dos casos novos de câncer a cada ano. A atividade física pode reduzir o risco do câncer de mama principalmente através do seu efeito sobre os hormônios sexuais, a resistência à insulina, as adipocinas e a inflamação crônica. O objetivo do estudo será avaliar a associação entre a prática de atividade física durante toda a vida e a incidência do câncer de mama em mulheres. Trata-se de um estudo de caso-controle. Serão incluídas no estudo mulheres com câncer primário na mama pré e pós-menopáusicas e mulheres diagnosticadas com câncer de mama há até um ano. As mulheres que apresentarem recorrência do câncer na mama, metástase na mesma ou apresentarem outro tipo de câncer serão excluídas do estudo. Os casos serão recrutados dos centros de oncologia da cidade de Pelotas (RS) e serão identificados através dos prontuários dos estabelecimentos que participarão do estudo. Cada caso terá um controle populacional que será encontrado a partir do endereço do caso, este sendo coletado no momento da entrevista. Casos e controles serão pareados por idade ( $\pm 5$  anos) e responderão ao questionário contendo questões sobre características sociodemográficas, reprodutivas, antropométricas, histórico familiar de câncer de mama, uso de contraceptivo oral, terapia de reposição hormonal, dieta, fumo, consumo de álcool, prática de atividade física e barreiras para a prática de atividade física. A análise estatística será realizada utilizando o programa estatístico Stata 14.0, as análises bivariadas entre exposições e o desfecho serão realizadas utilizando testes de associação de heterogeneidade (para variáveis nominais categóricas) e do tipo qui-quadrado (para exposições dicotômicas ou para tendência linear em variáveis ordinais), já a análise multivariável seguirá um modelo hierárquico de análise em vários níveis, que servirá para controlar possíveis fatores de confusão envolvidos na associação entre desfecho e exposições.

**Palavras-chave:** Atividade Física; Barreiras; Câncer de Mama; Epidemiologia.

## ABSTRACT

BRIZIO, Maria Laura Resem; PINTO Stephanie Santana; DOMINGUES Marlos Rodrigues. **Physical activity and breast cancer: a case-control study in the southern Brazil**. Thesis – Postgraduate Program of Physical Education, Federal University of Pelotas, 2018.

Breast cancer is the second most common type in the world and the most common among women, accounting for 25% of new cases each year. Physical activity can reduce the risk of breast cancer primarily through its effect on sex hormones, insulin resistance, adipokines and chronic inflammation. The aim of the study will be to evaluate the association between lifetime physical activity and the incidence of breast cancer in women. This is a case-control study. The study will include women with pre-menopausal and premenopausal breast cancer and women diagnosed with breast cancer for up to one year. Women who have recurrence of breast cancer, metastasis in the breast or have another type of cancer will be excluded from the study. The cases will be recruited from the oncology centers of the city of Pelotas (RS) and will be identified through the charts of the establishments that will participate in the study. Cases and controls will be matched by age ( $\pm 5$  years) and will respond to the questionnaire containing questions about sociodemographic, reproductive, anthropometric characteristics, family history of breast cancer, oral contraceptive use, hormone replacement therapy, diet, smoking, alcohol consumption, practice of physical activity and barriers to the practice of physical activity. Statistical analysis will be performed using statistical software Stata 14.0, bivariate analyzes between exposures and outcome will be performed using heterogeneity association tests (for categorical nominal variables) and chi-square type (for dichotomic expositions or for linear trend in variables ordinal), the multivariate analysis will follow a hierarchical model of analysis at several levels, which will serve to control possible confounding factors involved in the association between outcome and exposures.

**Key-words:** Physical Activity; Barriers; Breast Cancer; Epidemiology.



## 1 INTRODUÇÃO

A inatividade física é um dos maiores desafios da saúde pública no século XXI. Mais de cinco milhões de mortes por ano são causadas pela falta de atividade física ao redor do mundo (LEE et al., 2012). Apesar da relevância da mesma para a saúde pública, cerca de 1/3 dos adultos no mundo não atinge as recomendações atuais de atividade física para obtenção de benefícios à saúde (HALLAL et al., 2012).

Os efeitos deletérios da inatividade física sobre a saúde incluem o risco aumentado de várias doenças crônicas não transmissíveis (LEE et al., 2012), sendo que os primeiros estudos da área enfatizavam o papel da atividade física na prevenção de doenças cardiovasculares. Com o avanço do conhecimento na área de atividade física e saúde, surgiram vários relatos de um efeito protetor da atividade física sobre o risco de diversos tipos de câncer. Atualmente, existem evidências convincentes sobre a relação entre atividade física e câncer de cólon, mama e próstata, além de evidências sugestivas em relação a outros tipos de câncer (LEE et al., 2012).

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, respondendo por 25% dos casos novos de câncer a cada ano (INCA, 2018). No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama são elevadas, sendo um dos problemas o fato de que a doença ainda é, muitas vezes, diagnosticada em estágios avançados. Relativamente raro antes dos 35 anos, a incidência de câncer de mama acima desta faixa etária cresce rápida e progressivamente, especialmente após os 50 anos. No Brasil, a estimativa de novos casos em 2018 é de 59.700 (INCA, 2018) e estatísticas indicam aumento na incidência de câncer de mama tanto nos países de renda alta quanto naqueles de renda média ou baixa (ACS, 2018). Na população mundial, a sobrevida entre todos os pacientes diagnosticados com câncer de mama é de 61% (INCA, 2018).

Apesar das evidências sobre os benefícios da atividade física na prevenção do câncer de mama e a alta incidência da doença no país, não há estudos brasileiros a respeito do tema. A maioria dos estudos são realizados nos Estados

Unidos e em países europeus e acredita-se que o estilo de vida nesses países pode ser diferente dos países em desenvolvimento.

## **1.1 O CÂNCER DE MAMA**

O câncer de mama ocorre quando as células deste órgão passam a se dividir e se reproduzir rapidamente e de forma desordenada. Um tumor maligno é um grupo de células cancerosas que podem crescer penetrando (invadindo) os tecidos circundantes ou que podem propagar-se (metástase) a áreas distantes do corpo. Esta doença ocorre quase que exclusivamente nas mulheres, embora os homens também possam ter a doença. Em geral, o câncer de mama, tem origem genética devido ao funcionamento anormal dos genes. O câncer ocorre quando há mutação nos genes das células normais. Há aproximadamente 35.000 genes em cada célula humana. A mutação em apenas um gene não causa câncer; o mesmo ocorre quando há uma mutação em genes “chaves” que são categorizados em três grupos: 1) Proto-oncogenes e oncogenes, 2) Genes supressores de tumor e 3) Genes de reparação do DNA. O crescimento e a proliferação das células são controlados pelo ciclo celular. Durante o mesmo as células se dividem e produzem células “filhas”. Existem sinalizadores que controlam o tempo de entrada, duração, divisão e saída da célula no ciclo celular. Se algum desses sinalizadores é danificado, as células perdem o controle de sua divisão (PARSA et al., 2016).

Proto-oncogenes e oncogenes são genes normais que fornecem o comando “agir” durante o controle da divisão celular. Mudanças no material genético de um proto-oncogene o converte em um oncogene que faz com que as células se dividam e se repliquem sem controle. Os oncogenes mais conhecidos são o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), e-mye e ciclina D (PARSA et al., 2016). Os genes supressores de tumor são responsáveis por fornecer o comando “parar”. Se um gene supressor de tumor sofre mutações, a célula perde esta habilidade. Parar é fundamental para a célula descobrir e reparar qualquer dano no DNA. Dessa forma, a falha do DNA é duplicada e duas células “filhas” são produzidas e esse fenômeno se torna uma mutação permanente que continuará produzindo novas células. O P53 é um gene supressor de tumor. Em uma célula com o DNA não danificado, o gene P53 fornece o comando “parar” a proliferação e

corrigir o dano, se a célula não o reparar, o gene dá o comando de apoptose. Se o gene P53 é danificado e sua função prejudicada, células com o DNA danificado continuarão a proliferação e produzirão mais células anormais, portanto este gene desempenha um papel fundamental no controle do ciclo celular (PARSA et al., 2016).

Os sinais do câncer de mama incluem alterações na pele que recobre a mama, como abaulamentos ou retrações e secreção no mamilo. O sinal de câncer palpável é o nódulo no seio, acompanhado ou não de dor mamária, podendo também surgir nódulos palpáveis na axila (ACS, 2016).

O diagnóstico do câncer de mama é baseado em exames clínicos, radiológicos e patológicos. Exames clínicos incluem palpação bimanual na mama e linfonodos locorregionais. Exames radiológicos abrangem mamografia bilateral e ultrassom das mamas. A imagem de ressonância magnética das mamas não é necessária como um procedimento de rotina, mas pode ser considerada em casos que envolvam desafios decorrentes do diagnóstico, como por exemplo, por causa da densidade do tecido mamário em mulheres jovens, em casos de histórico familiar de câncer de mama associado com a mutação dos genes BRCA, implantes de silicone em gel, status positivo de linfonodos axilares com tumor primário oculto na mama, ou quando se suspeite de múltiplos focos tumorais, como no caso do câncer de mama lobular (AEBI et al., 2011). Já o diagnóstico patológico deve ser baseado em biópsia obtida manualmente ou preferencialmente por ultrassom ou estereotaxia. A biópsia deve ser realizada antes da cirurgia (AEBI et al., 2011). O diagnóstico patológico final deve ser realizado de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do sistema de estadiamento Tumor-Linfonodo-Metástase (TNM) analisando todo o tecido removido (AEBI et al., 2011).

Tecnologias aplicadas nos estudos de DNA, RNA e do perfil das proteínas, podem ser usadas para retratar um fenótipo detalhado do tumor. A caracterização sistemática e detalhada dos tumores em uma escala genômica pode ser correlacionada com informações clínicas, contribuindo, desta forma, para aumentar o entendimento das causas e progressões do carcinoma e para capacitar a descoberta de novos marcadores moleculares, possibilitando intervenções terapêuticas (VIEIRA et al., 2007).

Com o esclarecimento da estrutura da sequência do DNA humano e com o desenvolvimento paralelo de métodos com alta tecnologia, como o cDNA *microarray*, ocorreram grandes mudanças estratégicas nas pesquisas relacionadas ao câncer, tornando possível a análise da expressão do genoma. Particularmente, ferramentas genômicas, como o cDNA *microarray*, possuem grande potencial para decifrar os padrões moleculares dos tumores e para identificar novos e melhores marcadores clínicos. A análise dos padrões de expressão gênica de milhares de genes usando cDNA *microarrays* tem demonstrado a grande diversidade entre os tumores que têm aparente semelhança histopatológica, e a análise da expressão global pelo proteoma possibilitou revelar proteínas ou genes codificantes, que estão envolvidas nos processos dinâmicos ocorridos após as alterações do estado fisiológico, comparando a concentração celular e após estas alterações (VIEIRA et al., 2007).

O carcinoma invasivo de mama é definido como um grupo de tumores epiteliais malignos caracterizados por invadir o tecido adjacente e ter marcada tendência à metástase à distância. A grande maioria destes tumores é derivada das células da unidade ducto terminal do lóbulo mamário, que são as células cuboidais luminais secretoras e as células mioepiteliais e/ou basais. Caracterizam-se como neoplasias heterogêneas, com vários subtipos patológicos e diferentes aspectos histológicos, além de apresentações clínicas diferentes com diversas variações de respostas ao tratamento (VIEIRA et al., 2007). Clinicamente, os cânceres de mama são caracterizados em três grupos básicos baseados em suas propriedades imunohistoquímicas (status do hormônio). Eles são receptores de hormônio positivo, HER2+ e câncer de mama triplo negativo (VIEIRA et al., 2007; TANG et al., 2016). Os receptores de hormônio positivo são os cânceres de mama com receptor de estrogênio positivo (RE+)/receptor de progesterona positivo (RP+). Aproximadamente 85% de todos os tipos de câncer de mama são receptores de hormônio positivo (TANG et al., 2016). Eles podem ser tratados com hormonioterapia, incluindo tamoxifeno e inibidores de aromatase, anastrozol (Arimidex), letrozol (Femara) ou exemestano (Aromasin). Os cânceres de mama com receptor de hormônio positivo podem ser divididos em dois subtipos: Luminal A e Luminal B (VIEIRA et al., 2007; TANG et al., 2016). Os tumores Luminais A tendem ser RE+ e/ou RP+ e HER2-negativo (HER2-) (TANG et al., 2016). O subtipo Luminal

A é caracterizado pela elevada expressão de genes representados pelas células epiteliais luminais, como, por exemplo, as citoqueratinas 7,8,18 e 19. Este fenótipo está associado à melhor prognóstico e responde à terapia com antiestrogênicos (VIEIRA et al., 2007). Já os tumores Luminais B tendem ser RE+ e/ou RP+ e HER2+ (ou HER2- com nível alto da proteína Ki67) (TANG et al., 2016). O subtipo luminal B é caracterizado por baixa ou moderada expressão de genes expressos pelas células epiteliais luminais, como por exemplo, as citoqueratinas 7,8,18 e 19. Este fenótipo está associado à pior prognóstico, sendo particularmente relacionado à recidiva tumoral, por apresentar possíveis similaridades com os tumores RE- (subtipos superexpressão do HER2 e basal) (VIEIRA et al., 2007).

Cerca de 20% de todos os cânceres de mama são HER2+. Esse tipo de câncer de mama pode ser tratado utilizando drogas anti-HER2 (bloqueiam a atividade do HER2), como o *trastuzumab* (*Herceptin*). O subtipo superexpressão do HER2, cujo fenótipo é RE- e HER2+ é caracterizado pela superexpressão de uma das moléculas da família do HER2. A amplificação do oncogene HER2, e concomitantemente, a superexpressão de sua proteína, é atualmente implicada como um importante biomarcador de prognóstico no carcinoma de mama (VIEIRA et al., 2007; TANG et al., 2016).

O câncer de mama triplo-negativo, também chamado de subtipo basal, refere-se a qualquer tipo de câncer de mama que não expressa os genes para o receptor de estrógeno, de progesterona e receptor de HER2. Os cânceres triplo-negativos representam cerca de 15% de todos os casos de câncer de mama (TANG et al., 2016). Este fenótipo mostra positividade para CK5, CK6, CK14, CK17, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), P-caderina e p63, que são proteínas expressas nas células basais/mioepiteliais. Este perfil está ligado a mutações genéticas no BRCA1, e é um dos mais intrigantes subtipos tumorais, pois tem associação com pior prognóstico e não possui alvo terapêutico definido, como os outros subtipos. Portanto, não responde ao tratamento com drogas antiestrogênicas nem com o anticorpo monoclonal anti-HER2 (VIEIRA et al., 2007). Clinicamente, este tipo é tratado com uma combinação de cirurgia, radioterapia e quimioterapia (TANG et al., 2016).

Além destes três tipos principais, existem alguns subtipos moleculares menores que são menos caracterizados, tais como o subtipo Luminal C, subtipo *normal-like* ou mama-normal símile e o subtipo transcricional de câncer de mama triplo negativo (TANG et al., 2016). Abaixo discutiremos os principais fatores de risco para o câncer de mama.

### 1.1.1 HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER DE MAMA

O histórico familiar de câncer de mama é o fator de risco mais associado com a ocorrência da doença (JOHN et al., 2007). O risco é aproximadamente cinco vezes maior em mulheres com dois ou mais parentes de primeiro grau acometidos pela doença, e também é maior em mulheres com apenas um parente de primeiro grau, especialmente se este foi diagnosticado em idade precoce (com até 50 anos). Um histórico familiar de câncer no ovário em parentes de primeiro grau, especialmente se a doença ocorreu em idade precoce (com até 50 anos), tem sido associado com o dobro do risco do câncer de mama. Em 5 a 10% dos casos de câncer na família, o risco é herdado como uma doença autossômica dominante. Esses cânceres hereditários representam um subtipo distinto dos cânceres de mama daqueles que apresentam associação com o câncer de ovário (ANTONIOU et al., 2003).

Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, sobre os cromossomos 17 e 13, respectivamente, são as mutações familiares mais comuns identificadas como uma herança autossômica dominante para o câncer de mama (JOHN et al., 2007; KWONG et al., 2012; RODRÍGUEZ et al., 2012). Mulheres que apresentam esta mutação apresentam um risco estimado de desenvolver câncer de mama ao longo da vida de 50 a 80% (ANTONIOU et al., 2003).

As mutações herdadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis por uma pequena porcentagem de todos os cânceres de mama, mas são os genes primários relacionados ao câncer de mama hereditário. Entre pacientes com forte histórico familiar de câncer que inicialmente testaram negativo para *BRCA1* e *BRCA2*, 12% podem ter deleções ou duplicações gênicas em *BRCA1* ou *BRCA2*, com quase 5% tendo mutações em genes que codificam proteínas reguladoras do ciclo celular, como a CHEK2 e P53 (WALSH et al., 2006). Três condições genéticas adicionais têm sido associadas com o início precoce do câncer de mama: *síndromes*

*Li-Fraumeni*, *Cowden* e *Peutz-Jeghers*, que são síndromes raras que causam mutações nos genes P53, PTEN, e LKB1, respectivamente (HODGSON et al., 2004).

### **1.1.2 FATORES REPRODUTIVOS**

A idade avançada na primeira gestação, nuliparidade, idade da menarca (antes dos 12 anos) e idade da menopausa (após os 50 anos) têm sido associadas com o aumento do risco do câncer de mama (KELSEY E BERNSTEIN, 1996; COLDITZ E ROSNER, 2000; DELIGEOROGLOU et al., 2003; COLDITZ et al., 2004; PIKE et al., 2004; PARK et al., 2016). Mulheres com experiência natural de menopausa após os 55 anos de idade apresentam o dobro do risco do câncer em comparação com mulheres com menos de 45 anos. O aumento do risco do câncer de mama observado entre mulheres com menarca com menos de 12 anos de idade parece ser mais forte no período pré-menopáusico (COLDITZ et al., 2004).

O risco do câncer em idade avançada parece ser mais forte em mulheres com sua primeira gestação em idade tardia. Mulheres que têm seu primeiro filho após os 30 anos têm o risco duas vezes maior de desenvolver câncer de mama em comparação àquelas que têm o primeiro filho antes dos 20 anos. Os resultados de uma meta-análise sugerem que cada nascimento está associado com a redução de 11% no risco de desenvolver câncer RE+/RP+ [Risco relativo (RR) por nascimento=0,89; Intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,84-0,94] e o valor p para homogeneidade entre RE+/RP+ *versus* RE-/RP- foi menor que 0,001 (MA et al., 2006). Segundo Park e colaboradores (2016) a idade da primeira gestação foi o fator reprodutivo modificável mais importante para a incidência do câncer de mama [Risco atribuível na população (RA) = 8,0%]. Um dado interessante observado por Colditz e Rosner (2000) foi que mulheres multíparas com o primeiro nascimento em idade precoce apresentaram uma redução do risco quando comparadas a mulheres nulíparas (COLDITZ E ROSNER, 2000).

Em contraste, amamentação e menarca tardia reduzem o risco de ambos os subtipos de câncer de mama, sendo a menarca tardia mais protetora contra os cânceres RE+/RP+ (JERNSTROM et al., 2004). Mulheres com período total de amamentação  $\leq 6$  meses apresentaram um aumento do risco do câncer de mama

quando comparadas a mulheres com o período de amamentação  $\geq 7$  meses (RR=1,28; IC95% 1,07-1,53) (PARK et al., 2016). Atualmente, o efeito dos fatores reprodutivos na mutação dos genes *BRCA* em mulheres com forte histórico familiar de câncer de mama não é claro. Pode haver diferentes efeitos dos fatores reprodutivos sobre a mutação do gene *BRCA1* em comparação ao *BRCA2*. Sobre o gene *BRCA1*, amamentar por um ano e a primeira gestação em idade avançada (após os 30 anos) estão associados com a redução do risco do câncer (JERNSTROM et al., 2004). Há um contraste com o gene *BRCA2*, no qual a idade avançada da mulher na primeira gestação está associada a aumento do risco do câncer de mama (ANDRIEU et al., 2006). Esses dados dão suporte à existência de diferentes efeitos dos fatores reprodutivos sobre os subtipos de tumores e diferenças histológicas que surgem nas mutações do *BRCA1*, que são os mais ligados aos tumores de alto grau, triplos negativos ou basais (LAKHANI et al., 2005). Mutações no gene *BRCA2* são associadas aos tumores de grau intermediário ou alto, RH+/HER2- (também conhecido como grupo luminal) (BANE et al., 2007).

Em relação à menarca, a idade da menarca (antes dos 12 anos *versus* após os 12 anos) foi negativamente associada em ambos os subtipos de câncer RE+/RP+ e RE-/RP- (RR=0,72; IC95% 0,64-0,80 e RR=0,84; IC95% 0,75-0,95, respectivamente). O efeito protetor da menarca tardia foi significativamente maior para os subtipos RE+/RP+ em comparação ao RE-/RP (MA et al., 2006).

### **1.1.3 IDADE, SEXO E ETNIA**

A idade e o sexo feminino são considerados fatores de risco para o câncer de mama. O câncer de mama é relativamente raro entre mulheres com menos de 40 anos, mas seu risco aumenta significativamente acima desta idade. As taxas de incidência são mais altas em mulheres que se encontram na faixa-etária entre 50 e 69 anos. Pesquisadores da área acreditam que o risco global do câncer de mama é alto em idade avançada devido ao longo período de exposição a carcinogênicos e também pelo déficit observado no sistema imune com o avanço da idade (ANDERSON et al., 2007; PARSA et al., 2016). A mudança significativa nas taxas de incidência durante os anos em torno da menopausa pode ser explicada pela maior probabilidade de diagnóstico, pois as mulheres são aconselhadas a fazer



mamografias anualmente a partir dos 40 anos de idade. O rastreio da população em geral com menos de 40 anos não é recomendado devido à baixa incidência de câncer de mama e a redução da sensibilidade dos métodos de rastreamento atuais em mulheres mais jovens (ANDERSON et al., 2007; PARSA et al., 2016).

Em contrapartida, o câncer de mama quando diagnosticado em idade precoce (menos de 40 anos) é clinicamente mais agressivo, tem maior possibilidade de metástase e apresenta menor sobrevida (PARSA et al., 2016). Alguns marcadores biológicos indicando sua instabilidade genética, tais como diferenciação nuclear, aneuploidia, P53 e aqueles que mostram a taxa de crescimento do tumor, por exemplo, ki-67 e o HER2, têm uma correlação negativa com a idade na qual o câncer de mama foi diagnosticado. Alguns desses biomarcadores podem predizer a resposta a terapias anticancerígenas, sendo que estas mudarão com base na idade. De acordo com alguns estudos, os fatores prognósticos são diferentes para mulheres com menos ou mais de 45 anos, sendo que o câncer de mama se manifesta com maior tamanho de tumor, alto grau, maior envolvimento de linfonodos e um curto período de sobrevida livre da doença entre mulheres mais jovens (PARSA et al., 2016).

A respeito da etnia, a biologia do câncer de mama varia entre diferentes grupos étnicos. A diferença entre as etnias pode ser analisada em duas categorias: 1) razões socioeconômicas, tais como o acesso aos cuidados de saúde, qualidade do cuidado e suporte social e 2) razões pessoais, como história reprodutiva, uso de hormônios exógenos, dieta, prática de atividade física e ansiedade, sendo que todos esses fatores afetam as células. O aumento do câncer de mama em algumas etnias está relacionado ao contraste entre as duas categorias citadas acima. O câncer de mama em afrodescendentes está biologicamente associado com alto grau de diferenciação, RE-/RP-. Mulheres negras na América apresentam menor risco de serem acometidas pelo câncer de mama quando comparadas às mulheres brancas, no entanto, apresentam um pior prognóstico quando diagnosticadas com o câncer de mama (PARSA et al., 2016).

#### 1.1.4 EXPOSIÇÃO A HORMÔNIOS ENDÓGENOS

A exposição prolongada a altos níveis de hormônios sexuais tem sido considerada como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, explicando a associação entre o câncer de mama e o comportamento reprodutivo (ELIASSEN et al., 2006; HANKINSON E ELIASSEN, 2010; PARSA et al., 2016). Os resultados de dois ensaios clínicos demonstram o efeito protetor do modulador seletivo do receptor estrogênico (MSREs) e inibidores de aromatase sobre a recorrência e o desenvolvimento do câncer de mama contralateral. Tem sido demonstrado que o uso de MSREs em indivíduos com risco aumentado do câncer de mama previne cânceres invasivos do subtipo RE+. Esses dados consideram estradiol e seu receptor como um alvo primário nas estratégias de redução de risco, mas não fornecem evidências de que os níveis circulantes de hormônios podem prever suscetibilidade (FISHER et al., 2005; VOGEL et al., 2006; CUZICK et al., 2007).

A influência dos níveis hormonais sobre o risco do desenvolvimento dos diferentes subtipos de câncer de mama de acordo com o status do receptor foi estudado por Farhat e colaboradores (2011). As análises revelam que altos níveis de testosterona biodisponível podem ser associados com baixo risco do câncer de mama RE-. Tanto testosterona como estradiol foram correlacionados com um aumento do risco RE+ em mulheres na pós-menopausa (FARHAT et al., 2011).

Exemestano, anastrozol e letrozol são inibidores de aromatase que são responsáveis em inibir a enzima com a função de converter andrógenos em estrógenos e assim, essas drogas reduzem os níveis de estrogênio no sangue em mulheres pós-menopáusicas (KAMINSKA et al., 2015). Um ensaio clínico que avaliou inibidores de aromatase em mulheres na pós-menopausa observou que o anastrozol foi associado com uma redução do risco de 53% na incidência do câncer de mama invasivo e o carcinoma ductal *in situ* quando comparado às mulheres no grupo placebo – o efeito foi significativo em doenças com RE+ (VISVANATHAN et al., 2013). A recomendação da Sociedade Americana de Oncologia Clínica indica exemestano como uma opção alternativa ao tamoxifeno ou raloxifeno para a redução o risco de câncer de mama invasivo, especificamente RE+ em mulheres

pós-menopáusicas com alto risco em desenvolver câncer de mama, carcinoma lobular *in situ* ou hiperplasia atípica (KAMINSKA et al., 2015).

### **1.1.5 EXPOSIÇÃO A HORMÔNIOS EXÓGENOS**

Um dos fatores mais amplamente estudados em relação à etiologia do câncer de mama é o uso de hormônios exógenos na forma de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal (BONN, 1996; GARBE et al., 2004).

O uso contínuo de contraceptivos orais (CO) tem sido associado, mas de forma inconsistente, com um aumento do risco do câncer de mama, sendo este risco de aproximadamente 25% (CIBULA et al., 2010; KAMINSKA et al., 2016). Um estudo coreano observou um aumento do risco do câncer de mama em 1,31 vezes associado ao uso do CO (IC95% 1,04-1,64) (PARK et al., 2016). O risco parece diminuir com a idade e após o desuso do CO. O risco aumenta novamente em média na população exposta após 10 anos de sua cessação (CIBULA et al., 2010; KAMINSKA et al., 2016).

Em famílias que apresentam predisposição em desenvolver câncer de mama, o uso de CO reduz o risco de câncer de ovário de 40 a 50%. Ao contrário do forte e consistente efeito protetor do uso de CO para a redução do risco do câncer de ovário, os resultados dos estudos relacionados ao uso de CO e o câncer de mama na mutação dos genes *BRCA1/2* são inconsistentes e não dão suporte tanto como efeito protetor quanto adverso. Atualmente, mulheres com predisposição genética para o câncer devem ser avaliadas individualmente, levando em consideração a incidência do câncer de ovário no histórico familiar e o potencial risco do uso de CO (acarretando um leve aumento no risco do câncer de mama) (CIBULA et al., 2010).

Dados obtidos de estudos de coorte e de caso-controle mostram um aumento na incidência e mortalidade de câncer de mama em mulheres submetidas à terapia de reposição hormonal (TRH) após a menopausa (SPEROFF, 2003). O aumento do risco parece estar positivamente associado com a duração da exposição, com maior risco sendo observado para o desenvolvimento dos cânceres do tipo lobular, ductal-lobular e tubular (REEVES et al., 2006). O risco é maior para mulheres que utilizaram a combinação da fórmula estrogênio+progesterona (E+P) do que apenas a fórmula estrogênio (E) (SCHAIRER et al., 2000).

Achados do *Women's Health Initiative* (Ensaio Clínico Randomizado - ECR) utilizando as TRH E e E+P na prevenção das doenças crônicas geraram mais perguntas do que respostas sobre o papel da TRH no câncer de mama. Em mulheres randomizadas para grupo de TRH combinação E+P, a incidência do câncer de mama invasivo aumentou aproximadamente 26% em comparação com mulheres do grupo controle. Em contrapartida, o uso da TRH E em mulheres com histerectomia foi associado com uma redução do risco de 23%, este não sendo significativo em comparação ao grupo controle (ANDERSON et al., 2004).

### **1.1.6 PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA**

O curso e o resultado clínico do câncer de mama podem ser preditos usando fatores prognósticos, os mais comuns são RP, RE, Ki-67 e HER2. Há também outros fatores que ajudam a prever o prognóstico, como o ativador de plasminogênio do tipo urocinase (uPA), clicina E, ciclina D1 e captetina D, mas estes não são mensurados rotineiramente. Fatores preditivos referem-se à resposta do tumor ao tratamento anticancerígeno e os mais conhecidos são RE e HER2 (PARSA et al., 2016).

Apresentar histórico de câncer de mama está associado ao aumento do risco em três a quatro vezes de um segundo câncer de mama contralateral (PAGE et al., 2003). A presença de qualquer carcinoma ductal *in situ* (CDIS) ou carcinoma lobular *in situ* (CLIS) está associado ao aumento do risco em desenvolver o câncer de mama em mulheres que não trataram lesões pré-invasivas de 8 a 10 vezes (PAGE et al., 2003). A maioria das lesões em estágio inicial é diagnosticada como CDIS, as quais frequentemente não são detectadas clinicamente, somente sendo detectadas por métodos de imagem (ERNSTER et al., 1996).

O aumento da incidência de CDIS tem ocorrido em todos os grupos etários, mas especialmente em mulheres com mais de 50 anos. Por causa do alto risco de doença invasiva em mulheres com CDIS, a cirurgia seguida de radioterapia e do uso prolongado de tamoxifeno ou inibidor de aromatase para as lesões nos RE+ tem sido amplamente adotado como tratamento para prevenir a doença invasiva (ERNSTER et al., 1996).

Um tipo menos comum de doença, CLIS, é responsável por 10-15% das lesões *in situ*. A incidência de CLIS tem aumentado aproximadamente duas vezes a taxa de câncer invasivo, particularmente entre mulheres pós-menopáusicas (LI et al., 2002). Nos CLIS, células atípicas são produzidas nos lóbulos mamários com ambas as mamas envolvidas em aproximadamente um terço dos pacientes. Os CLIS envolvem frequentemente o parênquima mamário inteiro e são caracterizados por multifocalidade e uma alta taxa de bilateralidade (30-50% dos casos) (LI et al., 2002). O uso do tamoxifeno durante cinco anos tem demonstrado reduzir o risco do câncer tipo RE+ invasivo pela metade nas mulheres com antecedentes de CDIS ou CLIS, um efeito que parece durar pelo menos 10 anos. A literatura não dá suporte para os benefícios do tamoxifeno em mulheres com 70 anos ou mais (FISHER et al., 1998; CUZICK et al, 2007).

Qualquer diagnóstico de hiperplasia atípica que seja de natureza ductal ou lobular, especialmente se diagnosticada antes dos 45 anos, acarreta um risco de desenvolver câncer de mama de 4 a 5 vezes maior podendo aumentar a 8 vezes mais entre mulheres com múltiplos focos de atipia ou calcificações na mama (DEGNIM et al., 2007). Patologias benignas da mama, incluindo a doença fibrocística, tais como mudanças fibrocísticas sem doença de mama proliferativa ou fibroadenoma, não têm sido associadas com um aumento do risco (DEGNIM et al., 2007).

#### **1.1.7 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO ESTILO DE VIDA**

Um dos fatores de risco para o do câncer de mama ao redor do mundo é a dieta (HOLMES et al., 2004). Em geral, as taxas diferem pelo nível do desenvolvimento industrial do país com >80 por 100.000 em países desenvolvidos comparada a <40 por 100.000 em países menos desenvolvidos. Assim como em relação aos cânceres de cólon e próstata, para o câncer de mama a rica em grãos, frutas, legumes, poucas gorduras saturadas, poucas calorias e baixo consumo de álcool é um fator protetor (HOLMES E WILLET, 2004).

O estilo de vida ocidental (por exemplo: consumo excessivo de carnes, gorduras e carboidratos e a falta de atividade física) tem uma forte associação com o desenvolvimento da obesidade, particularmente a obesidade abdominal, e o estado

crônico de hiperinsulinemia, com maior produção e disponibilidade da insulina como fator de crescimento (IGF-1) e hormônios sexuais endógenos através da supressão da SHBG. Tais fatores estão associados ao aumento do risco do câncer de mama (KAAKS, 2004; ELIASSEN et al., 2006).

A ingestão de alimentos ricos em gordura acarreta o excesso de peso ou obesidade. Produtos processados contendo uma gama de substâncias químicas utilizadas para melhorar o sabor ou preservar o alimento, podem ser um fator promotor do processo de transformação neoplásica nas células da glândula mamária (KAAKS, 2004). Esta correlação, especialmente quando observada em mulheres no período pós-menopáusico está associada com o aumento do risco do câncer de mama sem uma superexpressão dos RE, RP e HER2 (KAMINSKA et al., 2015). Saxe e colaboradores (1999) observaram que uma dieta com baixa gordura em um grupo de mulheres pós-menopáusicas que foram tratadas por doença neoplásica, reduziu significativamente o risco de recidiva após procedimento cirúrgico primário. Um papel significativo na modificação do risco de doença neoplásica está ligado aos hábitos alimentares. Ingerir produtos contendo grandes quantidades de antioxidantes ou ricos em vitamina D reduz o risco do câncer de mama em 20% (SAXE et al., 1999). Em relação aos subtipos de tumores, a obesidade pós-menopáusica está consistentemente associada com tumores RE+/RP+, já o mesmo não foi observado para os subtipos RE-/RP-(ALTHUIS et al., 2004).

A correlação positiva que os estudos epidemiológicos têm encontrado entre o consumo moderado ou crônico de etanol e a incidência do câncer de mama em mulheres pré e pós-menopáusicas indicam a importância que fatores ambientais têm no desenvolvimento dessa doença. O acetaldeído é o principal metabólito do metabolismo do etanol em humanos e tem sido classificado como um carcinogênico pela Agência Nacional de Investigação sobre o Câncer. Esse composto é capaz de formar adutos com DNA, promovendo o processo de mutagênese e de células tumorais. Estudos clínicos têm observado uma correlação positiva entre consumo moderado de etanol (15-30g/dia) e o aumento do risco do câncer de mama em mulheres pré-menopáusicas (PÉREZ-SOLIS et al., 2016).

A respeito do papel do fumo sobre a carcinogênese no tecido mamário, alguns estudos clínicos e epidemiológicos têm encontrado uma forte correlação

positiva entre mulheres fumantes e a incidência do câncer de mama. A presença de vários produtos químicos gerados pela combustão do cigarro tem sido detectada no tecido da glândula mamária de mulheres saudáveis e pacientes com câncer de mama. Evidência observada em estudos *in vitro* sugere que várias substâncias da fumaça do cigarro como a nicotina, benzo(a)pireno, 1-metilantraceno e fenantreno podem provocar alterações nos mecanismos epigenéticos e transcricionais que regulam a expressão dos genes envolvidos na transformação de células epiteliais saudáveis, bem como na proliferação e metástase das células epiteliais do tumor para dentro da glândula mamária (PÉREZ-SOLIS et al., 2016).

Outro fator que parece estar associado com a redução do risco do câncer de mama é a prática de atividade física, estudos mostram que a atividade física regular, com frequência de 3 a 5 vezes por semana reduz o risco do câncer de mama em 20 a 40%, pois é responsável pela melhora do sistema imunológico, da aptidão geral e da qualidade de vida (LYNCH et al., 2011).

## **1.2 ATIVIDADE FÍSICA NA PREVENÇÃO DO CâNCER DE MAMA**

A maioria dos fatores de risco para o câncer de mama não são modificáveis. Isso inclui: idade, etnia, histórico familiar de câncer de mama, suscetibilidade genética, doença de mama benigna, idade da menarca, idade da menopausa e nuliparidade (BERNSTEIN, 2009). A inatividade física é um dos fatores de risco comportamentais passíveis de mudança e, assim, representa uma oportunidade para reduzir a carga do câncer de mama. Desde a década de 80 foi levantada a hipótese que a atividade física protegeria contra o câncer de mama, e mais de 200 estudos no mundo já foram conduzidos para avaliar a associação entre a atividade física e o risco do câncer de mama nos últimos 40 anos (GONÇALVES et al., 2014).

A respeito das evidências sobre a associação entre a atividade física e o risco do câncer de mama serão citados os principais resultados da última metanálise realizada sobre o tema. Wu e colaboradores (2013) incluíram 31 estudos prospectivos de coorte envolvendo ao todo 63.786 casos de câncer de mama.

Wu e colaboradores (2013) compararam as atividades ocupacionais e não ocupacionais e observaram uma redução do risco do câncer de mama, sendo esta redução de 10% e 13%, respectivamente (RR=0,90; IC95% 0,83-0,97,

Heterogeneidade ( $I^2$ )=46,1% e  $RR=0,87$ ;  $IC95\%$  0,84-0,91,  $I^2=27,7\%$ ). Atividades não ocupacionais englobavam atividades físicas realizadas nos domínios lazer e doméstico e foram encontrados resultados semelhantes para esses dois domínios,  $RR=0,89$ ;  $IC95\%$  0,85-0,92,  $I^2=25,7\%$  e  $RR=0,89$ ,  $IC95\%$  0,83-0,95,  $I^2=0,00\%$ , respectivamente. Um efeito protetor também foi encontrado entre caminhada (um subtipo de atividade física de lazer) e o câncer de mama ( $RR=0,88$ ;  $IC95\%$  0,81-0,96,  $I^2=7,90\%$ ) (WU et al., 2013). Os autores observaram uma relação linear inversa entre o risco do câncer de mama e as atividades não ocupacionais. O risco do câncer de mama reduziu em 2% ( $RR=0,98$ ;  $IC95\%$  0,97-0,99,  $p<0,001$ ) a cada aumento em 25 METs (equivalentes metabólicos)-h/semana de atividades não ocupacionais (equivalente a 10h/semana de atividade doméstica com intensidade leve, como por exemplo, lavar a louça ou cozinhar) (WU et al., 2013). Uma relação linear inversa também foi encontrada entre o risco do câncer de mama e atividade física de lazer, sendo esta redução do risco de 3% ( $RR=0,97$ ;  $IC95\%$  0,95-0,98,  $p<0,001$ ) a cada aumento de 10 METs-h/semana de atividades físicas de lazer (equivalente a 4h/semana de caminhada em uma velocidade de aproximadamente 3km/h).

Considerando a intensidade da atividade física, Wu e colaboradores (2013) encontraram uma associação mais forte entre o risco do câncer de mama e atividade física realizada em intensidade vigorosa ( $RR=0,86$ ;  $IC95\%$  0,82-0,89,  $I^2=32,9\%$ ) em comparação com atividade física de intensidade moderada ( $RR=0,97$ ;  $IC95\%$  0,94-0,99,  $I^2=27,2\%$ ) (WU et al., 2013). O risco do câncer de mama teve uma redução em cerca de 5% ( $RR=0,95$ ;  $IC95\%$  0,92-0,97,  $p<0,00$ ) a cada aumento de 2h/semana em atividades de lazer com intensidade vigorosa.

Os estudos incluídos na meta-análise mensuraram a realização das atividades físicas em diferentes períodos da vida, sendo divididos nos seguintes grupos: <25 anos, 25-50 anos, >50 anos e durante o período de acompanhamento do estudo (foram incluídos estudos com delineamento coorte). Uma associação inversa foi encontrada em todos os períodos, ou seja, mulheres ativas apresentaram menor risco de desenvolver a doença. Foi encontrada uma heterogeneidade baixa ou moderada entre os estudos em todas as análises ( $I^2<50\%$ ).



Quando o status da menopausa foi avaliado, Wu e colaboradores (2013), observaram uma associação da atividade física como efeito protetor para o câncer de mama apenas em mulheres pré-menopáusicas (RR=0,77; IC95% 0,72=0,84, I<sup>2</sup>=14,5%). Os estudos também avaliaram o IMC e observaram uma redução do risco do câncer de mama em mulheres que apresentavam IMC<25kg/m<sup>2</sup>, sendo esta redução de 28% (RR=0,72; IC95% 0,65-0,81, I<sup>2</sup>=0,00%) (WU et al., 2013).

A atividade física pode reduzir o risco do câncer de mama principalmente através do seu efeito os hormônios sexuais, a resistência à insulina, as adipocinas e a inflamação crônica (NEILSON et al., 2009). Enquanto todos os biomarcadores deste modelo estão associados com adiposidade, e especificamente à gordura abdominal, muitos deles também são influenciados pela atividade física regular, independentemente das mudanças na gordura corporal. Assim, a quantidade de perda de gordura necessária para derivar um benefício, ou seja, uma redução do risco do câncer, ainda é controversa. Vários caminhos biológicos relacionando a atividade física ao câncer de mama têm sido propostos, mas esses caminhos ainda não estão bem compreendidos. É provável que múltiplos caminhos inter-relacionados ajam cooperativamente para reduzir o risco do câncer de mama. Também é possível que certos caminhos sejam predominantes com específicas doses ou tipos de atividade física ou talvez em algum subgrupo de mulheres (LYNCH et al., 2011). Abaixo discutiremos estes mecanismos hipotéticos com maiores detalhes.

### **1.2.1 DIETA**

O papel da dieta na etiologia do câncer pode ser atribuído às propriedades antioxidantes de alguns nutrientes que podem influenciar na reparação, na mutação e nos adutos do DNA, na desintoxicação metabólica, na estimulação de fatores de crescimento e pela sua potencial influência antiestrogênica. Além disso, alguns alimentos e nutrientes têm sido associados ao aumento do risco do câncer de mama através do aumento nos níveis circulantes de estrógenos endógenos, do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 ou outros fatores de crescimento (MICHELS et al., 2007).

A dieta associada à prática de atividade física regular parece estar relacionada à redução do risco do câncer de mama (KRUK, 2014). Um estudo de caso-controle observou que mulheres no quartil mais baixo de atividade física (<105 METs-h/sem), mas que estavam no quartil mais alto de consumo de legumes (consumo de  $\geq 7$  porções por semana) apresentaram uma redução do risco (63%) quando comparado ao grupo de referência (consumo de  $\leq 2$  porções por semana) (RO=0,37; IC95% 0,20-0,69,  $p<0,001$ ). Alto consumo de frutas (quartil mais alto *versus* quartil mais baixo) foi significativamente associado com uma redução do risco do câncer de mama em aproximadamente 50% entre mulheres categorizadas no primeiro e no quarto quartil de atividade física (RO=0,47; IC95% 0,25-0,87,  $p<0,005$  e RO=0,47; IC95% 0,24-0,90,  $p<0,02$ , respectivamente) (KRUK, 2014). O consumo de carboidratos não esteve associado com o câncer de mama, independentemente do nível de atividade física. Os autores realizaram uma análise para determinar se o consumo de doces e sobremesas estava associados com o risco do câncer de mama. Foi observada associação positiva entre o risco do câncer de mama e consumo de doces e sobremesas apenas entre mulheres no quartil mais baixo de atividade física. A RO para os quartis extremos do consumo de doces e sobremesas foi de 3,49 (IC95% 1,67-7,30),  $p<0,009$  comparando com o grupo de referência (consumo de uma quantia  $\leq 2$  porções por semana) (KRUK, 2014).

Outro caminho possível para explicar a relação entre a atividade física e o risco do câncer de mama é o efeito da mesma na redução do peso corporal. O IMC está fortemente associado com o aumento do risco do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa [Razão de odds (RO)=1,67; IC95% 1,24-2,25] (SANGRAJRANG et al., 2013), e ganho de peso e gordura abdominal também estão causalmente relacionados (WCRF, 2007). Em mulheres na pré-menopausa, não existe tal associação; de fato uma inversa relação com o IMC é apenas provável (WCRF, 2007). A prática de exercício físico é recomendada como um meio para atingir perda de peso em pessoas com sobrepeso e obesidade e também para manutenção do peso corporal. No entanto, não há evidência que dê suporte à efetividade da atividade física sobre a perda da gordura abdominal. Mesmo assim, segue sendo plausível que mulheres na pós-menopausa possam ser capazes de

apresentar uma perda significativa da gordura abdominal através da prescrição de atividade física regular (GIANNOPOULOU et al., 2005).

### **1.2.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS**

As adipocinas são um grupo de polipeptídeos biologicamente ativos produzidos pelos adipócitos ou pelo tecido adiposo; eles incluem leptina (CIRILLO et al., 2008), adiponectina (WANG et al., 2007), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (SZOLASERK et al., 2006), e interleucina-6 (IL-6) (KNUPFER E PREISS, 2007). A proteína C-reativa (PCR) não é uma adipocina, mas é uma proteína de fase aguda produzida no fígado em resposta aos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 (LEE E PRATLEY, 2005); os três são considerados marcadores inflamatórios.

Obesidade representa um estado inflamatório sistêmico com níveis elevados de marcadores inflamatórios (LEE E PRATLEY, 2005). A proliferação de células, as mudanças no microambiente e o estresse oxidativo podem desregular o crescimento de células normais promovendo células com características cancerígenas (COUSSENTS E WERB, 2002). As adipocinas também podem aumentar o risco do câncer de mama por causa da sua correlação positiva com a hiperinsulinemia, resistência à insulina e o diabetes tipo 2, ao afetar a biossíntese do estrogênio e sua atividade, ou diretamente alterando o crescimento celular e promovendo metástases (NEILSON et al., 2009). Em um estudo prospectivo de coorte, mudanças nas adipocinas e nos marcadores inflamatórios se correlacionaram significativamente com mudanças na gordura intra-abdominal em mulheres que estavam na transição para a menopausa (LEE et al., 2009), mostrando que a redução dos biomarcadores podem ser relacionados com a perda de peso.

De forma geral, o exercício físico agudo intenso afeta a produção tecidual e sistêmica das citocinas, especificamente as interleucinas e o TNF- $\alpha$ , assemelhando-se à resposta inflamatória a algum trauma ou infecção. Particularmente o exercício físico excêntrico, intenso e de curta duração [ $>100\%$  Consumo máximo de Oxigênio ( $VO_{2m\acute{a}x}$ )] ou intenso de longa duração ( $>80\%$   $VO_{2m\acute{a}x}$  por mais de 60 minutos) provocam alterações metabólicas (redução da saturação da hemoglobina arterial e aumento na temperatura corporal) e lesões musculares. A hipoxemia e as lesões teciduais associadas a esse tipo de exercício físico induzem alterações na resposta

imune com liberação de citocinas pró-inflamatórias incluindo a IL-1, a IL-6 e o TNF- $\alpha$  (LEANDRO et al., 2002). O exercício físico (efeito crônico) parece estar associado com a redução da concentração da proteína C-reativa, dos níveis de IL-6 e do TNF- $\alpha$  e, simultaneamente, com aumento de substâncias anti-inflamatórias, como a IL-4 e IL-10, reforçando a natureza anti-inflamatória do exercício físico (CARVALHO et al., 2006). Adicionalmente, dois ECR com mulheres pós-menopáusicas, observaram uma redução nos níveis de leptina e PCR após 12 meses de exercício físico, mas os níveis de PCR reduziram apenas em mulheres que eram obesas ou apresentavam obesidade abdominal (FRANK et al., 2005; CAMPBELL et al., 2012). Em contrapartida, dois ECR observaram uma redução nos níveis de adipocinas e PCR independentemente da perda de gordura corporal (BALDUCCI et al., 2010; YOU et al., 2004), por essa razão, tais mecanismos relacionados ainda não são bem compreendidos, mas essa hipótese tem sido sugerida.

### **1.2.3 FATORES RELACIONADOS AOS HORMÔNIOS SEXUAIS**

O status dos estrógenos endógenos tem sido o mecanismo hipotético predominante relacionando a atividade física ao risco do câncer de mama tanto para mulheres pré quanto pós-menopáusicas.

Múltiplos mecanismos podem explicar a associação entre o câncer de mama pós-menopáusico, níveis de estrógeno e atividade física. O primeiro está relacionado ao IMC elevado, que aumenta o risco de câncer de mama especificamente em mulheres após a menopausa (WCRF, 2007). Esta relação pode ser explicada em parte porque após a menopausa a produção do estrogênio ovariano cessa e o tecido adiposo se converte em uma fonte endógena chave de estrógenos circulantes (KENDALL et al., 2007). Assim, pela redução da gordura corporal através da atividade física, os níveis de estrógenos podem diminuir resultando em uma redução do risco do câncer de mama. Níveis de adipocinas que influenciam na biossíntese de estrogênios também podem alterar-se com a perda de peso (CLEARY E GROSSMANN, 2009). Além disso, a atividade física pode reduzir os níveis de insulina no sangue, aumentando deste modo a SHBG (KAAKS, 1996) que se unem de maneira reversível aos estrogênios para afetar sua biodisponibilidade. Uma intervenção de 12 semanas de atividade física observou um declínio significativo na

massa corporal ( $p=0,025$ ), no IMC ( $p=0,025$ ) e na porcentagem da gordura corporal ( $p=0,02$ ) (KOSSMAN et al., 2011).

Em mulheres na pré-menopausa esses mecanismos biológicos são menos claros. A atividade física tem sido vinculada ao atraso da menarca e disfunções menstruais implicando baixa exposição cumulativa aos hormônios sexuais, e provavelmente esses fatores reduziram o risco do câncer de mama (LOUCKS, 2003).

O risco do câncer de mama pode ser afetado pelos níveis andrógenos. Os andrógenos podem agir diretamente sobre as células da mama mediante a união aos seus receptores influenciando no crescimento celular e/ou eles podem agir diretamente via produção estrógena: a enzima aromatase converte testosterona em estradiol e androstenediona em estrogênio dentro do tecido adiposo ou dentro de outros tecidos em mulheres pós-menopáusicas e principalmente nos ovários de mulheres pré-menopáusicas (KENDALL et al., 2007). Após 12 semanas de atividade física regular, Kossman e colaboradores (2011) observaram redução dos níveis de estrogênio ( $p=0,03$ ) e progesterona ( $p=0,05$ ). A atividade física pode reduzir os níveis de testosterona através da redução da adiposidade, ou possivelmente pelo aumento da SHBG (e diminuindo a biodisponibilidade da testosterona) por conta dos níveis reduzidos de insulina no sangue (KAAKS, 1996).

A evidência epidemiológica dá suporte a uma associação positiva entre os níveis de andrógenos e o risco de câncer de mama em mulheres pós-menopáusicas (NEILSON et al., 2009) e, em menor proporção, em mulheres pré-menopáusicas (ELIASSEN et al., 2006). Em uma análise agrupada de estudos prospectivos, mulheres pós-menopáusicas no quinto quintil de testosterona sérica e concentração de androstenediona, respectivamente, têm mais do que o dobro do risco de desenvolver o câncer de mama comparada àquelas nos quintis mais baixos ( $RR=2,22$ ;  $IC95\%$  1,59-3,10 para testosterona;  $RR=2,15$ ;  $IC95\%$  1,44-3,21 para androstenediona) (KEY et al., 2002). Em mulheres na pré-menopausa, poucos estudos têm sido conduzidos, mas os achados têm sido bastante consistentes, mostrando que não há aumento significativo do risco para aquelas com altos níveis de testosterona no sangue (ELIASSEN et al., 2006).

O efeito da atividade física sobre os hormônios sexuais pode variar de acordo com o status do hormônio receptor, através da transição para a menopausa (SCHMITZ et al., 2007) e também por causa da gordura corporal (MC TIERNAN et al., 1999; MC TIERNAN et al., 2004a; MC TIERNAN et al., 2004b). Quatro ECR examinaram o efeito do exercício sobre os níveis dos hormônios sexuais e a mudança de peso em mulheres pós-menopáusicas. No ECR *The Physical Activity for Total Health* (PATH), mulheres do grupo intervenção que perderam mais do que 2% de gordura corporal, tiveram uma redução significativa dos níveis de estrogênio e andrógenos no sangue em relação às mulheres do grupo controle depois de 12 meses de atividade física regular (MC TIERNAN et al., 1999; MC TIERNAN et al., 2004a; MC TIERNAN et al., 2004b). Igualmente, o ECR *Design of the Sex Hormones and Physical Exercise* (SHAPE) mostrou que em relação ao grupo controle, os níveis de andrógenos (mas não de estrogênio) diminuíram significativamente no grupo intervenção em mulheres que perderam >2% de gordura corporal após quatro meses de atividade física regular (MONNINKHOF et al., 2009). O ECR SHAPE II desenvolvido por van Gemert e colaboradores (2015) no qual havia três grupos: 1) Intervenção com dieta; 2) Intervenção combinando dieta e atividade física; 3) Grupo controle observou um efeito significativo nos níveis de testosterona (EIG=0,92; IC95% 0,85-0,99) e um efeito *borderline* na androstenediona (EIG=0,90; IC95% 0,80-1,01) após 16 semanas de intervenção. Quando compararam o grupo intervenção com o grupo controle, todos os níveis hormonais reduziram e o SHBG aumentou (benéfico), exceto os níveis de testosterona no grupo dieta. Após o ajuste para porcentagem de gordura corporal, o efeito da intervenção observado sobre o estradiol, estrona, testosterona e SHBG foram atenuados ou desapareceram. No ECR *Alberta Physical Activity and Breast Cancer Prevention* (ALPHA), os níveis de estrogênio diminuíram significativamente mais no grupo intervenção do que no grupo controle depois de 12 meses de atividade física regular, independente da mudança de peso, enquanto que os níveis de andrógenos não tiveram mudanças significativas (FRIENDEREICH et al., 2010). Diferentemente dos dois primeiros ECR, os achados do ECR ALPHA sobre o estrogênio sugerem um papel independente da atividade física. Similarmente, dois estudos transversais (BERTONE-JOHNSON et al., 2009; VAN GILS et al., 2009) em mulheres pós-menopáusicas encontraram uma

associação significativa inversa entre atividade física e os níveis dos hormônios sexuais, independentemente do IMC ou da adiposidade. No entanto, ainda não está claro se a perda de gordura é necessária ou não para induzir mudanças nos hormônios sexuais.

#### **1.2.4 FATORES RELACIONADOS À INSULINA**

A relação de causalidade entre resistência à insulina e o risco do câncer de mama é biologicamente plausível. A insulina exerce efeito mitótico e antiapoptótico nas células do câncer de mama e a hiperinsulinemia aumenta a biodisponibilidade dos hormônios sexuais diminuindo a SHBG (KAAS, 1996). A resistência à insulina e a hiperinsulinemia também está fortemente associada à obesidade (HASLAM E JAMES, 2005), e particularmente à gordura intra-abdominal (KAAS, 1996), bem como diversas adipocinas e fatores inflamatórios que individualmente têm sido relacionados com o câncer de mama. No entanto, a insulina pode alterar o risco do câncer de mama independentemente ou indiretamente através de outros biomarcadores de risco (VONA-DAVIS et al., 2007).

A evidência epidemiológica ao redor do papel da insulina no risco do câncer de mama está crescendo, mas continua inconclusiva. Uma relação de causalidade com o risco do câncer de mama parece existir com diabetes tipo 2, especificamente em mulheres pós-menopáusicas (LARSSON et al., 2007). Enquanto os achados de estudos retrospectivos têm geralmente mostrado uma associação positiva entre o risco do câncer de mama e os níveis de insulina e peptídeo-C (um marcador de secreção pancreática de insulina) (BONSER E GARCIA-WEBB, 1984), estudos de coorte tipicamente têm produzido resultados nulos (PISANI, 2008).

A atividade física combinada com perda de peso é considerada efetiva para melhorar a sensibilidade à insulina e prevenir o diabetes (KLEIN et al., 2004). Um estudo transversal observou uma correlação positiva entre a resistência à insulina e a glicose no sangue em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), circunferência da cintura e o IMC. A atividade física total, atividade física de intensidade moderada e vigorosa, o tempo sentado, a HbA1c, fumantes, hipertensos, hipercolesterolêmicos e a idade não foram correlacionados com a resistência à insulina ( $p < 0,05$ ). Após o ajuste para as variáveis glicose no sangue em jejum, glicemia pós-prandial de 2h,

circunferência da cintura e IMC foi observada uma correlação entre a resistência à insulina e caminhada (coeficiente de correlação parcial=0,09,  $p=0,02$ ). Este resultado mostra que a caminhada pode contribuir para o aumento da sensibilidade à insulina mais do que outros tipos de atividades físicas (LI et al., 2016). Um ECR observou que os níveis de insulina reduziram com atividade física de intensidade moderada e essa mudança foi significativa comparando os grupos controle e intervenção (FRANK et al., 2005).

Há a hipótese de que níveis altos do hormônio de crescimento (IGF-1) podem estar associados ao aumento do risco do câncer de mama. O IGF-1 pode impactar o tecido mamário diretamente agindo como um mitógeno potente que aumenta a proliferação de células e diminui a apoptose no interior da mama (YU E ROHAN, 2000). A evidência epidemiológica para a associação positiva com o câncer de mama é forte em mulheres tanto na pré quanto na pós-menopausa, mas normalmente é inconsistente (ELIASSEN et al., 2006; FLETCHER et al., 2005). A evidência relacionando os níveis de IGF-1 e de IGF-1 unido a proteína-3 (IGFBP-3) com a atividade física em mulheres também tem sido inconsistente. Assim o IGF-1 parece não desempenhar um fator intermediário importante no caminho proposto entre a atividade física e o câncer de mama (TWO ROGER et al., 2007).

### **1.2.5 OUTROS MECANISMOS**

Outros mecanismos relacionando a atividade física ao câncer de mama também existem. Mecanismos biológicos que causam danos no DNA, a iniciação, promoção e progressão das células tumorais (RUNDLE, 2005) podem interagir com mecanismos já discutidos anteriormente aumentando assim, o risco do câncer de mama.

A proporção de estrógeno 2-hidroxiestrona:16 $\alpha$ -hidroxiestrona tem sido associada ao aumento do risco do câncer de mama, mas há forte evidência epidemiológica que a atividade física não afeta essa proporção (SCHMITZ et al., 2008). Outros mecanismos propostos que podem relacionar a atividade física ao risco do câncer de mama incluem a habilidade da mesma em reduzir o estresse oxidativo (por exemplo, medindo pelo F2-isoprostanos) (SCHMITZ et al., 2008) e melhorar a função imunológica (CAMPBELL et al., 2008). Além disso, alterando os



níveis de estrogênio, a atividade física pode reduzir a hipermetilação dos genes supressores do câncer (através do silenciamento gênico pelos estrogênios) e também a genotoxicidade dos adutos de DNA formado de estrogênio no tecido mamário (COYLE, 2008). Outras hipóteses sugerem que alguns mecanismos de sinalização intracelular são afetados favoravelmente pela atividade física regular, nos quais caminhos pró-carcinogênicos são suprimidos e caminhos anticarcinogênicos são promovidos dentro da mama (THOMPSON et al., 2009).

### **1.3 BARREIRAS PARA A PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA**

A mastectomia, sobretudo acompanhada da radioterapia, pode determinar complicações físicas, imediatamente ou tardiamente à cirurgia, tais como: limitação e diminuição de movimentos de ombro e braço, linfedema e variados graus de fibrose da articulação escápulo umeral (PRADO et al., 2004). A prática de atividade física relacionada com a reabilitação pós-mastectomia, bem como a orientação destes, são intervenções importantes na assistência pós-operatória à mulher, pois têm como finalidade prevenir ou minimizar o linfedema ou perda de mobilidade no ombro. A reeducação da cintura escapular e do membro é uma necessidade básica para a paciente submetida à cirurgia por câncer de mama, seja qual for a técnica empregada. Seu objetivo principal é restabelecer o mais rapidamente possível a função do membro superior, além de atuar como fator preventivo à formação de cicatriz hipertrófica, aderências e linfedema de membro superior (PRADO et al., 2004).

A prática de atividade física associada ao tratamento do câncer é descrita como benéfica, pois tem efeito psicológico positivo no humor, melhora a capacidade funcional, a aptidão cardiorrespiratória, a força, a qualidade de vida, o IMC, reduz a gordura corporal e, além disso, aumenta o apetite dos pacientes (PRADO et al., 2004; JONES E PAXTON, 2015).

Apesar dos benefícios citados acima sobre a prática de atividade física durante o tratamento do câncer de mama, sabe-se que há muitas barreiras para a prática da mesma. Um estudo brasileiro que avaliou 30 mulheres encontrou como o principal indicador de barreira a falta de força de vontade (96,7%). O cansaço também foi identificado pelos autores como um indicador de barreira à atividade

física (33,3%) e a justificava foi a falta de condicionamento físico. Outro motivo que os autores acreditaram que poderia ser alegado como barreira para a prática de atividade física estaria relacionado aos recursos financeiros para a sua realização, mas surpreendentemente, para 25 mulheres a questão financeira não foi motivo para a falta de adesão à atividade física. A caminhada foi citada como uma estratégia a ser utilizada, pois não reverte em custo e é acessível a todas elas (PRADO et al., 2004).

Jones e Paxton (2015) acreditam que as barreiras para a prática de atividade física em mulheres sob tratamento são semelhantes a mulheres saudáveis, apenas sendo diferentes nos aspectos relacionados ao câncer, como a dor, a fadiga e a neuropatia. Um estudo realizado por Weathers e colaboradores (2006) observou como principais barreiras a falta de suporte social, falta de segurança e a falta de indicação médica.

## **1.4 JUSTIFICATIVA**

Cinco milhões de mortes por ano no mundo são atribuídas à falta de atividade física regular e a mesma é responsável por 10% dos casos de câncer de mama (este sendo o mais prevalente entre as mulheres) (LEE et al., 2012). Apesar da associação entre a atividade física e o câncer de mama estar sendo investigada desde a década de 80 e existir uma evidência que a atividade física reduz o risco do câncer de mama, não há estudos que mensuram essa associação em países em desenvolvimento. Há indícios de que o estilo de vida nesses países pode ser diferente do que em países desenvolvidos. No Brasil, nosso estudo será pioneiro em verificar a associação da atividade física e de outros fatores relacionados ao estilo de vida na prevenção do câncer de mama.

## **1.5 OBJETIVOS**

### **1.5.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a associação entre a prática de atividade física durante toda a vida e a incidência do câncer de mama em mulheres.

### **1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Avaliar a diferença entre casos e controles quanto:

- à exposição à atividade física durante a vida;
- ao histórico familiar da doença;
- às características reprodutivas;
- ao uso de contraceptivo oral e terapia de reposição hormonal;
- barreiras para a prática de atividade física;
- à dieta;
- ao consumo de álcool e fumo ao longo da vida.

### **1.6 HIPÓTESES**

A hipótese do estudo será que casos e controles apresentem diferenças no nível de atividade física, ou seja, que os controles apresentem maior prática de atividade física durante a vida em comparação aos casos. Dessa forma, poderemos observar se a prática de atividade física é a responsável pela redução do risco do câncer de mama.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 DELINEAMENTO**

Será conduzido um estudo de caso-controle. Os estudos de caso-controle são extremamente úteis para investigar eventos em saúde, com doenças de baixa incidência ou período de indução prolongado, pois eles partem do evento já desenvolvido para avaliar exposições passadas. Os estudos de caso-controle consistem no único tipo de estudo desenvolvido especificamente por epidemiologistas e têm como vantagens o baixo custo, a utilidade para estudar doenças raras e a eficiência estatística (BONITA et al., 2010). Identificamos um grupo de indivíduos com a doença (casos) e com a finalidade de comparação, selecionamos outro grupo de pessoas sem a doença (controles). Isto nos possibilita determinar a proporção de casos e controles que foram expostos e não expostos. Nos estudos de caso-controle se há uma associação entre exposição e a doença, a prevalência do histórico de exposição será maior em pessoas com a doença (casos)



selecioná-los de vários hospitais da comunidade. Por outro lado, se os hospitais que selecionamos os casos sejam de atenção terciária, que admitem seletivamente os pacientes gravemente doentes, qualquer fator de risco identificado no estudo pode ser fator de risco somente nas pessoas gravemente doentes. Em qualquer situação, é essencial que nos estudos de caso-controle assim como nos ensaios clínicos randomizados, o critério de elegibilidade deva ser cuidadosamente especificado por escrito antes do início do estudo (GORDIS, 2014).

Escolhendo casos incidentes ou prevalentes: uma importante consideração nos estudos caso-controle é se o pesquisador irá incluir casos incidentes da doença (casos recentemente diagnosticados) ou casos prevalentes da doença (pessoas que apresentam a doença, independentemente do tempo de diagnóstico). O problema em usar casos incidentes é que o investigador frequentemente terá que esperar novos casos serem diagnosticados; enquanto que, se usar casos prevalentes, os quais já foram diagnosticados, um número maior de casos estará disponível para o estudo. No entanto, apesar dessa vantagem de usar casos prevalentes, é geralmente preferível usar casos incidentes da doença em estudos de caso-controle que tem como objetivo a etiologia da doença. A razão é que qualquer fator de risco encontrado no estudo usando casos prevalentes pode estar relacionado mais à sobrevivência da doença do que ao desenvolvimento da mesma (incidência). Mesmo se incluirmos apenas casos incidentes (pacientes recentemente diagnosticados com a doença) no estudo de caso-controle, estaremos excluindo qualquer paciente que morreu antes de ser diagnosticado. Não há uma solução fácil para esse problema ou para outros problemas na seleção dos casos, mas é importante levá-los em consideração no momento de interpretar os resultados e fazer as conclusões do estudo (GORDIS, 2014).

#### b) Fonte dos controles

Os controles podem ser pessoas não hospitalizadas que vivam na comunidade dos casos ou pacientes hospitalizados que apresentem uma doença diferente do que os casos. Nós daremos ênfase nos controles não hospitalizados, já que no nosso estudo usaremos esse tipo de controle.

Os controles não hospitalizados podem ser selecionados através de várias fontes na comunidade. Idealmente, uma amostra proporcional da população deveria

ser selecionada, mas isso raramente acontece por uma questão prática. Outras fontes incluem listas escolares, lista de serviços seletivos e lista de companhia de seguros. Outra opção de seleção de controles, como um controle para cada caso, é um residente de uma área definida, tal como na vizinhança em que os casos moram (esta será a forma de seleção de controles escolhida para nosso estudo). Nessa abordagem, os entrevistadores são instruídos a identificar a casa dos casos como ponto de partida e a partir desse ponto, passar por um número especificado de casas e uma direção especificada e buscar a primeira casa que contenha um controle elegível (GORDIS, 2014).

Problemas na seleção dos controles: Quando a diferença na exposição é observada entre casos e controles, devemos nos questionar se o nível da exposição observada nos controles é realmente o nível esperado na população no qual o estudo foi realizado ou se – talvez, dado o modo de seleção – os controles apresentaram um nível particularmente maior ou menor de exposição que pode não ser representativo ao nível na população no qual o estudo foi desenvolvido (GORDIS, 2014).

## **2.1.2 VIÉS DE INFORMAÇÃO**

### **Problemas de recordatório**

O maior problema nos estudos de caso-controle é o recordatório. Este problema se divide em dois tipos: limitações no recordatório e viés de memória.

**Limitações no recordatório:** a maioria das informações relacionadas à exposição nos estudos de caso-controle são frequentemente coletadas através de entrevista. Partindo do pressuposto que praticamente todos os seres humanos apresentam limitações em diferentes graus na sua capacidade de recordar alguma informação, esta limitação é uma importante questão nestes estudos. Uma questão relacionada que é algo diferente desta limitação de recordatório é que a pessoa entrevistada não saiba a informação que está sendo questionada.

Se a limitação do recordatório da exposição afetar todos os sujeitos do estudo na mesma extensão, independentemente de serem casos e controles, isso pode resultar em uma classificação errônea do status da exposição. Alguns dos casos ou controles que tenham sido realmente expostos serão erroneamente classificados como não expostos, e o contrário também pode acontecer. Este problema leva a

uma subestimação do verdadeiro risco da doença associada à exposição (GORDIS, 2014).

**Viés de memória:** o problema mais sério que pode acontecer nos estudos de caso-controle é o viés de memória. Este viés ocorre quando há uma diferencial de memória na informação para casos e controles. Por exemplo, os casos podem se lembrar mais facilmente de uma determinada exposição no passado, especialmente se esse conhecimento está relacionado com a doença em estudo. O viés de memória pode exagerar o efeito associado à exposição – por exemplo, pacientes cardiopatas são mais propensos em admitir a falta de atividade física no passado – ou subestimá-lo – se os casos, mais que os controles, deixarem de mencionar uma exposição no passado (BONITA et al., 2010).

## **2.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO**

Serão estudadas mulheres com câncer de mama diagnosticadas até 1 ano (casos incidentes) e mulheres sem câncer de mama (controles populacionais – vizinhos dos casos). Os casos serão recrutados dos seguintes centros oncológicos da cidade de Pelotas (RS):

Unimed – Serviço de Oncologia;

Hospital Escola;

Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas (CERON);

Hospital Clínicap e

Tessaro Clínica.

## **2.3 LOGÍSTICA**

Os casos serão recrutados dos centros de oncologia da cidade de Pelotas (RS) e serão identificados através dos prontuários dos estabelecimentos que participarão do estudo. A entrevista será marcada na mesma data que este indivíduo irá ao serviço para o tratamento ou na sua residência. Cada caso terá um controle populacional que será encontrado a partir do endereço do caso, este sendo coletado no momento da entrevista. Para facilitar o acesso à rua e ao bairro do mesmo será utilizado o programa Google Maps [disponível em: [www.maps.google.com](http://www.maps.google.com)]. As

mulheres serão recrutadas até atingir o número de 221 casos e 221 controles. Casos e controles serão pareados por idade ( $\pm 5$  anos).

## **2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Serão incluídas no estudo mulheres com câncer primário na mama pré e pós-menopáusicas e mulheres diagnosticadas com câncer de mama há até um ano (casos incidentes). As mulheres que apresentarem recorrência do câncer na mama, metástase na mesma ou apresentarem outro tipo de câncer serão excluídas do estudo.

## **2.5 TAMANHO DE AMOSTRA**

A partir de cálculos de tamanho de amostra (softwares EpiInfo e Stata 14.0) para o trabalho, levando em conta as características da população e a distribuição da doença, será necessário recrutar 221 casos e 221 controles.

Os parâmetros utilizados para o cálculo amostral serão os seguintes:

Nível de confiança: 95%

Poder estatístico: 80%

Razão não doente / doente: 1:1

Exposição nos doentes: 20%

Exposição nos não-doentes: 40%

Razão de Odds: 0,8 (proteção da AF)

## **2.6 INSTRUMENTOS**

Casos e controles responderão ao questionário contendo questões sobre características sociodemográficas, reprodutivas, antropométricas, histórico familiar de câncer de mama, uso de contraceptivo oral, terapia de reposição hormonal, dieta, fumo, consumo de álcool, atividade física e barreiras para a prática de atividade física.

Dados sobre tipo histológico do tumor, tamanho, comprometimento de linfonodos axilares, metástases à distância (estadiamento do tumor), grau do tumor, status dos receptores hormonais e expressão do HER-2 serão coletados dos prontuários médicos das clínicas de oncologia que participarão do estudo.



A variável atividade física será avaliada através do questionário proposto por Friedenreich et al. (Division of Epidemiology, Prevention and Screening, Alberta Cancer Board, Canada), chamado – “*The lifetime total physical activity questionnaire*” [Questionário de atividade física durante toda vida (Anexo I)]. Este questionário engloba os quatro domínios da atividade física, levando em conta atividades domésticas, ocupacionais, de deslocamento e de lazer realizadas durante toda vida. Além disso, é capaz de mensurar a frequência, duração e a intensidade de cada atividade. O questionário é indicado para qualquer doença em que a atividade física possa ser considerada como um fator de proteção (FRIEDENREICH et al., 1998). Este instrumento foi utilizado por outros estudos de caso-controle similares, como câncer de próstata (FRIEDENREICH et al., 2004), câncer de endométrio (FRIEDENREICH et al., 2010), câncer de mama (FRIEDENREICH et al., 2001) e câncer de pulmão (BRIZIO et al., 2016). O instrumento fornece a quantificação da atividade física em forma de METs. Um MET equivale ao número de calorias que um corpo consome enquanto está em repouso. Para estimar o gasto energético em cada atividade, multiplica-se o valor dos METs pelo tempo em que a atividade foi realizada (FRIEDENREICH et al., 1998).

Para avaliar o consumo alimentar será utilizado um instrumento adaptado de história dietética (RIBEIRO E CARDOSO, 2002) pela ausência de questionários na literatura com período recordatório longo (durante a vida).

## **2.7 DESFECHO**

O desfecho analisado será o câncer de mama que ocorre quando as células deste órgão passam a se dividir e se reproduzir rapidamente e de forma desordenada. Esta doença ocorre principalmente em mulheres, sendo rara em homens (TANG et al., 2016)

## **2.8 EXPOSIÇÕES**

As variáveis independentes dividem-se em:

- a) *Sociodemográficas*: englobam o nível socioeconômico que será determinado pelo índice de bens dos participantes, escolaridade e cor da pele;

- b) *Reprodutivas*: idade da menarca e da menopausa, número total de gestações, gestação de gêmeos, idade do primeiro parto, número de meses de amamentação por filho;
- c) *Antropométricas*: massa corporal e altura pré e pós-diagnóstico, IMC (Kg/m<sup>2</sup>), circunferência do quadril e da cintura e relação cintura/quadril;
- d) *Histórico familiar de câncer de mama*: mãe, pai, irmã, irmão, filha ou filho apresentou diagnóstico de câncer de mama.
- e) *Uso de contraceptivo oral*;
- f) *Terapia de reposição hormonal*;
- g) *Estágio do tumor*: in situ ou invasivo;
- h) *Histologia do tumor*: carcinoma ductal, carcinoma lobular, ductal-lobular ou outros tipos;
- i) *Status do hormônio receptor*: receptor de estrogênio (RE) positivo ou negativo, receptor de progesterona (RP) positivo ou negativo;
- j) *Tipo de tumor*: Luminal A, Luminal B, Luminal C, Triplo-Negativo ou Basal, subtipo Normal-Like ou Mama-normal símile, subtipo transcricional de câncer de mama Triplo-Negativo e HER2 positivo.
- k) *Estádios do tumor*: 0, I, II, III e IV;
- l) *Dieta*;
- m) *Fumo*;
- n) *Consumo de álcool*;
- o) *Domínios da Atividade física*; e
- p) *Barreiras para prática de atividade física*.

Variável	Operacionalização	Tipo
<b>Características Sociodemográficas</b>		
<b>Cor da pele</b>	Branca; Preta; Amarela; Parda-morena e Indígena.	Categórica nominal

<b>Escolaridade</b>	Anos completos	Numérica contínua
	Pós-Graduação	Categórica dicotômica
	Nível de Pós-Graduação	Categórica nominal
<b>Perfil socioeconômico</b>	Índice de Bens	Categórica ordinal
<b>Características Reprodutivas</b>		
<b>Idade da menarca</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Idade da menopausa</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Número de filhos</b>	0, 1, 2, 3, 4 ou mais	Categórica ordinal
<b>Gestação de gêmeos</b>	Sim/Não	Categórica dicotômica
<b>Idade primeiro parto</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Número de meses de amamentação por filho</b>	Meses completos	Numérica contínua
<b>Uso de Contraceptivo Oral e Terapia de Reposição Hormonal</b>		
<b>Uso de CO</b>	Sim/Não. Se sim, anos completos.	Categórica dicotômica e numérica contínua
<b>Idade que começou a usar CO</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Idade que parou de usar CO</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Terapia de reposição hormonal</b>	Sim/Não. Se sim, anos completos.	Categórica dicotômica e numérica contínua
<b>Características Antropométricas</b>		
<b>Massa corporal</b>	Kg	Numérica contínua
<b>Altura</b>	Cm	Numérica contínua
<b>Circunferência do quadril</b>	Cm	Numérica contínua
<b>Circunferência da cintura</b>	Cm	Numérica contínua
<b>Características Comportamentais</b>		
<b>Fumo</b>	Fuma; Ex-fumante;	Categórica nominal

	Nunca fumou.	
<b>Quantos anos começou a fumar</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Quantos anos parou de fumar</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Em média, durante o tempo que fumou, quantos cigarros por dia</b>	Número de cigarros	Numérica contínua
<b>Marido/companheiro fuma</b>	Sim/Não. Se sim, anos completos	Categórica dicotômica e numérica contínua
<b>Fumante passivo</b>	Sim/Não. Se sim, quantas pessoas?	Categórica dicotômica e numérica contínua
<b>Tem o hábito de ingerir bebidas alcoólicas</b>	Sim/Não	Categórica dicotômica
<b>Quantos anos quando começou</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Quantos anos quando parou</b>	Anos completos	Numérica contínua
<b>Consumo de vinho, cerveja, cachaça, caipirinha, uísque, vodka, gim ou rum</b>	Sim/Não	Categórica dicotômica
<b>Consumo de álcool dias por semana</b>	Número de dias	Numérica contínua
<b>Consumo de álcool por dia</b>	Número de vasilhas	Numérica contínua
<b>Tipo de vasilhas</b>	Copo comum/Taça; Cálice/Martelo; Lata; Garrafa pequena;	Categórica nominal

	Garrafa grande.		
Atividade física	Escores em METs	Numérica	contínua dividida em quartis
Barreiras para a prática de atividade física	Sim/Não	Categórica dicotômica	
Dados sobre o câncer			
Histórico familiar de câncer de mama	Sim/Não	Categórica dicotômica	
Histórico familiar de câncer de mama antes ou após a menopausa	Antes da menopausa; Depois da menopausa.	Categórica nominal	
Tempo de diagnóstico	Meses completos	Numérica contínua	
Estádio do tumor	0,I,II,III e IV	Prontuário médico	
Estágio do tumor	<i>In situ</i> ou Invasivo	Prontuário médico	
Histologia do tumor	Carcinoma ductal; Carcinoma lobular; Carcinoma ductal-lobular; Outros tipos	Prontuário médico	
Status do hormônio receptor	RE+; RE-; RP+; RP-.	Prontuário médico	
Tipo de tumor	Luminal A; Luminal B; Luminal C; Triplo-Negativo ou Basal; Subtipo Normal-like ou Mama-normal símile; Subtipo transcricional de câncer de mama Triplo-Negativo	Prontuário médico	

## **2.9 PROJETO PILOTO E ENTREVISTADORAS**

O treinamento terá duração de 20 horas de explicações teóricas e práticas, incluindo aplicações do questionário entre os próprios candidatos e para indivíduos da comunidade (estudo piloto). O estudo piloto será realizado como elemento final do processo de treinamento e será realizado em mulheres acima de 18 anos com nível socioeconômico e escolaridade diversos. Serão realizadas reuniões semanais individuais com as entrevistadoras para recebimento de material e esclarecimento de dúvidas. A cada duas semanas, será realizada uma reunião com todas as entrevistadoras.

## **2.10 CONTROLE DE QUALIDADE**

Todos os questionários entregues serão revisados detalhadamente por um supervisor do trabalho de campo. Posteriormente, 20% da amostra será sorteada, sendo 10% sorteado entre os casos e 10% entre os controles para confirmar por telefone se a entrevista foi realizada e coletar informações sobre algumas questões chaves do questionário, para avaliar a consistência. As questões serão: idade da entrevistada, número de filhos, escolaridade, idade da menarca, hábito de fumar e consumo de bebidas alcoólicas.

## **2.11 DIGITAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS**

Após a coleta dos dados os mesmos serão duplamente digitados por digitadores distintos em um banco EpiData (Software EpiData 3.1), e a análise estatística será realizada com o pacote estatístico Stata 14.0 for Windows (Stata Corporation). Após a elaboração do banco de dados, será feita a limpeza dos dados que permitirá as análises definitivas. As análises serão feitas de acordo com o que segue:

- Construção dos escores de atividade física em METs.
- Descrição das variáveis coletadas por medidas de tendência central e prevalências.
- Análises bivariadas entre exposições e o desfecho, utilizando testes de associação de heterogeneidade (para variáveis nominais categóricas) e do tipo qui-quadrado (para exposições dicotômicas ou para tendência linear em variáveis ordinais).

- Análise multivariável seguindo um modelo hierárquico de análise em vários níveis (Figura 2), que servirá para controlar possíveis fatores de confusão envolvidos na associação entre desfecho e exposições. Cada nível do modelo servirá para ajustar as variáveis do nível seguinte, de modo a se obter, ao final da análise, o modelo final de regressão logística com todos os preditores associados ao desfecho. Permanecerão no modelo apenas as variáveis que apresentarem  $p < 0,20$ .



**FIGURA 2. Modelo Hierárquico de Análise**

## 2.12 ORÇAMENTO

Será previsto despesas com papel, impressão de questionários, transporte e entrevistadores a ser financiadas pelos pesquisadores (Quadro 1).

Para a realização deste trabalho a estrutura da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas será utilizada para digitação e análise dos dados.

## QUADRO 1. ORÇAMENTO

Item	Valor total (R\$)
Material de escritório	1.000,00
Transporte das entrevistadoras	8.200,00
Total	9.200,00

### 2.13 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas, segundo o protocolo 50752115.4.0000.5313. Os dados individuais serão mantidos em sigilo. Será solicitado consentimento por escrito para realização de entrevista. Qualquer indivíduo pode recusar a participação. O estudo envolve apenas o preenchimento do questionário, por essa razão, causará riscos mínimos ao indivíduo que participará do estudo. Será necessário ter acesso aos prontuários dos casos da amostra para coletar dados pessoais como telefone, endereço e cidade de residência, bem como dados específicos do câncer, tais como tipo histológico do tumor, tamanho, comprometimento de linfonodos axilares, metástases à distância (estadiamento do tumor), grau do tumor, status dos receptores hormonais e expressão de HER-2.

Quando aceitarem participar da pesquisa, as mulheres assinarão um termo de consentimento, confirmando sua escolha voluntária em participar do estudo (Anexo II). Os dados pessoais dos sujeitos obtidos através do estudo serão mantidos em sigilo e em anonimato e armazenados na Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas.

### 2.14 DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados deste trabalho serão divulgados através da apresentação da tese necessária à conclusão do curso de Pós-Graduação, e da publicação de dois artigos resultantes do trabalho de pesquisa.



Artigo 1) Barreiras para a prática de atividade física em mulheres com câncer de mama.

Artigo 2) Atividade física e câncer de mama: um estudo de caso-controle no sul do Brasil.

## 2.15 CRONOGRAMA

<b>ATIVIDADE</b>	Ago – Dez 2014	Jan – Jun 2015	Jul – Dez 2015	Jan – Jun 2016	Jul – Dez 2016	Jan – Jun 2017	Jul – Dez 2017	Jan – Jun 2018
Revisão bibliográfica								
Elaboração do projeto de pesquisa								
Preparação dos instrumentos								
Defesa do projeto de pesquisa								
Seleção e treinamento da equipe de trabalho de campo								
Estudo piloto								
Coleta de dados								
Digitação								
Análise dos dados								
Redação dos artigos								
Defesa da tese								

### 3 REFERÊNCIAS

AEBI, S.; DAVIDSON, T.; GRUBER, G.; CARDOSO, F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol**, v. 22, Suppl 6, p. 12-24, Sep 2011.

ALTHUIS, M.D.; FERGENBAUM, J.H; GARCIA-CLOSAS, M.; BRINTON, L.A.; MADIGAN, M.P.; SHERMAN, M.E. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: a systematic review of the literature. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 13, n. 10, p. 1558-68, Oct 2004.

ANDERSON, G.L.; LIMACHER, M.; ASSAF, A.R.; BASSFORD, T.; BERESFORD, S.A; BLACK, H.; BONDS, D.; BRUNNER, R.; BRZYSKI, R.; CAAN, B.; CHLEBOWSKI, R.; CURB, D.; GASS, M.; HAYS, J.; HEISS, G.; HENDRIX, S.; HOWARD, B.V.; HSIA, J.; HUBBELL, A.; JACKSON, R.; JOHNSON, K.C.; JUDD, H.; KOTCHEN, J.M.; KULLER, L.; LACROIX, A.Z.; LANE, D.; LANGER, R.D.; LASSER, N.; LEWIS, C.E.; MANSON, J.; MARGOLIS, K.; OCKENE, J.; O'SULLIVAN, M.J.; PHILLIPS, L.; PRENTICE, R.L.; RITENBAUGH, C.; ROBBINS, J.; ROSSOUW, J.E.; SARTO, G.; STEFANICK, M.L.; VAN HORN, L.; WACTAWSKI-WENDE, J.; WALLACE, R.; WASSERTHEIL-SMOLLER, S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled Trial. **JAMA**, v. 291, n. 14, p. 1701-12, Apr 2004.

ANDRIEU, N.; GOLDFAR, D.E.; EASTON, D.F.; ROOKUS, M.; BROHET, R.; ANTONIOU, A.C.; PEOCK, S.; EVANS, G.; ECCLES, D.; DOUGLAS, F.; NOGUÈS, C.; GAUTHIER-VILLARS, M.; CHOMPRET, A.; VAN LEEUWEN,

F.E.; KLUIJT, I.; BENITEZ, J.; ARVER, B.; OLAH, E.; CHANG-CLAUDE J.

Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). **J Natl Cancer Inst**, v. 98, n. 8, p. 535-44, Apr 2006.

ANTONIOU, A.; PHAROAH, P.D.; NAROD, S.; RISCH, H.A.; EYFJORD, J.E.; HOPPER, J.L.; LOMAN, N.; OLSSON, H.; JOHANNSSON, O.; BORG, A.; PASINI, B.; RADICE, P.; MANOUKIAN, S.; ECCLES, D.M.; TANG, N.; OLAH, E.; ANTON-CULVER, H.; WARNER, E.; LUBINSKI, J.; GRONWALD, J.; GORSKI, B.; TULINIUS, H.; THLACIUS, S.; EEROLA, H.; NEVANLINNA, H.; SYRJÄKOSKI, K.; KALLIONIEMI, O.P.; THOMPSON, D.; EVANS, C.; PETO, J.; LALLOO, F.; EVANS, D.G.; EASTON, D.F. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected of family history: a combined analysis of 22 studies. **Am J Hum Genet**, v. 72, n. 5, p. 1117-30, May 2003.

BALDUCCI, S.; ZANUSO, S.; NICOLUCCI, A.; FERNANDO, F.; CAVALLO, S.; CARDELLI, P.; FALLUCCA, S.; ALESSI, E.; LETIZIA, C.; JIMENEZ, A.; FALLUCCA, F.; PUGLIESE, G. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 20, n. 8, p. 608-17, Oct 2010.

BANE, A.L.; BECK, J.C.; BLEIWEISS, I.; BUYS, S.S.; CATALANO, E.; DALY, M.B.; GILES, G.; GODWIN, A.K.; HIBSHOOSH, H.; HOPPER, J.L.; JOHN, E.M.; LAYFIELD, L.; LONGACRE, T.; MIRON, A.; SENIE, R.; SOUTHEY, M.C.; WEST, D.W.; WHITTEMORE, A.S.; WU, H.; ANDRULIS, I.L.; O'MALLEY, F.P. BRCA2 mutation-associated breast cancers exhibit a distinguishing phenotype based

on morphology and molecular profiles from tissue microarrays. **Am J Surg Pathol**, v. 31, n. 1, p. 121-8, Jan 2007.

BERNSTEIN, L. Exercise and breast cancer prevention. **Curr Oncol Rep**, v. 11, n. 6, p. 490-6, Nov 2009.

BERTONE-JOHNSON, E.R.; TWOROGGER, S.S.; HANKINSON, S.E. Recreational physical activity and steroid hormone levels in postmenopausal women. **Am J Epidemiol**, v. 170, n. 9, p. 1095-104, Nov 2009.

BONITA, R.; BEAGLJEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Epidemiologia Básica**. 2. ed. São Paulo, Santos: Santos, 2010. p. 44-46.

BONN, D. What prospects for hormonal contraceptives for men? **Lancet**, v. 347, n. 8997, p. 316, Feb 1996.

BONSER, A.M.; GARCIA-WEBB, P. C-peptide measurement: methods and clinical utility. **Crit Rev Clin Lab Sci**, v. 19, n. 4, p. 297-352, 1984.

BRIZIO, M.L.; HALLAL, P.C.; LEE, I.M.; DOMINGUES, M.R. Physical activity and lung cancer: a case-control study in Brazil. **J Phys Act Health**, v. 13, n. 3, p. 257-61, Mar 2016.

CAMPBELL, K.L.; FOSTER-SCHUBERT, K.E.; ALFANO, C.M.; WANG, C.C.; WANG, C.Y.; DUGGAN, C.R.; MASON, C.; IMAYAMA, I.; KONG, A.; XIAO, L.; BAIN, C.E.; BLACKBURN, G.L.; STANCZYK, F.Z.; MCTIERNAN, A. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. **J Clin Oncol**, v. 30, n. 19, p. 2314-26, Jul 2012.

CAMPBELL, P.T.; WENER, M.H.; SORENSEN, B.; WOOD, B.; CHEN-LEVY, Z.; POTTER, J.D.; MCTIERNAN, A.; ULRICH, C.M. Effect of exercise on in vitro

immune function: a 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women. **J Appl Physiol**, v. 104, n. 6, p. 1648-55, Jun 2008.

CARVALHO, M.H.C.; COLAÇO, A.L.; FORTES, Z.B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, 2006.

CIBULA, D.; GOMPEL, A.; MUECK, A.O.; LA VECCHIA, C.; HANNAFORD, P.C.; SKOUBY, S.O.; ZIKAN, M.; DUSEK, L. Hormonal contraception and risk of cancer. **Hum Reprod Update**, v. 16, n. 6, p. 631-50, Nov-Dec 2010.

CIRILLO, D.; RACHIGLIO, A.M.; LA MONTAGNA, R.; GIORDANO, A.; NORMANNO, N. Leptin signaling in breast cancer: an overview. **J Cell Biochem**, v. 105, n. 4, p. 956-64, Nov 2008.

CLEARY, M.P.; GROSSMANN, M.E. Obesity and breast cancer: the estrogen connection. **Endocrinology**, v. 150, n. 6, p. 2537-42, Jun 2009.

COLDITZ, G.A.; ROSNER, B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. **Am J Epidemiol**, v. 152, n. 10, p. 950-64, Nov 2000.

COLDITZ, G.A.; ROSNER, B.A.; CHEN, W.Y.; HOLMES, M.D.; HANKINSON, S.E. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. **J Natl Cancer Inst**, v. 96, n. 3, p. 218-28, Feb 2004.

COUSSENS, L.M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 860-7, Dec 2002.

COYLE, Y.M. Physical activity as a negative modulator of estrogen-induced breast cancer. **Cancer Causes Control**, v. 19, n. 10, p. 1021-9, Dec 2008.

CUZICK, J.; FORBES, J.F.; SESTAK, I.; CAWTHORN, S.; HAMED, H.; HOLLI, K.; HOWELL, A. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer – 96-

month follow-up of the randomized IBIS-I trial. **J Natl Cancer Inst**, v. 99, n. 4, p. 272-82, Feb 2007.

DEGNIM, A.C.; VISSCHER, D.W.; BERMAN, H.K.; FROST, M.H.; SELLERS, T.A.; VIERKANT, R.A.; MALONEY, S.D.; PANKRATZ, V.S.; DE GROEN, P.C.; LINGLE, W.L.; GHOSH, K.; PENHEITER, L.; TLSTY, T.; MELTON, L.J.; REYNOLDS, C.A.; HARTMANN, L.C. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. **J Clin Oncol**, v. 25, n. 19, p. 2671-7, Jul 2007.

DELIGEOROGLOU, E.; MICHAILIDIS, E.; CREATSAS, G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. **Ann N Y Acad Sci**, v. 997, p. 199-208, Nov 2003.

ELIASSEN, A.H.; MISSMER, S.A.; TWOROGER, S.S.; SPIEGELMAN, D.; BARBIERI, R.L.; DOWSETT, M.; HANKINSON, S.E. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. **J Natl Cancer Inst**, v. 98, n. 19, p. 1406-15, Oct 2006.

ERNSTER, V.L.; BARCLAY, J.; KERLIKOWSKA, K.; GRADY, D.; HENDERSON, C. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. **JAMA**, v. 275, n. 12, p. 913-8, Mar 1996.

FARHAT, G.N.; CUMMINGS, S.R.; CHLEBOWSKI, R.T.; PARIMI, N.; CAULEY, J.A.; ROHAN, T.E.; HUANG, A.J.; VITOLINS, M.; HUBBELL, F.A.; MANSON, J.E.; COCHRANE, B.B.; LANE, D.S.; LEE, J.S. Sex hormone levels and risk of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 103, n. 7, p. 562-70, Apr 2011.

FISHER, B.; COSTANTINO, J.P.; WICKERHAM, D.L.; CECCHINI, R.S.; CRONIN, W.M.; ROBIDOUX, A.; BEVERS, T.B.; KAVANAH, M.T.; ATKINS, J.N.; MARGOLESE, R.G.; RUNOWICZ, C.D.; JAMES, J.M.; FORD,

L.G.; WOLMARK, N. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. **J**

**Natl Cancer Inst**, v. 97, n. 22, p.1652-62, Nov 2005.

FLETCHER, O.; GIBSON, L.; JOHNSON, N.; ALTMANN, D.R.; HOLLY, J.M.; ASHWORTH, A.; PETO, J.; SILVA IDOS, S. Polymorphisms and circulating levels in the insulin-like growth factor system and risk of breast cancer: a systematic review. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14, n. 1, p. 2-19, Jan 2005.

FLORINDO AA, HALLAL PC. Epidemiologia da Atividade Física. In: FLORINDO, A.A. **Atividade física e doenças crônicas**. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 170-174.

FRANK, L.L.; SORENSEN, B.E.; YASUI, Y.; TWOROGGER, S.S.; SCHWARTZ, R.S.; ULRICH, C.M.; IRWIN, M.L.; RUDOLPH, R.E.; RAJAN, K.B.; STANCZYK, F.; BOWEN, D.; WEIGLE, D.S.; POTTER, J.D.; MCTIERNAN, A. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. **Obes Res**, v. 13, n. 3, p. 615-25, Mar 2005.

FRIEDENREICH, C.; COOK, L.S.; MAGLIOCCO, A.M.; DUGGAN, M.A.; COURNEYA, K.S. Case–control study of lifetime total physical activity and endometrial cancer risk. **Cancer Causes Control**, v. 21, n. 7, p. 1105–1116, Jul 2010.

FRIEDENREICH, C.; COURNEYA, K.S.; BRYANT, H.E. Relation between intensity of physical activity and breast cancer risk reduction. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 9, p. 1538-45, Sep 2001.

FRIEDENREICH, C.; COURNEYA, K.S.; BRYANT, H.E. The lifetime total physical activity questionnaire: development and reliability. **Med Sci Sports Exerc**, v. 30, n. 2, p. 266-274, Feb 1998.

FRIEDENREICH, C.M.; CUST, A.E. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. **Br J Sports Med**, v. 42, n. 8, p. 636–647, Aug 2008.

FRIEDENREICH, C.; MCGREGOR, S.E.; COURNEYA, K.S.; ANGYALFI, S.J.; ELLIOT, F.G. Case-control study of lifetime total physical activity and prostate cancer risk. **Am J Epidemiol**, v. 159, n. 8, p. 740-9, Apr 2004.

FRIEDENREICH, C.M.; WOOLCOTT, C.G.; MCTIERNAN, A.; BALLARD-BARBASH, R.; BRANT, R.F.; STANCZYK, F.Z.; TERRY, T.; BOYD, N.F.; YAFFE, M.J.; IRWIN, M.L.; JONES, C.A.; YASUI, Y.; CAMPBELL, K.L.; MCNEELY, M.L.; KARVINEN, K.H.; WANG, Q.; COURNEYA, K.S. Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. **J Clin Oncol**, v. 28, n. 9, p. 1458-66, Mar 2010.

GARBE, E.; LEVESQUE, L.; SUISSA, S. Variability of breast cancer risk in observational studies of hormone replacement therapy: a meta-regression analysis. **Maturitas**, v. 47, n. 3, p. 175–183, Mar 2004.

GONÇALVES, A.K.; FLORÊNCIO, G.L.D.; SILVA, M.J.M.A; COBUCCI, R.N.; GIANNOPOULOU, I.; PLOUTZ-SNYDER, L.L.; CARHART, R.; WEINSTOCK, R.S.; FERNHALL, B.; GOULOPOULOU, S.; KANALEY, J.A. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. **J Clin Endocrin Metab**, v. 90, n. 3, p.1511-8. Dec 2005.

GIRALDO, P.C; COTE, N.M. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. **J Phys Act Health**, v.11, n.2, p. 455-54. Feb 2014.

GORDIS L. **Epidemiology**. 5. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014. p. 189-199.



HALLAL, P.C.; ANDERSEN, L.B.; BULL, F.C.; GUTHOLD, R.; HASKELL, W.; EKELUND, U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. **Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 247-57, Jul 2012.

HANKINSON, S.E.; ELIASSEN, A.H. Circulating sex steroids and breast cancer risk in premenopausal women. **Horm Cancer**, v. 1, n. 1, p. 2-10, Feb 2010.

HASLAM, D.W.; JAMES, W.P. Obesity. **Lancet**, v. 366, n. 9492, p. 1197-209, Oct 2005.

HODGSON, S.V.; MORRISON, P.J.; IRVING, M. Breast cancer genetics: unsolved questions and open perspectives in expanding clinical practice. **Am J Med Genet C Semin Med Genet**, v.129, n. 1, p. 56-64, Aug 2004.

HOLMES, M.D.; LIU, S.; HANKINSON, S.E.; COLDITZ, G.A.; HUNTER, D.J.; WILLETT, W.C. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer study. **Am J Epidemiol**, v. 159, p. 732–739, Apr 2004.

HOLMES, M.D.; WILLETT, W.C. Does diet affect breast cancer risk? **Breast Cancer Res**, v. 6, n. 4, p. 170-8, Jun 2004.

JERNSTRÖM, H.; LUBINSKI, J.; LYNCH, H.T.; GHADIRIAN, P.; NEUHAUSEN, S.; ISAACS, C.; WEBER, B.L.; HORSMAN, D.; ROSEN, B.; FOULKES, W.D.; FRIEDMAN, E.; GERSHONI-BARUCH, R.; AINSWORTH, P.; DALY, M.; GARBER, J.; OLSSON, H.; SUN, P.; NAROD, S.A. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **J Natl Cancer Inst**, v. 96, n.14, p. 1094-8, Jul 2004.

JOHN, E.M.; MIRON, A.; GONG, G.; PHIPPS, A.I.; FELBERG, A.; LI, F.P.; WEST, D.W.; WHITTEMORE, A.S. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. **JAMA**, v. 298, n. 24, p. 2869-76, Dec 2007.

JONES, A.; PAXTON, R.J. Neighborhood disadvantage, physical activity barriers, and physical activity among African American breast cancer survivors. **Prev Med Rep**, v. 2, p. 622-627, Jul 2015.

KAAKS, R. Nutrition, hormones, and breast cancer: is insulin the missing link? **Cancer Causes & Control**, v. 7, n. 6, p. 605-25, Nov 1996.

KAAKS, R. Nutrition, insulin, IGF-1 metabolism and cancer risk: a summary of epidemiological evidence. **Novartis Found Symp**, v. 262, p. 247-60, 2004.

KAMINSKA, M.; CISZEWSKI, T.; ŁOPACKA-SZATAN, K.; MIOTŁA, P.;

STAROSŁAWSKA, E. Breast cancer risk factors. **Prz Menopauzalny**, v.14, n. 3, p. 196-202, 2015.

KELSEY, J.L.; BERNSTEIN, L. Epidemiology and prevention of breast cancer. **Annu Rev Public Health**, v. 17, p. 47-67, 1996.

KENDALL, A.; FOLKERD, E.J.; DOWSETT, M. Influences on circulating estrogens in postmenopausal women: relationship with breast cancer. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v. 103, n. 2, p. 99-109, Feb 2007.

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**, v. 94, n. 8, p. 606-16, Apr 2002.

KLEIN, S.; SHEARD, N.F.; PI-SUNYER, X.; DALY, A.; WYLIE-ROSETT, J.; KULKARNI, K.; CLARK, N.G. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. **Diabetes Care**, v. 27, n. 8, p. 2067-73, Aug 2004.

KNÜPFER, H.; PREISS, R. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). **Breast Cancer Res Treat**, v. 102, n. 2, p. 129-35, Apr 2007.

KOHL, H.W.; CRAIG, C.L.; LAMBERT, E.V.; INOUE, S.; ALKANDARI, J.R.; LEETONGIN, G.; KAHLMEIER, S. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. **Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 294-305, Jul 2012.

KOSSMAN, D.A.; WILLIAMS, N.I.; DOMCHEK, S.M.; KURZER, M.S.; STOPFER, J.E.; SCHMITZ, K.H. Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. **J Appl Physiol**, v. 111, n. 6, p. 1687-93, Dec 2011.

KRUK, J. Association between vegetable, fruit and carbohydrate intake and breast cancer risk in relation to physical activity. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 15, n. 11, p. 4429-36, 2014.

KWONG, A.; NG, E.K.; WONG, C.L.; LAW, F.B.; AU, T.; WONG, H.N.; KURIAN, A.W.; WEST, D.W.; FORD, J.M.; MA, E.S. Identification of BRCA1/2 founder mutations in Southern Chinese breast cancer patients using gene sequencing and high resolution DNA melting analysis. **PLoS One**, v. 7, n. 9, e43994, Sep 2012.

LAKHANI, S.R.; REIS-FILHO, J.S.; FULFORD, L.; PENAULT-LLORCA, F.; VAN DER VIJVER, M.; PARRY, S.; BISHOP, T.; BENITEZ, J.; RIVAS, C.; BIGNON, Y.J.; CHANG-CLAUDE, J.; HAMANN, U.; CORNELISSE, C.J.; DEVILEE, P.; BECKMANN, M.W.; NESTLE-KRÄMLING, C.; DALY, P.A.; HAITES, N.; VARLEY, J.; LALLOO, F.; EVANS, G.; MAUGARD, C.; MEIJERS-HEIJBOER, H.; KLIJN, J.G.; OLAH, E.; GUSTERSON, B.A.; PILOTTI, S.; RADICE, P.; SCHERNECK, S.; SOBOL, H.; JACQUEMIER, J.; WAGNER, T.; PETO, J.; STRATTON, M.R.; MCGUFFOG, L.; EASTON, D.F.

Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. **Clin Cancer Res**, v. 11, n. 14, p. 5175-80, Jul 2005.

LARSSON, S.C.; MANTZOROS, C.S.; WOLK, A. Diabetes Mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. **Int J Cancer**, v. 121, n. 4, p. 856-62, Aug 2007.

LEANDRO, C.; NASCIMENTO, E.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; DUARTE, J.A.; DE-CASTRO, C.M.M.B. Exercício físico e sistema imunológico: mecanismos e integrações. **RPCD**, v. 2, n. 5, p. 80-90, 2002.

LEE, C.G.; CARR, M.C.; MURDOCH, S.J.; MITCHELL, E.; WOODS, N.F.; WENER, M.H.; CHANDLER, W.L.; BOYKO, E.J.; BRUNZELL, J.D. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. **J Clin Endocrinol Meta**, v. 94, n. 4, p. 1104-10, Apr 2009.

LEE, I.M.; SHIROMA, E.J.; LOBELO, F.; PUSKA, P.; BLAIR, S.N.; ATZMAZYK, P. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, v. 380, n. 9838, p.219-29, Jul 2012.

LEE, Y.H.; PRATLEY, R.E. The involving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. **Curr Diab Rep**, v. 5, n. 1, p. 70-5, Feb 2005.

LI, C.I.; ANDERSON, B.O.; DALING, J.R.; MOE, R.E. Changing incidence of lobular carcinoma in situ of the breast. **Breast Cancer Res Treat**, v. 75, n. 3, p. 259-68, Oct 2002.

LI, L.; YIN, X.; YU, D.; LI, H. Impact of physical activity on glycemic control and insulin resistance: a study of community-dwelling diabetic patients in eastern China. **Intern Med**, v. 55, n. 9, p. 1055-60, May 2016.

LOUCKS, A.B. Energy availability, not body fatness, regulates reproductive function in women. **Exerc Sport Sci Rev**, v. 31, n.3, p. 144-8, Jul 2003.

MA, H.; BERNSTEIN, L.; PIKE, M.C.; URSIN, G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. **Breast Cancer Res**, v. 8, n. 4, R43, Jun 2006.

MICHELS, K.B.; MOHLLAJEE, A.P.; ROSET-BAHMANYAR, E.; BEEHLER, G.P.; MOYSICH, K.B. Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies. **Cancer**, v.15, n.109 (12 Suppl), p. 2712-49, Jun 2007.

MCTIERNAN, A.; TWOROGGER, S.S.; RAJAN, K.B.; YASUI, Y.; SORENSON, B.; ULRICH, C.M.; CHUBAK, J.; STANCZYK, F.Z.; BOWEN, D.; IRWIN, M.L.; RUDOLPH, R.E.; POTTER, J.D.; SCHWARTZ, R.S. Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 13, n. 7, p. 1099-105, Jul 2004a.

MCTIERNAN, A.; TWOROGGER, S.S.; ULRICH, C.M.; YASUI, Y.; IRWIN, M.L.; RAJAN, K.B.; SORENSEN, B.; RUDOLPH, R.E.; BOWEN, D.; STANCZYK, F.Z.; POTTER, J.D.; SCHWARTZ, R.S. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. **Cancer Res**, v. 64, n. 8, p. 2923-8, Apr 2004b.

MCTIERNAN, A.; ULRICH, C.M.; YANCEY, D.; SLATE, S.; NAKAMURA, H.; OESTREICHER, N.; BOWEN, D.; YASUI, Y.; POTTER, J.; SCHWARTZ, R. The physical activity for total health (PATH) study: rationale and design. **Med Sci Sports Exerc**, v. 31, n. 9, p. 1307-12, Sep 1999.

MONNINKHOF, E.M.; VELTHUIS, M.J.; PEETERS, P.H.; TWISK, J.W.; SCHUIT, A.J. Effect of exercise on postmenopausal sex hormone levels and role of body fat: a randomized controlled trial. **J Clin Oncol**, v. 27, n. 27, p. 4492-9, Sep 2009.

NEILSON, H.K.; FRIEDENREICH, C.M.; BROCKTON, N.T.; MILLIKAN, R.C. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 18, n.1, p. 11-27, Jan 2009.

PAGE, D.L.; SCHUYLER, P.A.; DUPONT, W.D.; JENSEN, R.A.; PLUMMER, W.D.JR.; SIMPSON, J.F. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 361, n. 9352, p. 125-9, Jan 2003.

PARK, B.; PARK, S.; SHIN, H.R.; SHIN, A.; YEO, Y.; CHOI, J.Y.; JUNG, K.W.; KIM, B.G.; KIM, Y.M.; NOH, D.Y.; AHN, S.H.; KIM, J.W.; KANG, S.; KIM, J.H.; KIM, T.J.; KANG, D.; YOO, K.Y.; PARK, S.K. Population attributable risks of modifiable reproductive factors for breast and ovarian cancers in Korea. **BMC Cancer**, v.16, n. 5, Jan 2016.

PARSA, Y.; MIRMALEK, S.A.; KANI, F.E.; AIDUN, A.; SALIMI-TABATABAEE, S.A.; YADOLLAH-DAMAVANDI, S.; JANGHOLI, E.; PARSA, T.; SHAHVERDI, E. A review of the clinical implications of breast cancer biology. **Electron Physician**, v. 8, n. 5, p. 2416-24, May 2016.

PÉREZ-SOLIS, M.A.; MAYA-NUÑEZ, G.; CASAS-GONZÁLEZ, P.; OLIVARES, A.; AGUILAR-ROJAS, A. Effects of the lifestyle habits in breast cancer transcriptional regulation. **Cancer Cell Int**, v. 13, n. 16, p. 7, Feb 2016.

PIKE, M.C.; PEARCE, C.L.; PETERS, R.; COZEN, W.; WAN, P.; WU, A.H. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population- based case-control study. **Fertil Steril**, v. 82, n. 1, p.186-95, Jul 2004.

PISANI, P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. **Arch Physiol Biochem**, v. 114, n. 1, p. 63-70, Feb 2008.

PRADO, M.A.S.; MAMEDE, M.V.; ALMEIDA, A.M.; CLAPIS, M.J. A prática de atividade física em mulheres submetidas à cirurgia por câncer de mama: percepção de barreiras e benefícios. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 494-502, Maio-junho 2004.

REEVES, G.K.; BERAL, V.; GREEN, J.; GATHANI, T.; BULL, D. Hormonal therapy for menopause and breast cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysys. **Lancet Oncol**, v. 7, n. 11, p. 910-8, Nov 2006.

RODRÍGUEZ, AO, LLACUACHAQUI, M, PARDO, GG, ROYER, R, LARSON, G, WEITZEL, JN, NAROD, SA. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. **Gynecol Oncol**, v. 124, n. 2, p. 236-43, Feb 2012.

RUNDLE, A. Molecular epidemiology of physical activity and cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14, n. 1, p. 227-36, Jan 2005.

SANGRAJRANG, S.; CHAIWERAWATTANA, A.; PLOYSAWANG, P.; NOOKLANG, K.; JAMSRI, P.; SOMHARNWONG, S. Obesity, diet and physical inactivity and risk of breast cancer in Thai women. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 14, n. 11, p. 7023-7, 2013.

SAXE, G.A.; ROCK, C.L.; WICHA, M.S.; SCHOTTENFELD, D. Diet and risk for breast cancer recurrence and survival. **Breast Cancer Res Treat**, v. 53, n. 3, p. 241-53, Feb 1999.

SCHAIRER, C.; BYRNE, C.; KEYL, P.M.; BRINTON, L.A.; STURGEON, S.R.; HOOVER, R.N. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). **Cancer Causes & Control**, v. 5, n. 6, p. 491-500, Nov 1994.

SCHMITZ, K.H.; LIN, H.; SAMMEL, M.D.; GRACIA, C.R.; NELSON, D.B.; KAPOOR, S.; DEBLASIS, T.L.; FREEMAN, E.W. Association of physical activity with reproductive hormones: the Penn Ovarian Aging Study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 16, n. 10, p. 2042-7, Oct 2007.

SCHMITZ, K.H.; WARREN, M.; RUNDLE, A.G.; WILLIAMS, N.I.; GROSS, M.D.; KURZER, M.S. Exercise effect on oxidative stress is independent of change in estrogen metabolism. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 17, n. 1, p. 220-3, Jan 2008.

SPEROFF, L. The million women study and breast cancer. **Maturitas**, v. 46, n. 1, p. 1-6, Aug 2003.

TANG, Y.; WANG, Y.; KIANI, M.F.; WANG, B. Classification, treatment strategy and associated drug resistance in breast cancer. **Clin Breast Cancer**, pii: S1526-8209, n. 16, p. 30108-2, May 2016.

THOMPSON, H.J.; JIANG, W.; ZHU, Z. Candidate mechanisms accounting for effects of physical activity on breast carcinogenesis. **IUBMB Life**, v. 61, n. 9, p. 895-901, Sep 2009.

TWOROGGER, S.S.; MISSMER, S.A.; ELIASSEN, A.H.; BARBIERI, R.L.; DOWSETT, M.; HANKINSON, S.E. Physical activity and inactivity in relation to sex hormone, prolactin, and insulin-like growth factor concentrations in premenopausal women –



exercise and premenopausal hormones. **Cancer Causes Control**, v. 18, n. 7, p. 743-52, Sep 2007.

VAN GEMERT, W.A.; SCHUIT, A.J.; VAN DER PALEN, J.; MAY, A.M.; IESTRA, J.A.; WITTINK, H.; PEETERS, P.H.; MONNINKHOF, E.M. Effect of weight loss, with or without exercise, on body composition and sex hormones in postmenopausal women: the SHAPE-2 trial. **Breast Cancer Res**, v. 17, n. 120, Sep 2015.

VAN GILS, C.H.; PEETERS, P.H.; SCHOENMAKERS, M.C.; NIJMEIJER, R.M.; ONLAND-MORET, N.C.; VAN DER SCHOUW, Y.T.; MONNINKHOF, E.M. Physical activity and endogenous sex hormone levels in postmenopausal women: a cross-sectional study in the Prospect-EPIC Cohort. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 18, n. 2, p. 377-83, Feb 2009.

VIEIRA, D.S.C.; DUFLOTH, F.C.L.; SCHMITT, F.C.L.; ZEFERINO, L.C. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 30, n. 1, p.42-7, Oct 2008.

VISVANATHAN, K.; HURLEY, P.; BANTUG, E.; BROWN, P.; COL, N.F.; CUZICK, J.; DAVIDSON, N.E.; DECENSI, A.; FABIAN, C.; FORD, L.; GARBER, J.; KATAPODI, M.; KRAMER, B.; MORROW, M.; PARKER, B.; RUNOWICZ, C.; VOGEL, V.G.; WADE, J.L.; LIPPMAN, S.M. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 23, p. 2942-62, Aug 2013.

VOGEL, V.G.; COSTANTINO, J.P.; WICKERHAM, D.L.; CRONIN, W.M.; CECCHINI, R.S.; ATKINS, J.N.; BEVERS, T.B.; FEHRENBACHER, L.; PAJONER, J.R.; WADE, J.L.; ROBIDOUX, A.; MARGOLESE, R.G.; JAMES, J.; LIPPMAN, S.M.; RUNOWICZ, C.D.; GANZ, P.A.; REIS, S.E.; MCCASKILL-STEVENS, W.; FORD, L.G.; JORDAN,

V.C.; WOLMARK, N. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. **JAMA**, v. 295, n. 23, p. 2727-41, Jun 2006.

VONA-DAVIS, L.; HOWARD-MCNATT, M.; ROSE, D.P. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. **Obes Rev**, v. 8, n. 5, p. 395-408, Sep 2007.

WALSH, T.; CASADEI, S.; COATS, K.H.; SWISHER E STRAY, S.M.; HIGGINS, J.; ROACH, K.C.; MANDELL, J.; LEE, M.K.;CIERNIKOVA, S.; FORETOVA, L.; SOUCEK, P.; KING, M.C. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. **JAMA**, v. 295, n. 12, p.1379-88, Mar 2006.

WANG, Y.; LAM, K.S.; XU, A. Adiponectin as negative regulator in obesity-related mammary carcinogenesis. **Cell Res**, v. 17, n. 4, p. 280-2, Apr 2007.

WEATHERS, B.; BARG, F.K.; COLLIER, A.; HALBERT, C.H. Perceptions of changes in weight among African American breast cancer survivors. **Psychoncology**, v. 15, n. 2, p. 174-9, Feb 2006.

World Cancer Research Fund and the American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A Global perspective. **American Institute for Cancer Research**, Washington, DC, 2007.

WU, Y.; ZHANG, D.; KANG, S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. **Breast Cancer Res Treat**, v. 137, n. 3, p. 869-82, Feb 2013.

YOU, T.; BERMAN, D.M.; RYAN, A.S.; NICKLAS, B.J. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 4, p. 1739-46. Apr 2004.

YU, H.; ROHAN, T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. **J Natl Cancer Inst**, v. 92, n. 18, p. 1472-89, Sep 2000.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
ESCOLA SUPERIOR DE EDUCAÇÃO FÍSICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**



**RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO**

**ATIVIDADE FÍSICA E CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE  
NO SUL DO BRASIL**

**MARIA LAURA DUTRA RESEM BRIZIO**

**Orientador: Prof. Dr. Marlos Rodrigues Domingues**

**Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Stephanie Santana Pinto**

**Pelotas, 2018.**

## **1 INTRODUÇÃO**

Foi realizada dentro da linha de pesquisa Epidemiologia da Atividade Física, pertencente à área de concentração Biodinâmica do Movimento Humano do curso de Doutorado da Escola Superior de Educação Física – UFPel, um trabalho de pesquisa sobre atividade física e câncer de mama entre os meses de novembro de 2016 a junho de 2017.

Essa pesquisa determinou o nível de atividade física de indivíduos com câncer de mama (casos) e sem câncer de mama (controles) em todos os seus domínios (ocupacional, lazer, doméstica e deslocamento), a fim de verificar se a atividade física realizada durante toda a vida pode ser considerada como um fator de proteção ao câncer de mama. A pesquisa foi realizada na cidade de Pelotas situada no Estado do Rio Grande do Sul.

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi um questionário contendo questões sobre:

- Características sociodemográficas (idade, cor da pele, escolaridade e índice de bens);
- Variáveis antropométricas (altura, massa corporal, circunferência da cintura e do quadril);
- Situação conjugal;
- Características reprodutivas (idade da menarca, idade da menopausa, número de filhos, idade da primeira gestação, amamentação);
- Uso de pílula anticoncepcional e de terapia de reposição hormonal;
- Características comportamentais (dieta, consumo de álcool, tabagismo e atividade física);
- Histórico familiar de câncer de mama;
- Barreiras para a prática de atividade física.

### **1.1 METAS**

Este estudo é pioneiro no sul do Brasil a determinar a associação entre a atividade física e o câncer de mama. Desta forma, novos conhecimentos surgirão a partir dele.

Os dados desta investigação poderão servir de base para futuras ações de saúde junto à população com foco principalmente no incentivo à prática de atividade

física, através de intervenções, informações através da mídia ou outros meios de informação.

## 2 CONFEÇÃO DO QUESTIONÁRIO

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi um questionário contendo questões sobre características sociodemográficas, variáveis antropométricas, situação conjugal, características comportamentais, características reprodutivas, uso de pílula anticoncepcional e terapia de reposição hormonal, histórico familiar de câncer de mama e barreiras para a prática de atividade física.

O questionário foi composto pelos seguintes blocos:

1) Bloco identificação: nome completo da entrevistada, endereço residencial, data de nascimento e idade;

2) Bloco características sociodemográficas: cor da pele, escolaridade e índice de bens;

3) Bloco características reprodutivas: número de filhos e amamentação;

4) Bloco características menstruais: idade da menarca, idade da menopausa, uso de pílula anticoncepcional e terapia de reposição hormonal;

5) Bloco características antropométricas: massa corporal, altura, circunferência do quadril e da cintura;

6) Bloco tabagismo: fumante, ex-fumante, nunca fumou, anos de fumo e número de cigarros fumados por dia (para fumantes e ex-fumantes);

7) Bloco consumo de álcool: tem, já teve ou nunca teve o hábito, anos de consumo e quantidade (para àqueles que tem o hábito ou já tiveram);

8) Bloco Atividade Física: O instrumento utilizado para mensurar a prática de AF foi o “*The lifetime total physical activity questionnaire*”, sendo esta mensurada nos domínios lazer, ocupacional, deslocamento, doméstico e total (somando todos os domínios), permitindo um escore de AF durante toda a vida.

Parte 1: Atividade de lazer;

Parte 2: Atividades domésticas;

Parte 3: Atividades ocupacionais e de deslocamento.

9) Bloco barreiras para a prática de atividade física;

10) Bloco dados do câncer: histórico familiar de câncer de mama;

11) Bloco dieta: consumo alimentar atual e durante a vida.

As questões do questionário foram pré-testadas em um estudo piloto que será descrito posteriormente.

### **3 ESCOLHA DA AMOSTRA**

O estudo foi realizado utilizando delineamento do tipo caso–controle. A população-alvo foi composta por mulheres acometidas pelo câncer de mama e mulheres sem a doença. A amostra foi recrutada de quatro centros de saúde de iniciativa privada e pública da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul.

A partir de cálculos de tamanho de amostra para o trabalho, levando em conta as características da população e a distribuição da doença, foram recrutados 230 casos e 231 controles.

Os parâmetros utilizados para o cálculo amostral foram os seguintes:

Nível de confiança: 95%

Poder estatístico: 80%

Razão não doente / doente: 1:1

Exposição nos doentes: 20%

Exposição nos não-doentes: 40%

Razão de Odds: 0,8 (proteção da AF)

### **4 IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO**

Após a aprovação do Comitê de Ética da ESEF-UFPel, os centros de oncologia da cidade de Pelotas foram contatados pela coordenadora deste estudo. A partir desse primeiro contato via telefone, foi marcada uma reunião com os coordenadores, farmacêuticos ou médicos responsáveis pelos centros de saúde.

O projeto de pesquisa foi entregue aos responsáveis pelos centros de oncologia para que as instituições pudessem se informar e verificar principalmente o objetivo do estudo, para que o mesmo pudesse ser aprovado. A partir disso, o estudo pôde ser realizado no Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Pelotas (CERON), Hospital Escola – Fundação de Apoio Universitário em Pelotas (FAU), Clínica de Cancerologia de Pelotas (Clinicanp) e na Unimed – Serviço de

Oncologia. O quadro abaixo mostra o número de casos recrutados em cada clínica (Quadro I).

<b>AMOSTRA</b>	<b>HOSPITAL ESCOLA</b>	<b>CERON</b>	<b>CLINICANP</b>	<b>UNIMED</b>
Casos	60	156	2	12

## **5 ESTUDO PILOTO E ENTREVISTADORAS**

O treinamento das entrevistadoras teve duração de 20 horas de explicações teóricas e práticas, incluindo aplicações do questionário entre as próprias candidatas e para indivíduos da comunidade (estudo piloto). Ao todo, cinco entrevistadoras auxiliaram na coleta de dados, sendo duas bolsistas de iniciação científica e três voluntárias. As entrevistadoras eram acadêmicas de graduação dos cursos de Nutrição e Educação Física da UFPel. Ao longo da coleta de dados, foram realizadas reuniões quinzenais com as entrevistadoras para recebimento de material e esclarecimento de dúvidas.

O estudo piloto foi realizado como elemento final do processo de treinamento e foi realizado com o objetivo de testar o instrumento. Participaram do estudo piloto dez mulheres sem diagnóstico de câncer de mama. As entrevistas foram realizadas nas dependências da Escola Superior de Educação Física da UFPel e foram face a face. Foi utilizada uma amostra por conveniência. A faixa etária das entrevistadas foi de 40 anos ou mais e as mesmas apresentavam condições socioeconômicas e escolaridade diversas. Nenhum problema foi detectado na interpretação das questões pelas participantes.

## **6 CONTROLE DE QUALIDADE**

Todos os questionários entregues foram revisados detalhadamente pela coordenadora do estudo. Posteriormente, 20% da amostra foi sorteada, sendo 10% sorteado entre os casos e 10% entre os controles para confirmar por telefone se a entrevista foi realizada e coletar informações sobre algumas questões chaves do questionário, para avaliar a consistência. As questões escolhidas foram: idade da



entrevistada, número de filhos, escolaridade, idade da menarca, hábito de fumar e consumo de bebidas alcoólicas.

## **7 COLETA DE DADOS**

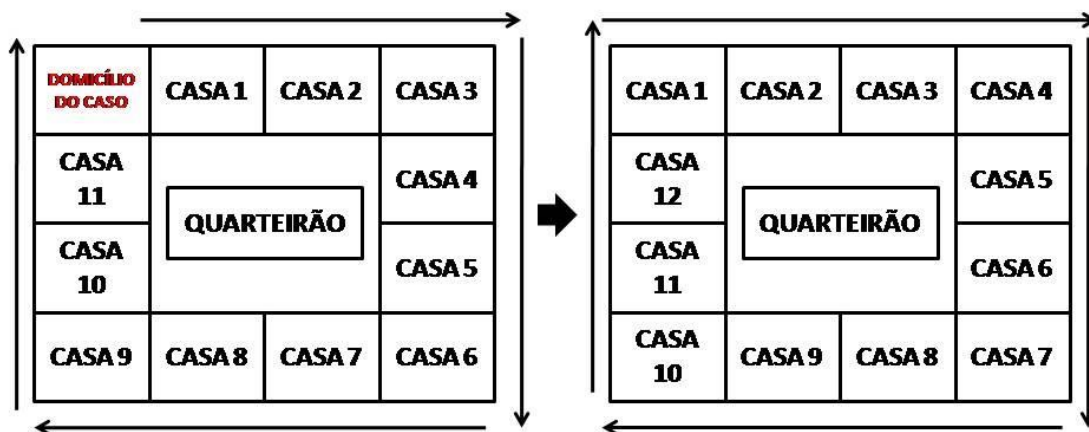
A aplicação dos questionários foi realizada por uma equipe de entrevistadoras. A coleta de dados ocorreu no período de novembro de 2016 a junho de 2017.

Após a aprovação da realização do estudo nas instituições, foram marcadas as entrevistas com os casos através dos prontuários fornecidos pelas clínicas. A entrevista foi marcada no local que ficasse mais acessível para as entrevistadas, por essa razão, as entrevistas foram realizadas na residência, em locais públicos e nas clínicas de oncologia. Para facilitar o acesso à rua e ao bairro das entrevistadas foi utilizado o programa Google Maps [disponível em: [www.maps.google.com](http://www.maps.google.com)].

Cada caso teve um controle populacional (mulheres sem câncer de mama) que foi encontrado a partir do endereço do caso. Casos e controles foram pareados por idade ( $\pm 5$  anos).

### **7.1 LOGÍSTICA DE RECRUTAMENTO DOS CONTROLES**

No fim da entrevista com o caso, a entrevistadora deveria encontrar o controle. A logística adotada foi a seguinte: ao sair da residência do caso, a entrevistadora deveria usar como ponto de partida a casa situada à direita do domicílio do caso até encontrar uma mulher que tivesse  $\pm 5$  anos da idade do caso indo de residência em residência. Se a mulher não fosse encontrada ao dar a volta no quarteirão, o quarteirão seguinte à direita seria escolhido partindo da casa situada na esquina e, assim, sucessivamente (Figura 1).



**Figura 1. Logística de recrutamento do controle.**

## 8 DIGITAÇÃO DOS DADOS

A digitação dos questionários foi realizada após o fim da coleta de dados, no período de agosto a dezembro de 2017. Os questionários foram duplamente digitados por uma equipe de quatro bolsistas de iniciação científica da Universidade Federal de Pelotas. Todo o banco de dados foi revisado com a posse dos questionários, com o objetivo de evitar possíveis erros de digitação.

Após a coleta dos dados, os mesmos foram duplamente digitados em um banco criado no Epidata (Software Epidata 3.1), e a análise estatística foi realizada com o pacote estatístico Stata 14.0 for Windows (Stata Corporation).

Após a elaboração do banco de dados e análise de consistência, foi feita a limpeza dos dados que permitiu as análises definitivas.

As análises foram feitas de acordo com o que segue:

- Construção dos escores de atividade física em METs.
- Descrição das variáveis coletadas por medidas de tendência central e prevalências.
- Análises bivariadas entre exposições e o desfecho por regressão logística.
- Análise multivariável (regressão logística) seguindo um modelo hierárquico de análise em vários níveis, que serviu para controlar possíveis fatores de confusão envolvidos na associação entre desfecho e exposições. Cada nível do modelo serviu

para ajustar as variáveis do nível seguinte, de modo a se obter, ao final da análise, o modelo final de regressão com todos os preditores associados ao desfecho.

## 9 PERDAS E RECUSAS

Foram consideradas perdas o falecimento antes da entrevista ou não residir na cidade de Pelotas, e recusas, quando a entrevistada se negava a participar do estudo (quadro 2). Os casos que se recusaram a participar do estudo eram mulheres acima de 60 anos e apresentavam estágio III e IV da doença. Apesar das perdas e recusas, foram incluídas na amostra 230 casos e 231 controles.

	<b>CASOS</b>	<b>CONTROLES</b>
<b>NÚMERO DE PERDAS</b>	29	-
<b>NÚMERO DE RECUSAS</b>	12	390
<b>TOTAL</b>	41	390

## **ARTIGO 1**

O artigo a seguir foi submetido ao Periódico *The Journal of Physical Activity & Health*. As normas para submissão do periódico estão no Anexo III.

## **Barriers to physical activity in women with and without diagnosis of breast cancer**

**Authors:** Maria Laura Resem Brizio<sup>1</sup>, Stephanie Santana Pinto<sup>1</sup> and Marlos Rodrigues Domingues<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Program of Physical Education, Federal University of Pelotas.

### **ABSTRACT**

**Background:** Regular physical activity (PA) is important for the entire population, for healthy patients and survivors of breast cancer alike. Despite the benefits of PA, there are women who do not attain the World Health Organization recommendation. Thus, the objective of the present study was to describe and compare the barriers to PA in women with and without diagnosis of breast cancer belonging to a case-control study carried out in southern Brazil. **Methods:** A cross-sectional study was carried out. Women with primary breast cancer diagnosed up to one year and women without breast cancer participated in the study. Both groups were matched for age ( $\pm 5$  years) and in total, 230 women with breast cancer and 231 women without participated in the study. Women answered a questionnaire containing questions about socio-demographic, anthropometric and behavioral characteristics and barriers to PA. **Results:** The results suggest that women with breast cancer perceive more barriers to PA than those without diagnosis (59.4% *versus* 40.7%). **Conclusion:** PA engagement in women with breast cancer may be influenced by the barriers perceived, as they are more likely to report these barriers compared to women without the disease. Strategies to promote and maintain a lifestyle among women with and without breast cancer should include improving environmental and financial access to PA opportunities as well as raising awareness of their health benefits through public policy.

**Keywords:** Women, physical activity, barriers and epidemiology.

## INTRODUCTION

Regular physical activity (PA) is important for the entire population, for healthy patients and survivors of breast cancer alike. In healthy people, PA is associated with reductions in chronic non-communicable diseases, such as cardiovascular disease, cancer and type 2 diabetes<sup>1</sup>. Among breast cancer survivors, there is an association between PA and lower risks of disease recurrence, cancer mortality, and overall mortality<sup>2</sup>. Thus, encouraging the engagement in regular PA is extremely relevant.

Despite the benefits of PA in healthy people and cancer survivors, many women do not follow the World Health Organization (WHO) recommendation that suggests aerobic exercise at least three times a week for 30 minutes, strength exercises two to three times a week and flexibility exercises, three times a week lasting 50 to 60 minutes<sup>1</sup>. Globally, at least 27% of women do not reach the recommended<sup>1</sup> levels of PA, and the most recent study by the American Cancer Society (ACS SCS - II) found that approximately 63% of American survivors of breast cancer fail to achieve the guidelines<sup>3</sup>.

Several factors may be associated with the low prevalence of PA. Environmental factors related to urbanization, such as fear of violence and crime in outdoor spaces, intense traffic, poor air quality and pollution, lack of parks and sports or recreational facilities. Social factors should also be emphasized such as those that lead women to have greater responsibility in their households, the cost of access to some kinds of PA and lack of information on how to exercise. Moreover, cultural factors that restrict the practice of some sports by women and psychological factors such as lack of motivation, ability, company, discipline, interest, fear, disliking PA and depression may be associated with the low prevalence of PA in women<sup>3</sup>. There are some barriers related to the disease in women who are breast cancer survivors, and the main barriers cited by patients are related to physical factors

such as nausea, pain, fatigue and psychological factors like depression<sup>4</sup>. Understanding the barriers to PA is a crucial step in the development and implementation of effective interventions that promote the practice of PA in healthy women and breast cancer survivors alike. Besides, it is important to verify whether barriers observed by breast cancer survivors are associated exclusively with the disease or if they are similar to those observed in healthy women. The hypothesis of study was that women without breast cancer diagnosis would report less barriers than women with diagnosis. Thus, the objective of the present study was to describe and compare the barriers in women with and without diagnosis of breast cancer.

## **METHODS**

A cross-sectional descriptive study was carried out to verify the barriers to PA in women with and without breast cancer. This study was based on the STROBE reporting guide to improve the quality, reproducibility and understanding of the manuscript<sup>5</sup>. The sample was obtained from a case-control study about PA and breast cancer.

Pre- and post-menopausal women with primary breast cancer diagnosed up to one year and women without breast cancer participated in the study. Women with breast cancer (cases) were recruited from four oncological centers (public and e private) in the city of Pelotas, located in southern Brazil. Women were identified through the medical records of health services and home-based interviews were scheduled. Women without breast cancer (controls) were selected based on their home address (nearby cases' houses). Women were matched for age ( $\pm 5$  years) and were recruited between November 2016 and June 2017. Sample size estimation considered the following parameters: confidence level at 5%; statistical power of 80%; case/control ratio 1:1; exposure among cases 20%; exposure among controls 40% and an odds ratio of 0.8, resulting in a sample size of 230 women with breast cancer and 230 women without the disease.

Women were questioned about socio-demographic characteristics such as age, skin color, schooling, marital status and socioeconomic status, anthropometric characteristics (height and body mass), behavioral (alcohol consumption, smoking and lifetime leisure-time PA) and barriers to PA.

Alcohol consumption and smoking were measured using two closed questions (yes/no). Lifetime leisure-time PA was measured using the questionnaire proposed by Friedenreich et al. (1998)<sup>6</sup>, referred to as “The lifetime total physical activity questionnaire”. The barriers to PA were evaluated through nine closed (yes/no) questions and one open question. The questionnaire investigated environmental factors, such as being fearful of going outside or not having an adequate place/facility for the practice of PA in the neighborhood; social factors such as lack of money, lack of information on how to exercise and lack of time; physical factors such as feeling discomfort or pain and feeling tired; and psychological factors such as lack of company, and disliking PA. The open question was referent to any barrier that was not contemplated in the closed questions.

Data analysis included the calculation of the prevalence of perceived barriers to PA in both groups and chi-square tests were used to test the associations between the main exposures (socio-demographic, behavioral and anthropometric characteristics) and the barriers to PA.

All the barriers were combined, a dichotomous (yes/no) variable was generated and absence of barriers was coded as zero (negative – no barriers) while one or more barriers were coded as one (positive – presence of barriers). The statistical package Stata 14.0 was used for statistical analyses.

The Ethics and Research Committee of the School of Physical Education of the Federal University of Pelotas approved the design of this study under the number



50752115.4.0000.5313. Written informed consent was obtained from each subject before entering the study.

## RESULTS

During the study period, 271 women with diagnosis of breast cancer were initially identified as potentially eligible, 41 were excluded for not want to participate in the study (n=12), for not live in the city where the study was conducted (n=21) and to have died (n=8). The women without breast cancer could not present diagnosis of any type of cancer and were initially identified as potentially eligible 621 women, 390 refused to participate in the study and the main reason was lack of time to answer the questionnaire (n=302). The study was composed by 230 women with diagnosis of breast cancer and 231 without diagnosis.

The mean age of the sample was 60 years ( $\pm 13.0$ ), most women were white (83.3%) and married (69.3%). The mean schooling of the sample was 9.7 years ( $\pm 4.9$ ). Most women had never smoked (76.5%) and 56.6% of the sample reported current or past habit of drinking alcohol. Based on the body mass index (BMI), 46.8% of women were considered overweight (Table 1).

With respect to the barriers, the comparison between women with and without breast cancer reveals that women without breast cancer reported fewer barriers (59.4% *versus* 40.7%,  $p < 0.001$ ).

The barriers “feeling discomfort or pain” and “feeling tired” were cited by both groups, 59.6% and 15.6% ( $p < 0.001$ ), 56.1% and 16.0% ( $p < 0.001$ ), respectively.

The barrier “being fearful or dangerous for lack of safety” was cited by 28.3% of women diagnosed with breast cancer and 16% of women without cancer ( $p = 0.002$ ) and “not having PA facilities in the neighborhood” was mentioned by 20.9% and 6.1% ( $p < 0.001$ ), respectively.

“Lack of information on how to exercise” was a barrier mentioned by 22.6% of diagnosed women and 10.8% of the women without the diagnosis ( $p=0.001$ ), “lack of money” was cited by 33.5% and 21.6% of the women ( $p=0.004$ ), respectively. Although “lack of time”, was reported as a barrier to PA by 15.6% of women with breast cancer and 11.7% of those without the diagnosis, no significant difference between the groups were observed ( $p=0.22$ ).

The “lack of company to practice PA” barrier was cited for 40.0% of women diagnosed with breast cancer and 19.1% of women without ( $p<0.001$ ). “Disliking PA” was cited by 16.1% of women diagnosed with the disease and 11.3% of the women without diagnosis ( $p=0.13$ ), with no difference between groups.

Another barrier that was not mentioned in the closed questions was cited by 7.4% of women diagnosed and 1.7% of women without diagnosis ( $p=0.004$ ). Other barriers reported by women with breast cancer were nausea (59%), physical appearance (29%) and the disease itself (12%), on the other hand, women without cancer reported “bad weather” (25%) and “lack of will” (75%).

When all barriers were grouped comparing women with and without breast cancer diagnosis, women older than 66 presented more barriers than younger women ( $OR=4.73$ ; 95%CI 1.48-15.1,  $p=0.02$ ). Women with schooling over 12 years in both groups (women with breast cancer  $OR=0.37$ ; 95%CI 0.16-0.84,  $p=0.01$  and women without breast cancer  $OR=0.14$ ; 95%CI 0.07-0.27,  $p<0.001$ ) had fewer perceived barriers to PA when compared to women with lower schooling. Regarding the socioeconomic level, women with and without diagnosis in the 4th quartile presented fewer barriers compared to women with lower socioeconomic level ( $OR=0.26$ , 95%CI 0.08-0.84,  $p=0.01$  and  $OR=0.34$ , 95%CI 0.15-0.78,  $p=0.03$ , respectively). Obese women were more likely to perceive barriers compared to overweight and normal weight women ( $OR=2.78$ ; 95%CI 1.21-6.59,  $p=0.09$ ), but

only in women without diagnosis of breast cancer. The variables skin color, marital status, smoking history, alcohol consumption and lifetime pa were not associated with the outcome in both groups.

## **DISCUSSION**

This study suggests that women diagnosed with breast cancer perceive more barriers than women without this diagnosis. Women with breast cancer consider barriers not only those related to the disease, such as nausea, discomfort or pain, fatigue and appearance, but also those related to social and environmental factors.

The findings herein confirm that there are multiple factors that make it difficult for women to maintain an active behavior. These can be divided into physical, psychological, environmental and social factors.

Barriers related to physical factors were cited in the present study by both breast cancer affected women and women without diagnosis. However, women with breast cancer cited more barriers than healthy women. The literature reported that the physical barriers for women diagnosed are related to the side effects of treatment, such as fatigue, neuropathy, pain, not feeling well with their body image, weakness and nausea being the most cited.<sup>4 7-14</sup> Those mentioned by women without cancer seem to be related to the aging process, the presence of other chronic diseases (not cancer), and fear of falls or injuries.<sup>15-19</sup> The difference between the two groups is that healthy women may not realize these physical barriers mentioned above, but all women diagnosed with breast cancer suffer from the side effects of treatment, increasing their chance of reporting these physical barriers.

The psychological, environmental and social factors were mentioned and were similar in both groups. The most reported psychological factors were lack of motivation, lack of company, fear and disliking PA and these results are in accordance with previous studies that evaluated the barriers to practice PA.<sup>4 7-10 12-14 18-28</sup> Our study observed that environmental

factors influenced the behavior of women affected by breast cancer more, compared to women without the diagnosis. Most environmental factors mentioned in previous studies are the difficulty in access to public transport, the lack of an adequate facility in the neighborhood, climate, traffic, overwork and lack of safety and the current study also reported similar barriers to practice PA.<sup>4 7 9-12 14 17 18 23 24 26 26 29-31</sup>

In the present study, social factors affect the behavior of diagnosed women more than women without diagnosis. The most mentioned barriers to PA related to the social factors in previous studies are the lack of money, lack of knowledge, lack of time and the shortage of free programs that aim to promote PA, corroborating with the results of our study.<sup>8 10-12 14 15 17-19 21-25 27 28 31 32</sup>

Our results provide important information about the comparison of perceived barriers to practice PA between women with and without breast cancer. However, some limitations should be discussed. These data are cross-sectional and do not imply any causal inference, besides we are aware that the instrument used to measure PA was based on a lifetime recall period while the barriers reported are more contemporary, but the main intention of the study was to describe barriers and their differences between women with and without a chronic condition. Also, although the PA instrument included four domains, all the barriers were mostly linked to leisure activities because other domains usually are not optional and, therefore, not mentioned in the literature.

In summary, the results of the present study showed that women with breast cancer report more barriers than women without, and it is therefore suggested that they have a lower level of PA leisure time than women without diagnosis. The perceived barriers to PA among women with and without breast cancer are similar, and they differ in the physical barriers. Women diagnosed with breast cancer tend to cite more barriers due to the adverse effects of

the treatment, because most women will be affected by them. On the other hand, women without the diagnosis may not perceive barriers related to physical factors such as the aging process, the presence of other chronic diseases, fear of falls or injury, and for this reason, not cited it.

Strategies to promote and maintain a lifestyle among women with and without breast cancer should include improving environmental and financial access to PA opportunities as well as raising awareness of their health benefits through public policies. These strategies can increase their confidence and motivation to engage in PA and encourage them to meet current WHO recommendations.

## REFERENCES

1. **World Health Organization**, 2018, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/es/>. Accessed in: February, 2018.
2. **Irwin ML, Smith AW, Mc Tiernan A, et al.** Influence of pre-and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol.* 20:3958-64, 2008.
3. **Blanchard CM, Courneya KS, Stein K, et al.** Cancer survivor's adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *J Clin Oncol.* 26:2198-204: 2008.
4. **Hefferon K, Murphy H, McLeod J, et al.** Understanding barriers to exercise implementation 5-year post-breast cancer diagnosis: a large-scale qualitative study. *Health Educ Res.* 28:843-56: 2013.
5. **Von Elm, E, Altman DG, Egger M, Pocock S, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP.** STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in

Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 61:344-9: 2008.

6. **Friedenreich C, Courneya KS, Bryant HE.** The lifetime total physical activity questionnaire: development and reliability. *Med Sci Sports Exerc.* 30:266-274: 1998.

7. **Milne HM, Guilfoyle A, Gordon S, et al.** Personal accounts of exercise and quality of life from the perspective of breast cancer survivors. *Qual Life Res.* 16:1473-81: 2007.

8. **Sander AP, Wilson J, Izzo N, et al.** Factors that affect decisions about physical activity and exercise in survivors of breast cancer: a qualitative study. *Phys Ther.* 92:525-36: 2012.

9. **Loh SY, Chew SL, Lee SY.** Physical activity and women with breast cancer: insights from expert patients. *Asian Pac J Cancer Pre.* 12:87-94: 2011.

10. **Aycinena AC, Valdovinos C, Crew KD, et al.** Barriers to recruitment and adherence in a randomized controlled diet and exercise weight loss intervention among minority breast cancer survivors. *J Immigr Minor Health.* 19:120-129: 2017.

11. **Brunet J, Taran S, Burke S, et al.** A qualitative exploration of barriers and motivators to physical activity participation in women treated for breast cancer. *Disabil Rehabil.* 35:2038-45: 2013.

12. **Spector D, Battaglini C, Groff D.** Perceived exercise barriers and facilitators among ethnically diverse breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum.* 40:472-80: 2013.

13. **Ventura EE, Ganz PA, Bower JE, et al.** Barriers to physical activity and healthy eating in young breast cancer survivors: modifiable risk factors and associations with body mass index. *Breast Cancer Res Treat.* 142:423-33: 2013.

14. **Treviño RA, Vallejo L, Hughes DC, et al.** Mexican-American and Puerto Rican breast cancer survivors' perspectives on exercise: similarities and differences. *J Immigr Minor Health.* 14:1082-9: 2012.

15. **Jenkin CR, Eime RM, Westerbeek H, et al.** Sport for adults aged 50+ years: participation benefits and barriers. *J Aging Phys Act.* 27:1-31: 2017.
16. **Portegijs E, Keskinen KE, Tsai LT, et al.** Physical limitations, walkability, perceived environmental facilitators and physical activity of older adults in Finland. *Int J Environ Res Public Health.* 22:pii:E333: 2017.
17. **Lo BK, Morgan EH, Folta SC, et al.** Environmental influences on physical activity among rural adults in Montana, United States: views from built environment audits, resident focus groups, and key informant interviews. *Int J Environ Res Public Health.* 4:pii:E1173: 2017.
18. **Franco MR, Tong A, Howard K, et al.** Older people's perspectives on participation in physical activity: a systematic review and thematic synthesis of qualitative literature. *Br J Sports Med.* 49:1268-76: 2015.
19. **Herazo-Beltrán Y, Pinillos Y, Vidarte J, et al.** Predictors of perceived barriers to physical activity in the general adult population: a cross-sectional study. *Braz J Phys Ther.* 21:44-50: 2017.
20. **Lefler LL, Jones S, Harris B.** Key strategies for physical activity interventions among older women: process evaluation of clinical trial. *Am J Health Promot.* 32:561-570: 2018.
21. **Alvarado M, Murphy MM, Guell C.** Barriers and facilitators to physical activity amongst overweight and obese women in an Afro-Caribbean population: a qualitative study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 12:97: 2015.
22. **Mailey EL, Huberty J, Dinkel D, et al.** Physical activity barriers and facilitators among working mothers and fathers. *BMC Public Health.* 14:657: 2014.
23. **Perracini MR, Franco MRC, Ricci NA, et al.** Physical activity in older people – case studies of how to make change happen. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 31: 260-274: 2017.

24. **Zimmermann K, Carnahan LR, Peacock NR.** Age-associated perceptions of physical activity facilitators and barriers among women in rural southernmost Illinois. *Prev Chronic Dis.*13:E138: 2016.
25. **Oyekanmi G, Paxton RJ.** Barriers to physical activity among African American breast cancer survivors. *Psychooncology.* 23:1314-1317: 2014.
26. **Jones A, Paxton R.** Neighborhood disadvantage, physical activity barriers, and physical activity among African American breast cancer survivors. *Prev Med Rep.* 2:622-627: 2015.
27. **Gho SA, Munro BJ, Jones SC, et al.** Perceived exercise barriers explain exercise participation in Australian women treated for breast cancer better than perceived exercise benefits. *Phys Ther.*94:1765-74: 2014.
28. **Whitehead S, Lavelle K.** Older breast cancer survivor's views and preferences for physical activity. *Qual Health Res.* 19:894-906: 2009.
29. **Ottensbacher AJ, Day RS, Taylor WC, et al.** Exercise among breast and prostate cancer survivors--what are their barriers? *J Cancer Surviv.* 5:413-9: 2011.
30. **Wurz A, St-Aubin A, Brunet J.** Breast cancer survivor's barriers and motives for participating in a group-based physical activity program offered in the community. *Support Care Cancer.*23:2407-16: 2015.
31. **Vallance J, Lavalley C, Culos-Reed N, et al.** Rural and small town breast cancer survivors' preferences for physical activity. *Int J Behav Med.* 20:522-8: 2013.
32. **Miller W, Brown PR.** Motivators, facilitators, and barriers to physical activity in older adults: a qualitative study. *Holist Nurs Pract.*31:216-224: 2017.



Table 1. Description of the sample characteristics, Pelotas, 2018. N=461.

<b>Characteristics</b>	<b>Women with breast cancer (%)</b>	<b>Women without breast cancer (%)</b>	<b>Total sample (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age (years)</b>				<b>0.91</b>
24 - 44	47.4	52.6	12.4	
45 - 65	50.7	49.3	51.0	
>66	50.3	49.7	36.6	
<b>Skin color</b>				<b>0.91</b>
White	49.7	50.3	83.3	
Black	49.0	51.0	11.1	
Others	53.9	46.2	5.6	
<b>Marital Status</b>				<b>0.51</b>
Married	48.1	51.9	69.3	
Single	60.6	39.4	7.2	
Divorced	52.0	48.0	10.9	
Widowed	43.5	46.5	12.6	
<b>Schooling (years)</b>				<b>0.30</b>
0 - 8	51.4	48.6	55.8	
9 - 11	41.2	58.8	14.7	
>12	51.5	48.5	29.5	
<b>Socioeconomic quartiles</b>				<b>0.21</b>
First (poorest)	56.2	43.8	25.1	
Second	43.0	57.0	25.1	
Third	47.9	52.1	25.7	
Fourth (wealthiest)	52.8	47.2	24.1	
<b>Smoking history</b>				<b>0.001</b>
Current smoker	55.0	45.0	8.7	
Never smoked	45.5	54.5	76.5	
Former smoker	69.1	30.9	14.8	
<b>Alcohol consumption</b>				<b>0.01</b>
Yes	55.2	44.8	43.4	
No	43.0	57.0	56.6	
<b>Body Mass Index (BMI)</b>				<b>0.006</b>
Normal weight	57.5	42.5	18.9	
Overweight	41.9	58.1	46.7	
Obese	56.3	43.7	34.4	
<b>Leisure-time PA (quartiles)</b>				<b>&lt;0.001</b>
First (least active)	58.2	41.8	34.2	
Second	64.4	35.6	15.9	
Third	41.9	58.1	25.4	
Fourth (most active)	37.2	62.8	24.5	
<b>Barriers</b>				<b>&lt;0.001</b>
Yes	59.4	40.7	50.0	
No	24.4	75.6	50.0	

Table 2. Description of the barriers perceived by women with and without diagnosis of breast cancer. Pelotas, 2018. N=461.

<b>Barriers</b>	<b>Women with breast cancer (%)</b>	<b>Women without breast cancer (%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Feeling fearful or finding it dangerous</b>			<b>0.002</b>
No	71.7	84.0	
Yes	28.3	16.0	
<b>Feeling discomfort or pain</b>			<b>&lt;0.001</b>
No	40.4	84.4	
Yes	59.6	15.6	
<b>Feeling tired</b>			<b>&lt;0.001</b>
No	43.9	84.0	
Yes	56.1	16.0	
<b>Lack of information</b>			<b>0.001</b>
No	77.4	89.2	
Yes	22.6	10.8	
<b>Lack of time</b>			<b>0.215</b>
No	84.4	88.3	
Yes	15.6	11.7	
<b>Lack of money</b>			<b>0.004</b>
No	66.5	78.4	
Yes	33.5	21.6	
<b>Lack of adequate facilities</b>			<b>&lt;0.001</b>
No	79.1	93.9	
Yes	20.9	6.1	
<b>Lack of company</b>			<b>&lt;0.001</b>
No	60.0	80.9	
Yes	40.0	19.1	
<b>Disliking PA</b>			<b>0.131</b>
No	83.9	88.7	
Yes	16.1	11.3	
<b>Other barriers</b>			<b>0.004</b>
No	92.6	98.3	
Yes	7.4	1.7	

## **ARTIGO 2**

O artigo a seguir será submetido ao Periódico *Cancer Epidemiology* (o artigo será traduzido para o inglês após as sugestões fornecidas pela banca). As normas para submissão do periódico estão no Anexo IV.

## **ATIVIDADE FÍSICA E CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE NO SUL DO BRASIL**

**Autores: Maria Laura Resem Brizio<sup>1</sup>, Stephanie Santana Pinto<sup>1</sup> e Marlos Rodrigues Domingues<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Educação Física da Universidade Federal de Pelotas.

### **RESUMO**

*Introdução:* A atividade física (AF) pode reduzir o risco do câncer de mama principalmente através do seu efeito sobre os hormônios sexuais, a resistência à insulina, as adipocinas e a inflamação crônica. Apesar das evidências sobre os benefícios da AF na prevenção do câncer de mama e a alta incidência da doença no país, não há estudos brasileiros a respeito do tema. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar a associação entre a prática de AF durante toda a vida e a incidência do câncer de mama em mulheres residentes de uma cidade no sul do Brasil.

*Métodos:* Foi conduzido um estudo de caso-controle. Os casos foram recrutados de todos os centros oncológicos da cidade de Pelotas situada no sul do Brasil. Cada caso teve um controle populacional que foi encontrado a partir do endereço do caso (coletado no momento da entrevista). Ambos os grupos foram pareados por idade ( $\pm 5$  anos) e ao todo participaram do estudo 230 casos e 231 controles.

*Resultados:* AF de lazer realizada durante a vida pode diminuir a chance de câncer de mama ( $RO_{ajustada}=0,44$ ; IC95% 0,23-0,86) na comparação do quartil mais ativo com o menos ativo.

*Conclusão:* A AF esteve associada à redução da chance de câncer de mama. Futuros estudos devem procurar entender melhor as rotas fisiológicas que possam explicar melhor como o estilo de vida ativo atua sobre esta doença, auxiliando na compreensão de quantidades e intensidades necessárias para que se obtenham os benefícios.

**Palavras-chave:** Atividade física; Câncer de Mama; Epidemiologia.

## 1. Introdução

A inatividade física é um dos maiores desafios da saúde pública no século XXI. Mais de cinco milhões de mortes por ano são causadas pela falta de atividade física (AF) ao redor do mundo [1]. Apesar da relevância da mesma para a saúde pública, cerca de 1/3 dos adultos no mundo não atingem as recomendações atuais de AF para obtenção dos benefícios à saúde [2].

Desde a década de 80 foi levantada a hipótese que a AF protegeria contra o câncer de mama [3], e mais de 80 estudos no mundo já foram conduzidos para avaliar a associação entre a AF e o risco do câncer de mama nos últimos 30 anos [4].

O câncer de mama é o segundo tipo mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, respondendo por 25% dos casos novos de câncer a cada ano [5]. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama são elevadas, sendo um dos problemas o fato de que a doença ainda é, muitas vezes, diagnosticada em estágios avançados. Relativamente raro antes dos 35 anos, a incidência de câncer de mama acima desta faixa etária cresce rápida e progressivamente, especialmente após os 50 anos. No Brasil, a estimativa de novos casos em 2018 é de 59.700 [5] e estatísticas indicam aumento na incidência de câncer de mama tanto nos países de renda alta quanto naqueles de renda média ou baixa [6]. Na população mundial, a sobrevida entre todos os pacientes diagnosticados com câncer de mama é de 61% [5].

A AF pode reduzir o risco do câncer de mama principalmente através do seu efeito sobre os hormônios sexuais, a resistência à insulina, as adipocinas e a inflamação crônica [7]. Apesar das evidências sobre os benefícios da AF na prevenção do câncer de mama e a alta incidência da doença no país, não há estudos brasileiros a respeito do tema. Um estudo de revisão demonstrou que a maioria dos estudos são realizados nos Estados Unidos e em países europeus [4]. A principal hipótese do estudo é que mulheres com câncer de mama apresentarão menor nível de AF do que mulheres sem diagnóstico, mostrando a influência da prática de AF no câncer de mama. E por essa razão, acredita-se que o presente estudo pode ser importante para servir como base para futuras intervenções em saúde que visem a prevenção do câncer de mama. O objetivo do estudo foi avaliar a associação entre a prática de AF durante toda a vida e a incidência do câncer de mama em mulheres residentes de uma cidade no sul do Brasil.

## 2. Metodologia

### 2.1 Delineamento do estudo e fontes dos dados

Foi conduzido um estudo de caso-controle entre novembro de 2016 a junho de 2017. Foram incluídas no estudo mulheres com câncer primário na mama pré e pós-menopáusicas e mulheres diagnosticadas com câncer de mama há até um ano (casos incidentes). Os casos foram recrutados de todos os centros oncológicos da cidade de Pelotas situada no sul do Brasil e foram identificados através dos prontuários dos estabelecimentos. A entrevista face-a-face foi marcada na mesma data em que a mulher foi ao serviço para o tratamento ou na sua residência. Cada caso teve um controle populacional que foi encontrado a partir do endereço do caso (coletado no momento da entrevista). Para facilitar o acesso à rua e ao bairro do mesmo utilizamos o programa Google Maps [disponível em: [www.maps.google.com](http://www.maps.google.com)]. Ambos os grupos foram pareados por idade ( $\pm 5$  anos). Para ser elegível para o estudo, os controles não podiam ter o diagnóstico de qualquer tipo de câncer. Ao todo participaram do estudo 230 casos e 231 controles. Este número foi definido através dos parâmetros utilizados para o cálculo amostral: nível de confiança 95%, poder estatístico 80%, razão não doente/doente 1:1,

exposição nos doentes 20%, exposição nos não-doentes 40% e razão de odds 0,8 (proteção da AF). Este estudo se baseou no guia de relato STROBE a fim de melhorar sua qualidade, reprodutibilidade e seu entendimento [9].

## 2.1 Coleta de dados

Casos e controles responderam ao questionário contendo questões sobre características sociodemográficas, reprodutivas, histórico familiar de câncer de mama, uso de contraceptivo oral (CO) e terapia de reposição hormonal (TRH), padrões de AF durante a vida, consumo de álcool, fumo, dieta e características antropométricas. Para avaliar o consumo alimentar foi utilizado um instrumento adaptado de história dietética pela ausência de questionários na literatura com período recordatório longo [10]. Massa corporal atual, altura e circunferência de cintura e quadril foram mensurados através de métodos padronizados.

A variável AF foi avaliada através do questionário proposto por Friedenreich et al. (1998) (Division of Epidemiology, Prevention and Screening, Alberta Cancer Board, Canada), chamado – “*The lifetime total physical activity questionnaire*”. Este questionário engloba os quatro domínios da AF, levando em conta atividades domésticas, ocupacionais, deslocamento e de lazer realizadas durante toda vida. Além disso, mensura a frequência, duração e a intensidade das atividades em cada domínio através de sete questões nos domínios lazer e doméstico, e 12 questões no domínio ocupacional, no qual também é mensurado o deslocamento de ida e volta ao trabalho (domínio deslocamento). O questionário é indicado para qualquer doença em que a AF possa ser considerada como um fator de proteção [8]. Este instrumento foi utilizado por outros estudos de caso-controle similares, como câncer de próstata [11], câncer de endométrio [12], câncer de mama [13] e câncer de pulmão [14]. O instrumento fornece a quantificação da AF em forma de METs, os valores usados foram retirados do *Compendium of Physical Activities* [15]. Um MET é definido como a razão entre a taxa metabólica associada a uma atividade específica em comparação com a taxa metabólica de repouso [8]. Para estimar o gasto energético em cada atividade, multiplica-se o valor dos METs pelo tempo em que a atividade foi realizada [8]. A AF total praticada durante toda a vida foi estimada através da soma dos domínios ocupacional, deslocamento, doméstica e de lazer.

## 2.3 Análise estatística

Após a coleta dos dados os mesmos foram duplamente digitados por digitadores distintos em um banco EpiData (Software EpiData 3.1), e a análise estatística foi realizada com o pacote estatístico Stata 14.0 for Windows (Stata Corporation). Após a elaboração do banco de dados e análise de consistência, foi feita a limpeza dos dados que permitiu as análises definitivas. As análises foram realizadas de acordo com o que segue: construção dos escores de AF em METs; descrição das variáveis coletadas por medidas de tendência central e prevalências; análises bivariadas entre exposições e o desfecho, utilizando testes de associação de heterogeneidade (para variáveis nominais categóricas) e do tipo qui-quadrado (para exposições dicotômicas ou para tendência linear em variáveis ordinais). Também foi realizada uma análise multivariável seguindo um modelo hierárquico de análise em vários níveis, que serviu para controlar possíveis fatores de confusão envolvidos na associação entre o câncer de mama (desfecho) e exposições. Nível 1: cor da pele, histórico familiar e índice de bens; Nível 2: características reprodutivas e uso de contraceptivo oral e de reposição hormonal; Nível 3: consumo de álcool, fumo e dieta; Nível 4: índice de massa corporal; Nível 5: variáveis de atividade física, inserindo uma a uma para obter seus valores de OR

controlados para os níveis acima. Cada nível do modelo serviu para ajustar as variáveis do nível seguinte, de modo a se obter, ao final da análise, o modelo final de regressão com todos os preditores associados ao desfecho. Apenas as variáveis com  $p < 0,20$  permaneceram no modelo. O nível de significância adotado foi de  $\alpha = 0,05$ .

#### 2.4 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Superior de Educação Física da Universidade Federal de Pelotas, segundo o protocolo 50752115.4.0000.5313. Os dados individuais foram mantidos em sigilo e em anonimato. Mulheres que aceitaram participar do estudo assinaram um termo de consentimento.

### 3. Resultados

No período de novembro de 2016 a junho de 2017 foram identificados como elegíveis 271 casos, destes, 41 foram considerados inelegíveis. Cada caso teve um controle populacional. Ao todo 621 controles foram convidados a participar do estudo, destes, 390 se recusaram a participar do mesmo. Apesar das recusas e perdas, participaram do estudo 230 casos e 231 controles. A figura 1 mostra o fluxograma das participantes ao longo do estudo.

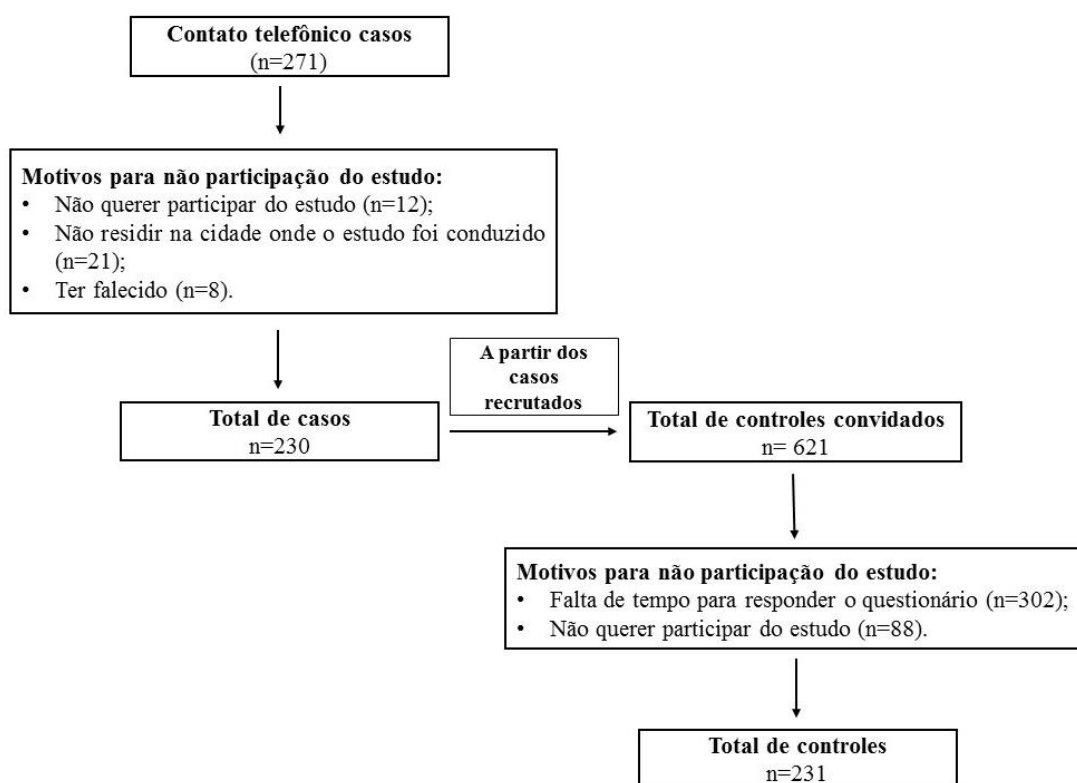


Figura 1. Fluxograma representativo das participantes do estudo.

As características pessoais, sociodemográficas, reprodutivas, comportamentais e antropométricas da amostra foram examinadas para comparar casos e controles. Casos e controles em sua grande maioria eram da cor branca, casadas e com idade média de aproximadamente 60 anos ( $\pm 13,0$ ). Não houve diferença significativa entre casos e controles

na escolaridade, nível socioeconômico (índice de bens), consumo de álcool, tempo de exposição à hormônios exógenos e nível de AF total durante a vida. Foi observado que os casos foram mais propensos a apresentar menos meses de amamentação, idade de menarca antes dos 12 anos, menopausa após os 45 anos, maior histórico familiar de câncer de mama, obesidade (segundo o cálculo do IMC) e ter o hábito de fumar em comparação aos controles (Tabela 1).

**Tabela 1.** Descrição das características sociodemográficas, reprodutivas e comportamentais da amostra. Pelotas, 2018. N=461

<b>Características</b>	<b>Casos (%)</b>	<b>Controles (%)</b>	<b>Amostra total (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Idade (anos)</b>				0,91
24 – 44	47,4	52,6	12,4	
45 – 65	50,7	49,3	51,0	
>66	50,3	49,7	36,6	
<b>Cor da pele</b>				0,91
Branca	49,7	50,3	83,3	
Preta	49,0	51,0	11,1	
Outras	53,9	46,2	5,6	
<b>Estado civil</b>				0,51
Casada	48,1	51,9	69,3	
Solteira	60,6	39,4	7,2	
Divorciada	52,0	48,0	10,9	
Viúva	43,5	46,5	12,6	
<b>Escolaridade (anos)</b>				0,30
Até 8	51,4	48,6	55,8	
9 – 11	41,2	58,8	14,7	
>12	51,5	48,5	29,5	
<b>Índice de bens (quartis)</b>				0,21
1º (mais pobres)	56,1	43,8	25,1	
2º	43,0	57,0	25,1	
3º	47,9	52,1	25,7	
4º (mais ricos)	52,8	47,3	24,1	
<b>Histórico de fumo</b>				0,001
Fumantes	55,0	45,0	8,7	
Nunca fumantes	45,5	54,6	76,5	
Ex-fumantes	69,1	30,9	14,8	
<b>Maços/ano</b>				
0	45,9	54,1	77,4	
<15	47,1	52,9	7,4	0,001
15 - 30	68,6	31,4	7,6	
>30	74,3	25,7	7,6	
<b>Consumo de álcool</b>				0,01
Sim	55,2	44,8	43,4	
Não	43,0	57,0	56,6	
<b>AF total (quartis)</b>				0,18



1º (menos ativos)	57,8	42,2		
2º	48,7	51,3		
3º	49,6	50,4		
4º (mais ativos)	43,5	56,5		
<b>Índice de Massa Corporal (kg/m²)</b>				0,006
Peso Normal	57,5	42,5	18,9	
Sobrepeso	41,9	58,1	46,7	
Obesidade	56,3	43,7	34,4	
<b>Cintura média (cm)</b>				0,11
Até 88 cm	58,7	41,3	16,3	
>88cm	48,4	51,6	83,7	
<b>Histórico materno de câncer de mama</b>				<0,001
Sim	80,7	19,3	12,4	
Não	45,4	54,6	87,6	
<b>Filhos</b>				0,18
Sim	49,2	50,8	93,7	
Não	62,1	37,9	6,3	
<b>Idade primeiro filho (anos)</b>				<0,001
Até 30	46,4	53,6	93,3	
>30	89,7	10,3	6,7	
<b>Amamentação</b>				<0,001
Sim	45,4	54,6	88,8	
Não	81,3	18,8	11,2	
<b>Amamentação (meses)</b>				<0,001
Até 6	63,5	36,5	49,2	
>6	27,7	72,3	50,8	
<b>Idade Menarca (anos)</b>				<0,001
Até 11	79,5	20,5	24,3	
>12	40,4	59,6	75,7	
<b>Status da Menopausa</b>				0,66
Pré-menopáusicas	51,9	48,1	22,6	
Pós-menopáusicas	49,4	50,6	77,4	
<b>Idade da menopausa (anos)</b>				0,81
Até 45	55,6	44,4	7,6	
>45	49,1	50,9	92,4	
<b>Contraceptivo oral (CO)</b>				0,62
Sim	50,6	49,4	26,9	
Não	48,0	52,0	73,1	
<b>Tempo CO (anos)</b>				0,23
Até 10	48,0	52,0	76,3	
10 – 20	50,9	49,2	17,7	
>20	80,0	20,0	6,0	
<b>Terapia de Reposição</b>				<0,001

<b>Hormonal</b>			
Sim	79,4	20,6	9,4
Não	46,0	54,0	90,6

As Tabelas 2 e 3 mostram a análise bruta de possíveis fatores de risco para o câncer de mama e seus resultados serviram de base para elaboração do modelo de análise ajustada por regressão logística. De forma bivariada (análise bruta), estiveram associadas ao desfecho as variáveis idade da menarca, amamentação, uso de TRH, ter tido o primeiro filho depois dos 30 anos, fumo, consumo de peixe e álcool, além do histórico materno de câncer de mama. Não foram realizadas análises ajustadas para estes potenciais fatores de risco/proteção. Contudo, estas foram as características individuais consideradas na análise ajustada para verificação da associação entre o câncer de mama e a AF.

**Tabela 2.** Análise bruta para os principais fatores de risco para o câncer de mama relacionados aos aspectos sociodemográficas, comportamentais e antropométricos. Razão de Odds (RO) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) obtidos por regressão logística. Pelotas, 2018. N=461.

<b>Características</b>	<b>RO<sub>bruta</sub> (IC95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Cor da pele</b>		0,78
Branca	1,0	
Preta	0,97 (0,54-1,74)	
Outras	1,18 (0,53-2,61)	
<b>Idade (anos)</b>		0,79
24-44	1,0	
45-65	0,88 (0,49-1,57)	
>65	0,89 (0,49-1,62)	
<b>Índice de bens (quartis)</b>		0,78
1º (mais pobres)	1,0	
2º	0,59 (0,34-0,99)	
3º	0,71 (0,43-1,20)	
4º (mais ricos)	0,87 (0,51-1,47)	
<b>Histórico materno</b>		<0,001
Sim	5,03 (2,53-9,99)	
Não	1,0	
<b>Fumo</b>		0,03
Fumante	1,0	
Nunca fumou	0,68 (0,35-1,32)	
Ex-fumante	1,83 (0,82-4,11)	
<b>Maços/ano</b>		0,001
0	1,0	
<15	1,05 (0,51-2,12)	
15-30	2,57 (1,22-5,40)	
>30	3,40 (1,55-7,5)	
<b>Consumo álcool</b>		0,01
Sim	1,63 (1,13-2,37)	
Não	1,0	
<b>Índice de massa corporal (IMC)</b>		0,63
Peso normal	1,0	

Sobrepeso	0,53 (0,32-0,88)	
Obesidade	0,95 (0,56-1,62)	
<b>Consumo mensal carne de boi (tercil)</b>		0,99
1º (baixo consumo)	1,0	
2º	0,75 (0,47-1,20)	
3º (alto consumo)	1,08 (0,67-1,74)	
<b>Consumo mensal carne de porco (tercil)</b>		0,09
1º (baixo consumo)	1,0	
2º	1,23 (0,81-1,87)	
3º (alto consumo)	1,51 (0,93-2,46)	
<b>Consumo mensal frituras (tercil)</b>		0,30
1º (baixo consumo)	1,0	
2º	0,63 (0,37-1,05)	
3º (alto consumo)	0,85 (0,52-1,39)	
<b>Consumo mensal verduras (tercil)</b>		0,35
1º (baixo consumo)	1,0	
2º	1,01 (0,68-1,53)	
3º (alto consumo)	1,36 (0,78-2,38)	
<b>Consumo mensal legumes (tercil)</b>		0,94
1º (baixo consumo)	1,0	
2º	0,63 (0,42-0,95)	
3º (alto consumo)	1,28 (0,88-1,67)	
<b>Consumo mensal de frutas (tercil)</b>		0,66
1º (baixo consumo)	1,0	
2º	0,68 (0,45-1,02)	
3º (alto consumo)	1,18 (0,65-2,14)	
<b>Consumo mensal de frango (tercil)</b>		0,69
1º (baixo consumo)	1,0	
2º	0,86 (0,57-1,31)	
3º (alto consumo)	0,95 (0,56-1,60)	
<b>Consumo mensal de peixe (tercil)</b>		0,02
1º (baixo consumo)	1,0	
2º	0,94 (0,64-1,38)	
3º (alto consumo)	3,87 (1,77-8,47)	

**Tabela 3.** Análise bruta para os principais fatores de risco para o câncer de mama relacionados às características reprodutivas e exposição a hormônios exógenos. Razão de Odds (RO) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) obtidos por regressão logística. Pelotas, 2018. N=461.

<b>Características</b>	<b>RO<sub>bruta</sub> (IC95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Menarca (anos)</b>		<0,001
Até 11	1,0	
>12	0,18 (0,11-0,29)	
<b>Status menopausa</b>		0,66
Pré-menopáusica	1,0	
Pós-menopáusica	0,91 (0,58-1,40)	
<b>Idade da menopausa (anos)</b>		0,80
Até 45	1,0	
>45	0,93 (0,54-1,60)	
<b>Uso de contraceptivo oral</b>		0,61
Sim	1,11 (0,73-1,68)	
Não	1,0	
<b>Terapia de reposição hormonal</b>		<0,001
Sim	4,52 (1,91-10,7)	
Não	1,0	
<b>Nuliparidade</b>		0,17
Sim	0,59 (0,27-1,28)	
Não	1,0	
<b>Idade primeiro filho (anos)</b>		<0,001
Até 30	1,0	
>30	10,01 (2,98-33,63)	
<b>Amamentação (meses)</b>		<0,001
Até 5	1,0	
>6	0,22 (0,14-0,35)	

A Tabela 4 apresenta os dados da análise bruta e ajustada da AF. Na análise bruta, a AF se mostrou associada ao câncer de mama no domínio lazer ( $p<0,001$ ) e na AF total ( $p=0,04$ ), sendo que a AF de lazer no 3º e 4º quartil foi associada a uma redução da chance de câncer de mama em 60% e AF total no 4º quartil apresentou uma redução de 44%. Após o ajuste para os possíveis fatores de confusão, a AF de lazer se manteve associada ao desfecho. Mulheres no 3º e 4º quartil apresentaram uma proteção para o câncer de mama de 53% e 56%, respectivamente. Os demais domínios da AF não se mostraram associados ao desfecho. Apesar da escolaridade e do IMC da amostra, a AF de lazer realizada tanto no período pré-menopáusico ( $p=0,03$ ) quanto no período pós-menopáusico ( $p=0,006$ ) foi associada a uma redução da chance de câncer de mama, sendo que para as mulheres pré-menopáusicas essa proteção foi de 83% (RO=0,17; IC95% 0,03-0,83) e para as pós-menopáusicas foi de 69% (RO=0,31; IC95% 0,17-0,58). Os demais domínios não foram associados ao desfecho em relação ao status da menopausa (dados não apresentados na tabela).

**Tabela 4.** Análise bruta e ajustada para os fatores de risco para o câncer de mama relacionados aos domínios da atividade física. Razão de Odds (RO) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) obtidos por regressão logística. Pelotas, 2018. N=429.

Atividade Física (quartis)	RO <sub>bruta</sub> (IC95%)	Valor p	RO* <sub>ajustada</sub> (IC95%)	Valor p
<b>Lazer</b>		<0,001		0,02
1º (menos ativos)	1,0		1,0	
2º	0,92 (0,55-1,57)		1,14 (0,59-2,21)	
3º	0,40 (0,24-0,68)		0,47 (0,24-0,93)	
4º (mais ativos)	0,40 (0,23-0,68)		0,44 (0,23-0,86)	
<b>Doméstica</b>		0,85		0,85
1º (menos ativos)	1,0		1,0	
2º	0,89 (0,53-1,48)		0,90 (0,46-1,76)	
3º	1,35 (0,80-2,26)		1,05 (0,53-2,10)	
4º (mais ativos)	0,82 (0,49-1,38)		1,00 (0,52-1,96)	
<b>Deslocamento</b>		0,08		0,95
1º (menos ativos)	1,0		1,0	
2º	1,69 (0,73-3,87)		1,0	
3º	1,13 (0,73-3,86)		2,84 (0,99-8,12)	
4º (mais ativos)	1,42 (0,92-2,18)		1,34 (0,77-2,31)	
<b>Ocupacional</b>		0,11		0,50
1º (menos ativos)	1,0		1,0	
2º	0,84 (0,50-1,41)		0,85 (0,44-1,66)	
3º	0,76 (0,45-1,27)		1,06 (0,55-2,06)	
4º (mais ativos)	0,67 (0,40-1,13)		0,73 (0,38-1,41)	
<b>AF total</b>		0,04		0,50
1º (menos ativos)	1,0		1,0	
2º	0,69 (0,41-1,17)		0,98 (0,49-1,93)	
3º	0,72 (0,43-1,21)		1,32 (0,67-2,60)	
4º (mais ativos)	0,56 (0,33-0,95)		1,06 (0,50-2,25)	

\*Variáveis de atividade física foram testadas uma a uma para obtenção de seus valores de OR ajustados para os seguintes fatores de confusão, obedecendo a um modelo hierárquico de análise em vários níveis: 1º nível) histórico familiar; 2º nível) idade da menarca, terapia de reposição hormonal, idade do primeiro filho e amamentação; 3º nível) tabagismo, consumo mensal de porco e peixe.

#### 4. Discussão

Este estudo observou que a AF de lazer realizada durante a vida esteve associada a uma possível redução da chance de câncer de mama de aproximadamente 56%. O mesmo não sendo observado nos domínios ocupacional, doméstico e de deslocamento. Este estudo é o primeiro no Brasil a avaliar a associação entre a prática de AF durante toda a vida e a incidência do câncer de mama.

As variáveis sociodemográficas do presente estudo não se mostraram associadas ao desfecho. Todavia as variáveis comportamentais relacionadas ao fumo (maços/ano e hábito de fumar) estiveram associadas ao desfecho. Apesar da literatura a respeito do efeito do fumo no desenvolvimento do câncer de mama ainda ser inconsistente [16], o presente estudo observou que mulheres que fumaram mais do que 30 maços/ano apresentaram um aumento da chance de câncer de mama em aproximadamente três vezes em comparação àquelas que nunca haviam fumado, este resultado corrobora outros estudos da literatura que observaram uma associação inversa entre o hábito de fumar e o risco do câncer de mama [17,18]. A possível

relação entre o hábito de fumar e o aumento do risco do câncer de mama foi observada em estudos *in vitro* que sugerem que várias substâncias da fumaça do cigarro como a nicotina, benzo(a)pireno, 1-metilantraceno e fenantreno podem provocar alterações nos mecanismos epigenéticos e transcricionais que regulam a expressão dos genes envolvidos na transformação de células epiteliais saudáveis, bem como na proliferação e metástase das células epiteliais do tumor para dentro da glândula mamária [18].

O histórico familiar de câncer de mama é o fator de risco mais associado com a ocorrência da doença [17] e o presente estudo também observou essa associação, ou seja, mulheres que apresentaram histórico familiar materna de câncer de mama apresentaram um aumento da chance em aproximadamente cinco vezes. As variáveis reprodutivas idade da menarca, amamentação e idade da primeira gestação e a exposição a hormônios exógenos, tais como a TRH, estiveram associadas ao desfecho. A menarca antes dos 12 anos de idade foi associada ao aumento da chance de câncer de mama, este resultado corroborando outros estudos da literatura [20-23], sendo que segundo Colditz e colaboradores (2004), o aumento do risco do câncer de mama observado entre mulheres com idade da menarca antes dos 12 anos de idade parece ser mais forte no período pré-menopáusico. A amamentação acima de seis meses foi considerada fator de proteção, indo ao encontro da literatura existente [20]. Jernstrom e colaboradores (2004) observaram que a amamentação e a menarca após os 12 anos reduzem o risco de ambos os subtipos de câncer de mama, sendo a menarca tardia mais protetora contra os cânceres receptores de estrogênio e progesterona positivos. A variável idade da primeira gestação foi associada inversamente ao desfecho em mulheres que tiveram seu primeiro filho com idade  $\geq 30$  anos, este resultado concorda com estudos da área [20,22,24]. Park e colaboradores (2016) observaram que a idade da primeira gestação foi o aspecto mais importante para a incidência do câncer de mama dentre as variáveis reprodutivas [Risco atribuível na população (RA)=8,0%]. No presente estudo, o uso de TRH foi associado ao aumento da chance de câncer de mama, o mesmo sendo observado por Anderson e colaboradores (2004) que compararam dois grupos (mulheres que usavam TRH *versus* grupo controle), e observaram que a incidência do câncer de mama invasivo aumentou aproximadamente 26% em mulheres participantes do grupo intervenção em comparação ao grupo controle.

A principal exposição mensurada no presente estudo foi a AF, sendo observado que a AF praticada no domínio lazer durante toda a vida (3º e 4º quartil) foi considerada fator de proteção para o câncer de mama. Esses resultados corroboram as últimas metanálises realizadas sobre o tema [27,28]. Wu e colaboradores (2013) observaram que a AF de lazer reduziu o risco do câncer de mama em 11% (RO=0,89; IC95% 0,85-0,92). Além disso, os autores encontraram uma relação linear inversa entre o risco de câncer de mama e a AF de lazer, sendo esta redução do risco de 3% a cada aumento de 10 METs-h/semana de atividades físicas no lazer (equivalente a 4h/semana de caminhada em uma velocidade de aproximadamente 3km/h). O presente estudo também observou uma proteção para o câncer de mama em mulheres ativas fisicamente no lazer tanto no período pré quanto no pós-menopáusico, estes resultados sendo semelhantes a metanálise realizada por Lynch e colaboradores (2011) que observou uma associação mais forte para atividades de lazer realizadas durante toda a vida ou realizadas no período pós-menopáusico com intensidade de moderada a vigorosa, sendo necessário que seja realizada regularmente. Muitos mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar a associação entre a AF e o câncer de mama. Esses mecanismos incluem a redução na exposição a hormônios esteroides endógenos, alterações no ciclo menstrual, atraso na idade da menarca, aumento do gasto energético e controle da massa corporal, mudanças na insulina e no fator de crescimento semelhante à

insulina (IGF-1), estando relacionado a mecanismos imunes naturais [13]. Vários caminhos biológicos relacionando a AF ao câncer de mama têm sido propostos, mas esses caminhos ainda não estão bem compreendidos. É provável que múltiplos caminhos inter-relacionados ajam cooperativamente para reduzir o risco do câncer de mama, sendo também possível que certos caminhos sejam predominantes com específicas doses ou tipos de AF ou talvez em algum subgrupo de mulheres [27].

Uma possível limitação do estudo é inerente aos estudos de caso-controle, que requer que os estudados recordem-se de eventos e comportamentos de um passado longínquo, o que representa um grande risco de viés de memória e o consequente erro de classificação, mas mesmo com essa limitação, este delineamento é o mais indicado para observar esse tipo de associação, em virtude do longo período de indução e latência do desfecho.

## 5. Conclusão

O presente estudo observou que AF de lazer praticada durante a vida foi considerada fator de proteção para o câncer de mama, este resultado concorda com a literatura existente. Este estudo foi o primeiro realizado no país e pode servir como referência para futuras intervenções que visem o aumento da prática de AF. Futuros estudos na área de oncologia e AF devem procurar entender melhor as rotas fisiológicas que possam explicar mais como o estilo de vida ativo atua sobre esta doença, auxiliando na compreensão de quantidades e intensidades necessárias para que se obtenham os benefícios. Da mesma forma, mais estudos longitudinais com mensuração objetiva da AF são necessários para que se diminuam possíveis erros de classificação.

## Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## Contribuição dos autores

MLB, SSP e MRD conceberam e projetaram o estudo. MLB supervisionou a coleta de dados e desenvolveu o conjunto de dados. MLB e MRD realizaram as análises estatísticas. MLB elaborou o manuscrito e todos os autores contribuíram para sua revisão crítica.

## Referências

- [1] LEE, I.M.; SHIROMA, E.J.; LOBELO, F.; PUSKA, P.; BLAIR, S.N.; ATZMAZYK, P. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **Lancet**, v. 380, n. 9838, p.219-29, Jul 2012.
- [2] HALLAL, P.C.; ANDERSEN, L.B.; BULL, F.C.; GUTHOLD, R.; HASKELL, W.; EKELUND, U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. **Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 247-57, Jul 2012.
- [3] FRIEDENREICH, C.M.; CUST, A.E. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. **Br J Sports Med**, v. 42, n. 8, p. 636–647, Aug 2008.
- [4] GONÇALVES, A.K.; DANTAS FLORENCIO, G.L.; MAISONNETTE DE ATAYDE SILVA, M.J.; COBUCCI, R.N.; GIRALDO, P.C.; COTE, N.M. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. **J Phys Act Health**, v. 11, n. 2, p. 455-54, Feb 2014.
- [5] INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, BRASIL. Dados sobre o câncer de mama no Brasil.

- [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer\\_mama++/](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama++/), 2018 (acessado em 10 de maio de 2018).
- [6] AMERICAN CANCER SOCIETY, USA. Cancer statistics reports for the USA. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html/>, 2018 (accessed 10 May 2018).
- [7] NEILSON, H.K.; FRIEDENREICH, C.M.; BROCKTON, N.T.; MILLIKAN, R.C. Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 18, n.1, p. 11-27, Jan 2009.
- [8] FRIEDENREICH, C.; COURNEYA, K.S.; BRYANT, H.E. The lifetime total physical activity questionnaire: development and reliability. **Med Sci Sports Exerc**, v. 30, n. 2, p. 266-274, Feb 1998.
- [9] VON ELM, E.; ALTMAN, D.G.; EGGER, M.; POCKOCK, S.J.; GÖTZSCHE, P.C.; VANDENBROUCKE, J.P. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **J Clin Epidemiol**, v. 61, n.4, p. 344-9, Apr 2008.
- [10] RIBEIRO, A.B. E CARODOSO, M.A. Construção de um questionário de frequência alimentar como subsídio para programas de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. **Rev Nutr**, v. 15, n. 2, p. 239-245 Maio/Ago, 2002.
- [11] FRIEDENREICH, C.; MCGREGOR, S.E.; COURNEYA, K.S.; ANGYALFI, S.J.; ELLIOT, F.G. Case-control study of lifetime total physical activity and prostate cancer risk. **Am J Epidemiol**, v. 159, n. 8, p. 740-9, Apr 2004.
- [12] FRIEDENREICH, C.; COOK, L.S.; MAGLIOCCO, A.M.; DUGGAN, M.A.; COURNEYA, K.S. Case-control study of lifetime total physical activity and endometrial cancer risk. **Cancer Causes Control**, v. 21, n. 7, p. 1105-1116, Jul 2010.
- [13] FRIEDENREICH, C.; COURNEYA, K.S.; BRYANT, H.E. Relation between intensity of physical activity and breast cancer risk reduction. **Med Sci Sports Exerc**, v. 33, n. 9, p. 1538-45, Sep 2001.
- [14] BRIZIO, M.L.; HALLAL, P.C.; LEE, I.M.; DOMINGUES, M.R. Physical activity and lung cancer: a case-control study in Brazil. **J Phys Act Health**, v. 13, n. 3, p. 257-61, Mar 2016.
- [15] AINSWORTH, B.E.; HASKELL, W.L.; HERMMANN, S.D.; MECKES, N.; BASSET, JR. D.R.; TUDOR-LOCKE, C.; GREER, J.L.; VEZINA, J.; WHITT-GLOVER, M.C.; LEON, A.S. 2001. Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. **Med Sci Sports Exerc**, v.43, n.8, p. 1575-81, 2011.
- [16] SAUTER, E.R. Breast cancer prevention: current approaches and future directions. **Eur J Breast Health**, v. 14, n.2., p 64-71. Apr 2018.
- [17] HARVIE, M.; HOWELL, A.; EVANS, D.G. Can diet and lifestyle prevent breast cancer: what is the evidence? **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, e66-73. 2015.
- [18] PÉREZ-SOLIS, M.A.; MAYA-NUÑEZ, G.; CASAS-GONZÁLEZ, P.; OLIVARES, A.; AGUILAR-ROJAS, A. Effects of the lifestyle habits in breast cancer transcriptional regulation. **Cancer Cell Int**, v. 13, n. 16, p. 7, Feb 2016.
- [19] JOHN, E.M.; MIRON, A.; GONG, G.; PHIPPS, A.I.; FELBERG, A.; LI, F.P.; WEST, D.W.; WHITTEMORE, A.S. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. **JAMA**, v. 298, n. 24, p. 2869-76, Dec 2007.
- [20] PARK, B.; PARK, S.; SHIN, H.R.; SHIN, A.; YEO, Y.; CHOI, JY, et al. Population attributable risk of modifiable reproductive factors for breast and ovarian cancers in Korea. **BMC Cancer**, v. 16, n. 5. Jan 2016.



- [21] JERNSTROM, H.; LUBINSKI, J.; LYNCH, H.T.; GHADIRIAN, P.; NEUHAUSEN, S.; ISAACS, C. ET AL. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **J Natl Cancer Inst**, v. 96, n. 14, p. 1094-8, Jul 2004.
- [22] COLDITZ, G.A.; ROSNER, B.A.; CHEN, W.Y.; HOLMES, M.D.; HANKINSON, S.E. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. **J Natl Cancer Inst**, v. 96, n. 3, p. 218-28, Feb 2004.
- [23] COLDITZ, G.A.; ROSNER, B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. **Am J Epidemiol**, v. 152, n. 10, p. 950-64, Nov 2000.
- [24] DELIGEOROGLOU, E.; MICHAELIDIS, E.; CREATSAS, G. Oral contraceptives and reproductive system cancer. **Ann N Y Acad Sci**, v. 997, p. 199-208, Nov 2003.
- [25] MA, H.; BERNSTEIN, L.; PIKE, M.C.; URSIN, G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. **Breast Cancer Res**, v. 8, n. 4, R43, Jun 2006.
- [26] ANDERSON, G.L.; LIMACHER, M.; ASSAF, A.R.; BASSFORD, T.; BERESFORD, S.A.; BLACK, H. ET AL. Effects of conjugates equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, v. 291, n. 14, p. 1701-12, Apr 2014.
- [27] LYNCH, B.M.; NEILSON, H.K.; FRIEDENREICH, C.M. Physical activity and breast cancer prevention. **Recent Results Cancer Res**, v.186. p. 13-42. 2011.
- [28] WU, Y.; ZHANG, D.; KANG, S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. **Breast Cancer Res Treat**, v. 137, n. 3, p. 869-82, Feb 2013.

## **ANEXOS**

### **ANEXO I - QUESTIONÁRIO**

QUESTIONÁRIO									
BLOCO IDENTIFICAÇÃO									
Dados do Entrevistador						Nques _ _ _			
Código do Entrevistador _ _ _									
Data da Entrevista _ _ / _ _ / _ _ _ _									
Qual é o seu nome completo?									
Qual é o seu endereço?									
Rua: _____									
Bairro: _____									
Referência: _____									
Cidade: _____									
1. Qual é a sua data de nascimento?				_ _ / _ _ / _ _ _ _					
2. Qual é a sua idade?				_ _ _ anos					
BLOCO CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS									
3. Cor da pele (apenas observar)				Branca 1 Preta 2 Amarela 3 Parda/morena 4 Indígena 5 IGN 9					
4. A sua cor ou raça é: (ler TODAS as alternativas menos IGN antes de anotar a resposta)				Branca 1 Preta 2 Amarela 3 Parda/morena 4 Indígena 5 IGN 9					
5. Até que série a Sra. estudou?									
Anotação: _____				_ _ _ anos					
5a. A Sra. fez pós-graduação?				Não 0 Sim 1 IGN 9					
Se NÃO → 6									
5b. Qual o último nível de pós-graduação que a Sra. completou? (ler opções de resposta)				Especialização 1 Mestrado 2 Doutorado 3					
Agora falaremos a respeito de <u>aparelhos</u> que a Sra. pode ter em casa:									
6. Na sua casa a Sra. tem:									
Máquinas de lavar roupa?				0	1	2	3	4+	IGN 9
DVD?				0	1	2	3	4+	IGN 9
Geladeira?				0	1	2	3	4+	IGN 9
Freezer ou Geladeira tipo duplex?				0	1	2	3	4+	IGN 9
Computador de mesa ou notebook?				0	1	2	3	4+	IGN 9

Forno de Microondas?	0	1	2	3	4+	IGN 9		
TV normal (tubo)?	0	1	2	3	4+	IGN 9		
TV de LCD/Plasma?	0	1	2	3	4+	IGN 9		
Telefone fixo?	0	1	2	3	4+	IGN 9		
Automóvel (somente de uso particular)?	0	1	2	3	4+	IGN 9		
Aparelho de ar condicionado ou split?	0	1	2	3	4+	IGN 9		
Existe empregada doméstica trabalhando na sua casa?	0	1	2	3	4+	IGN 9		
Quantos banheiros existem na sua casa?	0	1	2	3	4+	IGN 9		

### BLOCO CARACTERÍSTICAS REPRODUTIVAS

**Agora falaremos sobre suas características reprodutivas.**

<b>7. A Sra. teve filhos?</b> Se <b>SIM</b> → <b>7a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>8</b>	Não 0 Sim 1	
<b>7a. Quantos?</b>	1 filho 1 2 filhos 2 3 filhos 3 4 filhos ou mais 4	
<b>8. A Sra. teve gêmeos?</b>	Não 0 Sim 1	
<b>9. Quantos anos a Sra. tinha quando seu primeiro filho nasceu?</b>	___ anos	
<b>10. A Sra. amamentou seu(s) filho(s)?</b> Se <b>SIM</b> → <b>10a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>Bloco características menstruais</b>	Não 0 Sim 1	
<b>10a. Por quantos meses a Sra. amamentou seu primeiro filho?</b> <b>MAIS FILHOS</b> → <b>10b</b> Se <b>NÃO teve mais filhos</b> → <b>Bloco características menstruais</b>	___ meses Menos que 1 mês 88	
<b>10b. Por quantos meses a Sra. amamentou seu segundo filho?</b> <b>MAIS FILHOS</b> → <b>10c</b> Se <b>NÃO teve mais filhos</b> → <b>Bloco características menstruais</b>	___ meses Menos que 1 mês 88	
<b>10c. Por quantos meses a Sra. amamentou seu terceiro filho?</b> <b>MAIS FILHOS</b> → <b>10d</b> Se <b>NÃO teve mais filhos</b> → <b>Bloco características menstruais</b>	___ meses Menos que 1 mês 88	
<b>10d. Por quantos meses a Sra. amamentou seu quarto filho?</b> <b>MAIS FILHOS</b> → <b>10e</b> Se <b>NÃO teve mais filhos</b> → <b>Bloco características menstruais</b>	___ meses Menos que 1 mês 88	
<b>10e. Por quantos meses a Sra. amamentou seu quinto filho?</b> <b>MAIS FILHOS</b> → <b>10f</b> Se <b>NÃO teve mais filhos</b> → <b>Bloco características menstruais</b>	___ meses Menos que 1 mês 88	
<b>10f. Por quantos meses a Sra. amamentou seu sexto filho?</b> <b>MAIS FILHOS</b> → <b>10g</b> Se <b>NÃO teve mais filhos</b> → <b>Bloco características menstruais</b>	___ meses Menos que 1 mês 88	
<b>10g. Por quantos meses a Sra. amamentou seu sétimo filho?</b> <b>MAIS FILHOS</b> → <b>10h</b> Se <b>NÃO teve mais filhos</b> → <b>Bloco características menstruais</b>	___ meses Menos que 1 mês 88	
<b>10h. Por quantos meses a Sra. amamentou seu oitavo filho?</b>	___ meses	

	Menos que 1 mês 88	
<b>BLOCO CARACTERÍSTICAS MENSTRUAIS</b>		
<b>Agora falaremos sobre suas características menstruais.</b>		
11. Quantos anos a Sra. tinha quando menstruou pela primeira vez?	__ __ anos IGN 99	
12. A Sra. já parou de menstruar? Se <b>SIM</b> → <b>12a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>13</b>	Não 0 Sim 1	
12a. Quantos anos a Sra. tinha quando menstruou pela última vez?	__ __ anos IGN 99	
13. A Sra. já tomou pílula? Se <b>SIM</b> → <b>13a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>14</b>	Não 0 Sim 1	
13a. Quantos anos a Sra. tinha quando começou a tomar pílula?	__ __ anos	
13b. Por quanto tempo a Sra. tomou pílula?	__ __ anos __ __ meses	
<b>OBS: PERGUNTAR SÓ PARA MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS</b>		
14. A Sra. fez ou faz terapia de reposição hormonal? Se <b>SIM</b> → <b>14a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>Bloco características antropométricas</b>	Não 0 Sim 1	
14a. Por quanto tempo?	__ __ anos __ __ meses	
<b>BLOCO CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS</b>		
<b>Agora falaremos sobre suas medidas e seu peso corporal.</b>		
15. Qual era seu peso antes do diagnóstico de câncer de mama?	__ __ __, __ __ kg	
16. Qual é o seu peso agora?	__ __ __, __ __ kg	
17. Qual é a sua altura?	__ __ __ cm	
<b>Agora vamos mensurar a circunferência do quadril e da cintura da Sra..</b>		
18. Circunferência do quadril. <i>(Medir a mulher usando fita métrica na parte mais saliente do quadril. Temos que obter 3 medidas.)</i>	__ __ __ cm __ __ __ cm __ __ __ cm	
19. Circunferência da cintura. <i>(Medir a mulher usando fita métrica na altura do umbigo. Temos que obter 3 medidas.)</i>	__ __ __ cm __ __ __ cm __ __ __ cm	
<b>BLOCO TABAGISMO</b>		
<b>Agora vamos falar um pouco sobre cigarro.</b>		
<b>OBS: Considerar ex-fumante se deixou de fumar a partir de 6 meses atrás.</b>	Sim, fuma 1 Não, nunca fumou 2	

<b>20.</b> A Sra. fuma ou já fumou? Se <b>NUNCA</b> fumou → <b>25</b>	Ex- fumante 3	
<b>21.</b> Quantos anos a Sra. tinha quando começou a fumar regularmente? (Regularmente: pelo menos 1 cigarro a cada 30 dias)	__ __ anos IGN 99	
<b>OBS: Perguntar só para ex-fumantes</b> <b>22.</b> Quantos anos a Sra. tinha quando parou de fumar totalmente?	__ __ anos IGN 99	
<b>23.</b> Há quanto tempo a Sra. fuma ou fumou durante quanto tempo?	__ __ anos __ __ meses IGN 9	
<b>24.</b> Em média, no tempo todo que a Sra. fumou, quantos cigarros por dia a Sra. fumava?	__ __ __ cigarros IGN 999	
<b>25.</b> Seu marido/companheiro fuma atualmente? Se <b>NÃO</b> → <b>27</b> <b>NSA</b> → <b>NÃO mora com companheiro</b>	Não 0 Sim 1 NSA 8 IGN 9	
<b>26.</b> Quantos cigarros por dia, em média, seu marido/companheiro fuma?	__ __ __ cigarros IGN 999	
<b>27.</b> Tem alguém que mora na mesma casa e fuma perto da Sra.? Se <b>NÃO</b> ou <b>IGN</b> → <b>Bloco uso de álcool</b>	Não 0 Sim 1 IGN 9	
<b>29.</b> Quantas pessoas?	__ __ pessoas IGN 99	
<b>BLOCO USO DE ÁLCOOL</b>		
<b>Agora vamos falar um pouco sobre o hábito de tomar bebidas de álcool durante a vida.</b>		
<b>30.</b> A Sra. tem ou já teve o hábito de ingerir bebidas alcoólicas? Se <b>SIM</b> → <b>31a</b> Se <b>NÃO</b> ou <b>IGN</b> → <b>Bloco atividade física</b>	Não 0 Sim 1 IGN 9	
<b>31a.</b> Quantos anos a Sra. tinha quando começou a ingerir bebidas alcoólicas?	__ __ anos IGN 99	
<b>31b.</b> Quantos anos a Sra. tinha quando parou de ingerir bebidas alcoólicas?	__ __ anos Se ainda bebe 88 IGN 99	
<b>32.</b> A Sra. costuma ou costumava tomar vinho? Se <b>SIM</b> → <b>32a</b> Se <b>NÃO</b> ou <b>IGN</b> → <b>36</b>	Não 0 Sim 1 IGN 9	
<b>32a.</b> Há quanto tempo a Sra. costuma tomar vinho?	__ __ anos __ __ meses	
<b>33.</b> Quantos dias por semana?	__ dias Menos de um dia por semana 8 IGN 9	
<b>34.</b> Nos dias em que toma ou tomava vinho, quanto tomou por dia? (Nº de vasilhas)	__ __ vasilhas	

35. Tipo de vasilha?	Copo comum (200ml) 1 Taça, cálice 2 Martelo (100ml) 3 Lata (350ml) 4 Garrafa pequena (300ml) 5 Garrafa (600-720ml) 6 IGN 9	
36. A Sra. costuma ou costumava tomar cerveja? Se <b>SIM</b> → <b>36a</b> Se <b>NÃO</b> ou <b>IGN</b> → <b>40</b>	Não 0 Sim 1 IGN 9	
36a. Há quanto tempo a Sra. costuma tomar cerveja?	__ __ anos __ __ meses	
37. Quantos dias por semana?	__ dias Menos de um dia por semana 8 IGN 9	
38. Nos dias em que toma ou tomava cerveja, quanto tomou por dia? ( <i>Nº de vasilhas</i> )	__ __ vasilhas	
39. Tipo de vasilha?	Copo comum (200ml) 1 Taça, cálice 2 Martelo (100ml) 3 Lata (350ml) 4 Garrafa pequena (300ml) 5 Garrafa (600-720ml) 6 IGN 9	
40. A Sra. costuma ou costumava tomar outra bebida como cachaça, caipirinha, uísque, vodka, gim ou rum? Se <b>SIM</b> → <b>40a</b> Se <b>NÃO</b> ou <b>IGN</b> → <b>Bloco atividade física</b>	Não 0 Sim 1 IGN 9	
40a. Há quanto tempo a Sra. começou a tomar outra bebida como cachaça, caipirinha, uísque, vodka, gim ou rum?	__ __ anos __ __ meses	
41. Quantos dias por semana?	__ dias Menos de um dia por semana 8 IGN 9	
42. Nos dia em que toma ou tomava alguma dessas bebidas, quanto tomou por dia? ( <i>Nº de vasilhas</i> )	__ __ vasilhas	
43. Tipo de vasilha?	Copo comum (200ml) 1 Taça, cálice 2 Martelo (100ml) 3 Lata (350ml) 4 Garrafa pequena (300ml) 5 Garrafa (600-720ml) 6 IGN 9	
<b>BLOCO ATIVIDADE FÍSICA</b>		
Agora falaremos sobre os padrões de atividade física durante sua vida. Especificamente farei perguntas sobre suas atividades de lazer, domésticas e ocupacionais.		

Primeiro falaremos sobre todas as atividades de lazer que a Sra. praticou desde sua infância até hoje. Por favor, fale sobre exercícios e atividades esportivas que a Sra. praticou PELO MENOS 10 VEZES DURANTE A VIDA. Além dos esportes e exercícios, também gostaria de saber se a Sra. tem o hábito de caminhar, correr ou andar de bicicleta. Por favor, comece me falando das atividades que a Sra. fez durante os anos escolares incluindo as aulas de Educação Física.

Finalmente, preciso saber que tipo de esforço físico a Sra. tinha em cada atividade seguindo as seguintes categorias. *Categoria 1:* atividades que requerem esforços físicos mínimos. *Categoria 2:* atividades que não são exaustivas, que aumentem levemente os batimentos cardíacos e podem causar transpiração leve e por último, *categoria 3:* atividades que aumentem os batimentos cardíacos e causem muito suor.

Nº	Código	Descrição da atividade	Idade Início	Idade Fim	Frequência da Atividade		Duração		Intensidade Leve 1 Moderada 2 Vigorosa 3
					Nº de dias na semana	Nº de meses por ano	Hora	Min	
44									
45									

Agora vamos falar sobre seus padrões de atividades domésticas e de jardinagem durante a vida. Mais uma vez, começaremos com suas atividades do passado e continuaremos até os dias de hoje. Como auxílio leve em conta como um dia de semana típico é para a Sra.. Serão incluídas atividades realizadas PELO MENOS 10 VEZES DURANTE A VIDA. Então pense quantas horas de jardinagem, lidas domésticas, serviços no pátio e consertos na casa a Sra. faz num dia ou semana típicos. Atividades feitas sentado (tais como costurar e organizar as contas) NÃO SÃO INCLUÍDAS. Já cuidar de crianças e arrumar a casa SÃO INCLUÍDAS.

Também preciso saber que tipo de esforço físico a Sra. tinha em cada atividade seguindo as seguintes categorias. *Categoria 1:* atividades que requerem esforços físicos mínimos. *Categoria 2:* atividades que não são exaustivas, que aumentem levemente os batimentos cardíacos e podem causar transpiração leve e por último, *categoria 3:* atividades que aumentem os batimentos cardíacos e causem muito suor.

Nº	Código	Descrição da Atividade	Idade Início	Idade Fim	Frequência da Atividade		Duração		Intensidade Leve 1 Moderada 2 Vigorosa 3
					Nº dias da semana	Nº de meses por ano	Hora	Min	
60									
61									



Por último falaremos das suas atividades ocupacionais. Por favor, diga-me que trabalhos (pagos ou voluntários) a Sra. fez por PELO MENOS 8 HORAS POR SEMANA DURANTE 4 MESES DO ANO, começando com o seu primeiro trabalho. Por favor, me fale sobre cada trabalho que a Sra. teve. Preciso saber quantos anos a Sra. tinha quando começou e quando acabou, o número de meses por ano, dias por semana, horas por dia que a Sra. trabalhou em cada trabalho. Finalmente, preciso saber que tipo de esforço físico a Sra. tinha em cada trabalho seguindo as seguintes categorias: *Categoria 1*: Trabalhos que requerem apenas sentar-se com caminhadas mínimas. *Categoria 2*: Trabalhos que requerem quantidades mínimas de esforço físico tais como ficar em pé e caminhar vagarosamente. Não há aumento nos batimentos cardíacos nem transpiração. *Categoria 3*: Trabalhos que requerem carregar cargas leves e caminhadas contínuas. Estas atividades aumentariam os batimentos cardíacos levemente e podem causar transpiração leve. E por último, *categoria 4*: Trabalhos que exigem carregar cargas pesadas, caminhadas apressadas e subir escadas. Estas atividades aumentariam substancialmente o batimento cardíaco e podem causar muito suor.

Nº	Nome do trabalho	Descrição da Atividade	Idade Início	Idade Fim	Nº de meses por ano	Nº de dias por semana	Duração		Intensidade  Sedentário 1 Leve 2 Moderada 3 Vigorosa 4	A Sra. já foi para o trabalho caminhando ou de bicicleta?	Como a Sra. vai geralmente? (marque todos necessários)	Nº de meses por ano	Nº de dias por semana	Duração	
							Horas (h)	Min (m)						h	m
74										Não 0 Sim 1	Caminhar 1 Pedalar 2 Outro 3				
75										Não 0 Sim 1	Caminhar 1 Pedalar 2 Outro 3				

BLOCO BARREIRAS PARA A PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA		
Agora falaremos sobre coisas que possam dificultar ou impedir a Sra. de praticar atividade física.		
Quais dos seguintes fatores podem dificultar ou impedir a Sra. de praticar atividade física/exercícios? Para cada fator que eu listar, por favor, responda sim ou não.		
84. Ter medo ou achar perigoso por falta de segurança	Não 0 Sim 1 IGN 9	
85. Sentir desconforto ou dor	Não 0 Sim 1 IGN 9	
86. Se sentir cansada para praticar atividade física	Não 0 Sim 1 IGN 9	
87. Falta de informação sobre atividade física	Não 0 Sim 1 IGN 9	
88. Falta de tempo	Não 0 Sim 1 IGN 9	
89. Falta de dinheiro	Não 0 Sim 1 IGN 9	
90. Não ter local adequado	Não 0 Sim 1 IGN 9	
91. Falta de companhia	Não 0 Sim 1 IGN 9	
92. Não gostar de praticar atividade física	Não 0 Sim 1 IGN 9	
93. Outro. 93a. Qual? _____	Não 0 Sim 1 IGN 9	
BLOCO DADOS DO CÂNCER		
Agora vamos falar sobre sua saúde.		
94. Sua mãe já foi diagnosticada com câncer de mama? Se SIM → 94a Se NÃO → 95	Não 0 Sim 1 IGN 9	
94a. Este diagnóstico foi antes ou depois da menopausa?	Antes da menopausa 1 Depois da menopausa 2 IGN 9	
95. Seu pai já foi diagnosticado com câncer de mama?	Não 0 Sim 1	

		IGN 9																													
<b>96.</b> Sua irmã já foi diagnosticada com câncer de mama? Se <b>SIM</b> → <b>96a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>97</b> <b>NSA</b> → <b>NÃO tem irmã</b>		Não 0 Sim 1 IGN 9 NSA 8																													
<b>96a.</b> Este diagnóstico foi antes ou depois da menopausa?		Antes da menopausa 1 Depois da menopausa 2 IGN 9																													
<b>97.</b> Seu irmão já foi diagnosticado com câncer de mama? <b>NSA</b> → <b>NÃO tem irmão</b>		Não 0 Sim 1 IGN 9 NSA 8																													
<b>98.</b> Sua filha já foi diagnosticada com câncer de mama? Se <b>SIM</b> → <b>98a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>99</b> <b>NSA</b> → <b>NÃO tem filha</b>		Não 0 Sim 1 IGN 9 NSA 8																													
<b>98a.</b> Este diagnóstico foi antes ou depois da menopausa?		Antes da menopausa 1 Depois da menopausa 2 IGN 9																													
<b>99.</b> Seu filho já foi diagnosticado com câncer de mama? <b>NSA</b> → <b>NÃO tem filho</b>		Não 0 Sim 1 IGN 9 NSA 8																													
<b>100.</b> Há quanto tempo a Sra. foi diagnosticada com câncer de mama?		— — meses IGN 9																													
<b>BLOCO DIETA</b>																															
<b>Agora eu gostaria de falar com a Sra. sobre os alimentos que a Sra. costuma comer ao longo da sua vida. Não estamos analisando se a Sra. come bem ou mal, o que nos interessa é saber como foi sua alimentação durante sua vida. Vou listar os nomes de alguns alimentos e peço que a Sra. me diga se comia esses alimentos e com que frequência a Sra. comia.</b>																															
<b>101</b> A Sra. costuma consumir carnes de boi como, por exemplo, contra filé, patinho, coxão duro, acém ou músculo? Se <b>SIM</b> → <b>101a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>102</b>		0 Não 1 Sim																													
<b>101a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?		Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4																													
<b>101b.</b> Quantas vezes?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																					
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de carne de boi durante sua vida.</b>																															
<b>101c.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir carnes de boi como, por exemplo, contra filé, patinho, coxão duro, acém, músculo?		— — anos																													
<b>101d.</b> Com qual frequência, aproximadamente, a Sra. comeu carnes de boi como, por exemplo, contra filé,		Dia 1 Semana 2 Mês 3		Quantas vezes? <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																						

patinho, coxão duro, acém, músculo durante esses anos?	Ano 4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																					
<b>101e.</b> A Sra. parou de ter o hábito de consumir carnes de boi? Se <b>SIM</b> → <b>101f</b> Se <b>NÃO</b> → <b>102</b>		0 Não 1 Sim																					
<b>101f.</b> Desde que idade?		__ __ anos																					
<b>102.</b> A Sra. costumar consumir carnes de porco como, por exemplo, linguiça de porco, lombo ou bisteca? Se <b>SIM</b> → <b>102a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>103</b>		0 Não 1 Sim																					
<b>102a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?		Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4																					
<b>102b.</b> Quantas vezes?	<table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de carne de porco durante sua vida.</b>																							
<b>102c.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir carnes de porco como, por exemplo, linguiça de porco, lombo ou bisteca?		__ __ anos																					
<b>102d.</b> Com qual frequência, aproximadamente, a Sra. comeu carnes de porco como, por exemplo, linguiça de porco, lombo ou bisteca durante esses anos?	Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4	Quantas vezes? <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
<b>102e.</b> A Sra. parou de ter o hábito de consumir carnes de porco? Se <b>SIM</b> → <b>102f</b> Se <b>NÃO</b> → <b>103</b>		0 Não 1 Sim																					
<b>102f.</b> Desde que idade?		__ __ anos																					
<b>103.</b> A Sra. costuma consumir gordura animal como, por exemplo, frituras (batata frita, ovo frito, salgados fritos) ou alimentos industrializados (lasanha congelada, bolachas recheadas e sorvete)? Se <b>SIM</b> → <b>103a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>104</b>		0 Não 1 Sim																					
<b>103a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?		Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4																					
<b>103b.</b> Quantas vezes?	<table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>														
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de gordura animal durante sua vida.</b>																							
<b>103c.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir gordura animal como, por exemplo, frituras (batata frita, ovo frito, salgados fritos) ou alimentos industrializados (lasanha congelada, bolachas recheadas e sorvete)?		__ __ anos																					
<b>103d.</b> Com qual frequência,	Dia 1	Quantas vezes?																					

aproximadamente, a Sra. comeu gordura animal como, por exemplo, frituras (batata frita, ovo frito, salgados fritos) ou alimentos industrializados (lasanha congelada, bolachas recheadas e sorvete) durante esses anos?	Semana 2 Mês 3 Ano 4	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>103e.</b> A Sra. parou de ter o hábito de consumir gordura animal? Se <b>SIM</b> → <b>103f</b> Se <b>NÃO</b> → <b>104</b>												0 Não 1 Sim	
<b>103f.</b> Desde que idade?												___ anos	
<b>104.</b> A Sra. costuma consumir verduras como, por exemplo, acelga, agrião, alface, almeirão, brócolis, rúcula, couve flor, espinafre, rabanete e repolho? Se <b>SIM</b> → <b>104a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>105</b>												0 Não 1 Sim	
<b>104a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?												Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4	
<b>104b.</b> Quantas vezes?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de verduras durante sua vida.</b>													
<b>104c.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir verduras como, por exemplo, acelga, agrião, alface, almeirão, brócolis, rúcula, couve flor, espinafre, rabanete e repolho?												___ anos	
<b>104d.</b> Com qual frequência, aproximadamente, a Sra. comeu verduras como, por exemplo, acelga, agrião, alface, almeirão, brócolis, rúcula, couve flor, espinafre, rabanete e repolho durante esses anos?	Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4	Quantas vezes?											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>104e.</b> A Sra. parou de ter o hábito de consumir verduras? Se <b>SIM</b> → <b>104f</b> Se <b>NÃO</b> → <b>105</b>												0 Não 1 Sim	
<b>104f.</b> Desde que idade?												___ anos	
<b>105.</b> A Sra. costuma consumir legumes como, por exemplo, abóbora, abobrinha, berinjela, beterraba, cenoura, chuchu, ervilha, mandioca, milho verde, pimentão vermelho, pimentão amarelo, pimentão verde, pepino, vagem, tomate e gengibre?												0 Não 1 Sim	
<b>105a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?												Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4	
<b>105b.</b> Quantas vezes?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de legumes durante sua vida.</b>													

<b>105c.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir legumes como, por exemplo, abóbora, abobrinha, berinjela, beterraba, cenoura, chuchu, ervilha, mandioca, milho verde, pimentão vermelho, pimentão amarelo, pimentão verde, pepino, vagem, tomate e gengibre?		____ anos																					
<b>105d.</b> Com qual frequência, aproximadamente, a Sra. comeu legumes como, por exemplo, abóbora, abobrinha, berinjela, beterraba, cenoura, chuchu, ervilha, mandioca, milho verde, pimentão vermelho, pimentão amarelo, pimentão verde, pepino, vagem, tomate e gengibre durante esses anos?	Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4	Quantas vezes? <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
<b>105e.</b> A Sra. parou de ter o hábito de consumir verduras? Se <b>SIM</b> → <b>105f</b> Se <b>NÃO</b> → <b>106</b>		0 Não 1 Sim																					
<b>105f.</b> Desde que idade?		____ anos																					
<b>106.</b> A Sra. costuma consumir frutas ou suco de frutas como, por exemplo, abacate, abacaxi, ameixa, banana, figo, laranja, limão, mamão, uva, pêssgo, manga, bergamota, maçã, melancia e melão? Se <b>SIM</b> → <b>106a</b> Se não → <b>107</b>		0 Não 1 Sim																					
<b>106a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?		Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4																					
<b>106b.</b> Quantas vezes?	<table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de frutas durante sua vida.</b>																							
<b>106c.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir frutas ou suco de frutas como, por exemplo, abacate, abacaxi, ameixa, banana, figo, laranja, limão, mamão, uva, pêssgo, manga, bergamota, maçã, melancia e melão?		____ anos																					
<b>106d.</b> Com qual frequência, aproximadamente, a Sra. consumiu frutas ou suco de frutas como, por exemplo, abacate, abacaxi, ameixa, banana, figo, laranja, limão, mamão, uva, pêssgo, manga, bergamota, maçã, melancia e melão durante esses anos?	Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4	Quantas vezes? <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10														
<b>106e.</b> A Sra. parou de ter o hábito de consumir frutas? Se <b>SIM</b> → <b>106f</b> Se <b>NÃO</b> → <b>107</b>		0 Não 1 Sim																					
<b>106f.</b> Desde que idade?		____ anos																					
<b>107.</b> A Sra. costuma consumir suco de frutas industrializado como, por exemplo, Maguary, em pó ou pronto para servir? Se <b>SIM</b> → <b>107a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>108</b>		0 Não 1 Sim																					
<b>107a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?		Dia 1																					

							Semana 2 Mês 3 Ano 4					
<b>107b.</b> Quantas vezes?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de sucos durante sua vida.</b>												
<b>107c.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir suco de frutas industrializado como, por exemplo, Maguary, em pó ou pronto para servir?							___ anos					
<b>107d.</b> Com qual frequência, aproximadamente, a Sra. consumiu suco de frutas industrializado como, por exemplo, Maguary, em pó ou pronto para servir durante esses anos?	Dia 1		Quantas vezes?									
	Semana 2		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Mês 3											
Ano 4												
<b>107e.</b> A Sra. parou de ter o hábito de consumir suco de frutas industrializado? Se <b>SIM</b> → <b>107f</b> Se <b>NÃO</b> → <b>108</b>							0 Não 1 Sim					
<b>107f.</b> Desde que idade?							___ anos					
<b>108.</b> A Sra. costuma consumir refrigerante? Se <b>SIM</b> → <b>108a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>109</b>							0 Não 1 Sim					
<b>108a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?							Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4					
<b>108b.</b> Quantas vezes?	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<b>108c.</b> Qual tipo de refrigerante a Sra. consome? (ler as opções)			Normal (com açúcar) 1 Diet/Light/Zero 2									
<b>108d.</b> Qual o tipo que Sra. consome mais frequentemente?			Normal (com açúcar) 1 Diet/Light/ Zero 2									
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de refrigerantes durante sua vida.</b>												
<b>108e.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir refrigerantes?							___ anos					
<b>108f.</b> Com qual frequência, aproximadamente, a Sra. consumiu refrigerante durante esses anos?	Dia 1		Quantas vezes?									
	Semana 2		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Mês 3											
Ano 4												
<b>108g.</b> A Sra. parou de ter o hábito de consumir refrigerantes? Se <b>SIM</b> → <b>108h</b> Se <b>NÃO</b> → <b>109</b>							0 Não 1 Sim					
<b>108h.</b> Desde que idade?							___ anos					
<b>109.</b> A Sra. costuma consumir doces como, por exemplo, balas, pirulitos, chocolates, bombom, leite condensado, tortas, pudins, creme de leite, chantilly ou mousses? Se <b>SIM</b> → <b>109a</b> Se <b>NÃO</b> → <b>110</b>							0 Não 1 Sim					

<b>109a.</b> Este consumo é por dia, semana, mês ou ano?						Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4																											
<b>109b.</b> Quantas vezes?			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																					
<b>Agora gostaria de saber seu consumo de doces durante sua vida.</b>																																	
<b>109c.</b> Desde qual idade a Sra. tem o costume de consumir doces como, por exemplo, balas, pirulitos, chocolates, bombom, leite condensado, tortas, pudins, creme de leite, chantilly ou mousses?								___ __ anos																									
<b>109d.</b> Com qual frequência, aproximadamente, a Sra. consumiu doces como, por exemplo, balas, pirulitos, chocolates, bombom, leite condensado, tortas, pudins, creme de leite, chantilly ou mousses durante esses anos?			Dia 1 Semana 2 Mês 3 Ano 4		<b>Quantas vezes?</b> <table border="1"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																								
<b>Muito obrigada pela sua atenção!</b>																																	



## ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisador responsável: MSc. Maria Laura Resem Brizio

Instituição: ESEF/UFPeI

Endereço: Luís Camões, 625.

Telefone: 32732752

CONCORDO EM PARTICIPAR DO ESTUDO "**ATIVIDADE FÍSICA E CÂNCER DE MAMA: UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE NO SUL DO BRASIL**". ESTOU CIENTE DE QUE ESTOU SENDO CONVIDADA A PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE DO MESMO.

**PROCEDIMENTOS:** Fui informada de que o objetivo geral será "Verificar a associação entre a prática de atividade física durante toda vida e a incidência de câncer de mama no sul do Brasil", cujos resultados serão mantidos em sigilo e somente serão usadas para fins de pesquisa. Estou ciente de que a minha participação envolverá responder a um questionário com duração de aproximadamente 45 minutos sobre a prática de atividade física durante a vida.

**RISCOS E POSSÍVEIS REAÇÕES:** Fui informada de que não existem riscos no estudo.

**BENEFÍCIOS:** O benefício de participar na pesquisa relaciona-se ao fato que os resultados serão incorporados ao conhecimento científico e posteriormente a situações de ensino-aprendizagem.

**PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:** Como já me foi dito, minha participação neste estudo será voluntária e poderei interrompê-la a qualquer momento.

**DESPESAS:** Eu não terei que pagar por nenhum dos procedimentos, nem receberei compensações financeiras.

**CONFIDENCIALIDADE:** Estou ciente que a minha identidade permanecerá confidencial durante todas as etapas do estudo.

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

Nome do participante/representante legal: \_\_\_\_\_

Identidade: \_\_\_\_\_

ASSINATURA: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR:** Expliquei a natureza, objetivos, riscos e benefícios deste estudo. Coloquei-me à disposição para perguntas e as respondi em sua totalidade. O participante compreendeu minha explicação e aceitou, sem imposições, assinar este consentimento. Tenho como compromisso utilizar os dados e o material coletado para a publicação de relatórios e artigos científicos referentes a essa pesquisa. Se o participante tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da ESEF/UFPeI – Rua Luís de Camões, 625 – CEP: 96055-630 - Pelotas/RS; Telefone:(53)3273-2752.

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL \_\_\_\_\_

## **ANEXO III – NORMAS PARA SUBMISSÃO ARTIGO I**

### **JOURNAL OF PHYSICAL ACTIVITY & HEALTH**

#### **AUTHOR GUIDELINES**

The Journals Division at Human Kinetics adheres to the criteria for authorship as outlined by the International Committee of Medical Journal Editors\*:

Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based only on substantial contributions to:

- a. Conception and design, or analysis and interpretation of data; and
- b. Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and
- c. Final approval of the version to be published.

Conditions a, b, and c must all be met. Individuals who do not meet the above criteria may be listed in the acknowledgments section of the manuscript.

\*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. New England Journal of Medicine, 1991, 324, 424–428.

#### **OPEN ACCESS**

Human Kinetics is pleased to allow our authors the option of having their articles published Open Access within JPAH. In order for an article to be published Open Access, authors must complete and return the Request for Open Access form and provide payment for this option.

#### **MANUSCRIPT GUIDELINES**

JPAH is a peer-reviewed journal. Manuscripts reporting Original Research, Public Health Practice, Technical Notes, Brief Reports, or Reviews will be reviewed by at least two reviewers with expertise in the topical field, and the review process usually takes 6 to 8 weeks. A double-blind method is used for the review process, meaning authors and reviewers remain unknown to each other.

All types of manuscripts submitted to JPAH are judged on the following primary criteria: adherence to accepted scientific principles and methods, the significant or novel contribution to research or practice in the field of physical activity, clarity and conciseness of writing, and interest to the readership. There are no page charges to contributors.

Manuscripts generally should not exceed 25 pages (~5,000 words including everything except title and abstract pages; the word limit includes the reference section). Reviews should not exceed a total of 30 pages and Brief Reports should not exceed 15 pages. Major exceptions to these criteria must be approved through the Editorial Office before submission. Submissions should not include more than 10 tables/graphics, and should follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (visit ICMJE for more detail). JPAH welcomes and encourages the submission of supplementary materials to be included with the article. These files are placed online and can be accessed from the JPAH website. Supplemental material can include relevant appendices, tables, details of the methods (e.g., survey instruments), or images. Contact the Editorial Office for approval of any supplemental materials.

## **STANDARDIZED PUBLICATION REPORTING GUIDES**

JPAH highly recommends that authors refer to relevant published reporting guidelines for different types of research studies. Examples of reporting guidelines include:

1. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)
2. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE)
3. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)
4. STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE)
5. Improving the Quality of Web Surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES)

Manuscripts must be submitted in Microsoft Word® (\*.doc) or rich text (\*.rtf) format only. Do not submit a .pdf file. Graphics should be submitted in .tif or .jpg

formats only. Before submitting, authors should complete the Manuscript Submission Checklist (see below). Authors may be asked to provide Human Kinetics with photo-ready graphics and/or a hard copy of the text. Authors are responsible for confirming the accuracy of the final copy, particularly the accuracy of references, and to retain a duplicate copy to guard against loss. Final review of the pre-published text is the responsibility of the authors. Authors of manuscripts accepted for publication must transfer copyright to Human Kinetics, as applicable.

**Cover letter.** Submissions must include a cover letter stating that the manuscript has not been previously published (except in abstract form), is not presently under consideration by another journal, and will not be submitted to another journal before a final editorial decision from JPAH is rendered. Full names, institutional affiliations, and email addresses of all authors, as well as the full mailing address, telephone number, and fax number of the corresponding author, must be provided. Authors must also provide a statement disclosing any relevant financial interests related to the research.

## **MANUSCRIPT TYPES**

**Original Research.** A manuscript describing the methods and results of a research study (quantitative or qualitative), including the background and purpose of the study, a detailed description of the research design and methods, clear and comprehensive presentation of results, and discussion of the salient findings.

## **MANUSCRIPT SECTIONS**

The order of submission must be (1) Title page, (2) Abstract, (3) Text, (4) Acknowledgments, (5) Funding source, (6) References, (7) Tables, (8) Figures/Graphics.

**Title page.** The manuscript must include a title page that provides the full title, a brief running head, manuscript type (see definitions above), three to five key words not used in the title of the manuscript, abstract word count, manuscript word count (inclusive of all pages except the abstract and title page), and date of manuscript submission. Do not include author names on the title page.

**Abstract.** All manuscripts must have a structured abstract of no more than 200 words. Required headings are (1) Background, (2) Methods, (3) Results, and (4) Conclusions.

**Text.** The entire manuscript must be double-spaced, including the abstract, references, and tables. Line numbers must appear on each page in the left margin. A brief running head is to be included on the upper right corner of each page; page numbers must appear on the bottom right corner of each page.

For studies involving human subjects, the Methods section must include statements regarding institutional approval of the protocol and obtaining informed consent. For studies using animals, the Methods section must include a statement regarding institutional approval and compliance with governmental policies and regulations regarding animal welfare.

**Acknowledgments.** Provide the names, affiliations, and the nature of the contribution for all persons not included as an author who played a critical role in the study.

**Funding source/trial registration.** Details of all funding sources for the work should be provided (including agency name, grant numbers, etc.). Provide the registry name and registration number for all clinical trials (see JPAH Ethics Policies below).

Example: “This work was supported by a grant (grant #) from the National Cancer Institute, National Institutes of Health. This study is registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (No. xxxxx).”

**References.** For reference lists, authors must follow the guidelines found in the American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors (10th ed.). Examples of reference style:

Journal articles: Surname of first author, initials, then surname and initials of each coauthor; title of article (capitalize only the first word and proper nouns), name of the journal (italicized and abbreviated according to style of Index Medicus), year, volume, and inclusive page numbers.

Melby CL, Osterberg K, Resch A, Davy B, Johnson S, Davy K. Effect of carbohydrate ingestion during exercise on post-exercise substrate oxidation and energy intake. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2002;12:294–309.

Book references: Author(s) as above, title of book (italicized and all major words capitalized), city and state/province of publication, publisher, and year.

Pearl AJ. *The Female Athlete*. Champaign, Ill: Human Kinetics; 1993.

Chapter in an edited book: Same as book references, but add the name of the chapter author(s) and title of chapter (capitalize first word and proper nouns) before the book information and inclusive page numbers.

Perrin DH. The evaluation process in rehabilitation. In: Prentice WE, ed. *Rehabilitation Techniques in Sports Medicine*. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby Year Book; 1994:253–276.

**Tables.** Each table must be accompanied by an explanatory title so that it is intelligible without specific reference to the text. Column headings and all units of measure must be labeled clearly within each table; abbreviations and acronyms must be fully explained in the table or footnotes without reference to the text.

**Figures/Graphics.** Graphics should be prepared with clean, crisp lines, and be camera-ready. For shading, stripe patterns or solids (black and white) are better choices than colors. Graphics created on standard computer programs will be accepted. Graphics should be submitted in .tif or .jpg formats only. Each figure and photo must be properly identified. A hard copy may be requested. If photos are used, they should be black and white, clear, and show good contrast.

## MANUSCRIPT SUBMISSION CHECKLIST

Before submitting a first or revised manuscript, the following criteria must be met:

- All sections are double-spaced
- Line numbers appear in left margin
- Page numbers appear in bottom right corner
- Brief running head appears in upper right corner
- Title page does not include author names or affiliations
- Abstract is formatted and contains fewer than 200 words
- Page count under limit for the manuscript type (15, 25, or 30 pages)
- Fewer than 10 tables/figures
- References are formatted per AMA guidelines

## SUBMITTING AUTHOR REVISIONS

Authors often submit their responses to reviewer comments and the modifications in the manuscript in a variety of different ways, making it quite difficult for reviewers and the Senior Associate Editors to review revisions. When submitting a revised manuscript, the author must be certain to answer all reviewer questions, comments, and concerns by including a separate response document in addition to the revised manuscript. The response document should follow the format of the Revision Template, including the reviewer comment, the author response, and the modification made to the revised manuscript (including page and line number). All modifications to the manuscript should be highlighted in yellow. Authors NOT following these guidelines when submitting their revision will have their manuscript rejected from further consideration.

## NOTICE TO AUTHORS WISHING TO SUBMIT TO JPAH

The Journal of Physical Activity and Health is becoming increasingly competitive. We continue to receive many more manuscripts than we can possibly publish. Therefore, in order to reduce any delay in publishing the best science, the following guidelines should be considered prior to submitting a manuscript.

The following types of manuscripts will be given the **lowest priority** and are the most likely to be rejected without review:

- Small, cross-sectional, descriptive studies without any innovative features (e.g., the association between physical activity and body mass index)
- Pilot studies
- Studies having no control or reference group
- Studies in which physical activity is merely a covariable of interest
- Methodological studies with no health-related outcome (e.g., associations among three types of accelerometers)

The types of studies given the **highest priority** are the following:

- Etiologic or experimental studies testing a specific hypothesis or highlighting a specific mechanism relating physical activity or inactivity to health and function

- Prospective or longitudinal studies
- Evaluation studies of effective public health practice
- Studies that are truly innovative and reflect progressive thinking

## **JPAH ETHICS POLICIES**

The Committee on Publication Ethics ([COPE](#)), International Committee of Medical Journal Editors ([ICMJE](#)), and the Council of Science Editors ([CSE](#)) are excellent sources of information regarding misconduct in scientific publication. JPAH ethics policies are modeled after guidance from these three organizations.

**Authorship Criteria.** As noted earlier, JPAH adheres to the criteria for authorship as outlined by the ICMJE. Each author must provide any relevant information upon request to substantiate their contributions.

**Duplicate Publication.** All manuscripts must not have been published previously in any format (internet website, journal, newsletter, etc.), with the exception of abstracts presented at scientific meetings.

**Compliance with NIH Public Access Policy Requirements.** The National Institutes of Health (NIH), as well as other research funding agencies, require open access of all publications they fund. JPAH and Human Kinetics, Inc., will work with authors on a case-by-case basis to be compliant with NIH Public Access Policy.

**Violations of Journal Ethics Policies.** Falsification of data, duplicate publication, breach of confidentiality, abuse of research subjects, and so on are considered violations of the ethical conduct of research. JPAH reserves the right to investigate and impart punishment for any such violation. All allegations of potential misconduct will be investigated by the JPAH editorial team, Human Kinetics, Inc., and possibly external experts on a case-by-case basis and final decisions will be agreed upon by the Editors in consultation with the JPAH Editorial Board and guided by the COPE, ICMJE, and CSE standards.

## **SUBMIT A MANUSCRIPT**

Articles are to be submitted electronically via ScholarOne (see submission button at the top of this page). First-time authors will create an account by following



the directions on the ScholarOne page. Authors will be asked to submit a “blinded” version of their article and a separate cover sheet with names, institutional affiliations, and contact information.

Please visit ScholarOne to download JPAH’s copyright form, located under the "Instructions & Forms" link in the upper right corner. You do not need an account to access this information.

## **ANEXO IV – NORMAS PARA SUBMISSÃO ARTIGO II**

### **CANCER EPIDEMIOLOGY**

#### **DESCRIPTION**

Cancer Epidemiology is dedicated to increasing understanding about cancer causes, prevention and control. The scope of the journal embraces all aspects of cancer epidemiology including:

- Descriptive epidemiology statistics
- Studies of risk factors for disease initiation, development and prognosis
- Screening and early detection
- Prevention and control
- Methodological issues

The journal publishes original research articles (full length and short reports), systematic reviews and meta-analyses, editorials, commentaries and letters to the editor commenting on previously published research.

Cancer Epidemiology (Cancer Epidemiol.) is indexed and abstracted in: MEDLINE/PubMed, Current Contents/Clinical Medicine, the Science Citation Index Expanded, and Thomson Reuters Journal Citation Reports (Science Edition).

#### **GUIDE FOR AUTHORS**

Cancer Epidemiology accepts the following article types for publication:

**Original Research Articles:** Research articles which have not been published previously, except in a preliminary form, may be submitted as original full length

research papers. Research articles must contain a structured abstract of 250 words or less, a list of up to ten keywords, and are limited to 3,000 words in length. Authors whose manuscripts exceed 3,000 words are asked to state this in their covering letter to the Editor-in-Chief.

## **SUBMISSION CHECKLIST**

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

Ensure that the following items are present:

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

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

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

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)

- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
  - Journal policies detailed in this guide have been reviewed
  - Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements
- For further information, visit our Support Center.

## **AUTHORSHIP CONTRIBUTION**

The contribution of each author must be documented in a separate file and uploaded with your manuscript and Conflict of Interest statement. Cancer Epidemiology adheres to the guidelines adopted by the International Committee of Medical Journal Editors ("Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals", available from <http://www.icmje.org>). According to the guidelines, authorship should be based on:

- 1) substantial contributions to conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data;
- 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published.

## **SUBMISSION**

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail. Submit your article. Please submit your article via <https://www.evise.com/profile/api/navigate/CANEP>.

Please submit the names and institutional e-mail addresses of several potential referees. For more details, visit our Support site. Note that the editor retains the sole right to decide whether or not the suggested reviewers are used.

## **PREPARATION**

### **NEW SUBMISSIONS**

Submission to this journal proceeds totally online and you will be guided stepwise through the creation and uploading of your files. The system automatically converts your files to a single PDF file, which is used in the peer-review process. As part of the Your Paper Your Way service, you may choose to submit your manuscript as a single file to be used in the refereeing process. This can be a PDF file or a Word document, in any format or layout that can be used by referees to evaluate your manuscript. It should contain high enough quality figures for refereeing. If you prefer to do so, you may still provide all or some of the source files at the initial submission. Please note that individual figure files larger than 10 MB must be uploaded separately.

There are no strict requirements on reference formatting at submission. References can be in any style or format as long as the style is consistent. Where applicable, author(s) name(s), journal title/book title, chapter title/article title, year of publication, volume number/book chapter and the pagination must be present. Use of DOI is highly encouraged. The reference style used by the journal will be applied to the accepted article by Elsevier at the proof stage. Note that missing data will be highlighted at proof stage for the author to correct. Figures and tables embedded in text. Please ensure the figures and the tables included in the single file are placed next to the relevant text in the manuscript, rather than at the bottom or the top of the file. The corresponding caption should be placed directly below the figure or table.

## **ARTICLE STRUCTURE**

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

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

**Material and methods.** Provide sufficient details to allow the work to be reproduced by an independent researcher. Methods that are already published should be summarized, and indicated by a reference. If quoting directly from a previously

published method, use quotation marks and also cite the source. Any modifications to existing methods should also be described.

**Theory/calculation.** A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

**Results.** Results should be clear and concise.

**Discussion.** This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

**Conclusions.** The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

**Appendices.** If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

## ESSENTIAL TITLE PAGE INFORMATION

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials.

**ENSURE THAT THE E-MAIL ADDRESS IS GIVEN AND THAT CONTACT DETAILS ARE KEPT UP TO DATE BY THE CORRESPONDING AUTHOR.**

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

**Word Count.** Please include **word count** details on the title page of your manuscript. This should be a summary of the word counts of the abstract, the total manuscript (excluding references, tables and figures), and the word count for the highlights (highlights should be no more than 80 characters).

**Abstract.** Prepare a short and concise abstract of your manuscript with a maximum of 250 words which summarises its content (reduced to a maximum of 150 words for a short report or descriptive short report from a local or regional registry). Cancer Epidemiology requires a structured abstract for original research papers, short communications and descriptive short communications from local or regional registries. Please use these headings for your abstract: Background, Methods, Results, and Conclusion, following the structure of your paper as closely as is possible.

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

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

**Formatting of funding sources.** List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements: Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa]. It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, please include the following sentence: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

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

**References.** Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not recommended in the reference list, but may be mentioned in the text. If these references are included in the reference list they should follow the standard reference style of the journal and should include a substitution of the publication date with either 'Unpublished results' or 'Personal communication'. Citation of a reference as 'in press' implies that the item has been accepted for publication.

### **Reference style**

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given. Example: '..... as demonstrated [3,6]. Barnaby and Jones [8] obtained a different result ....'

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

Reference to a journal publication:

[1] J. van der Geer, J.A.J. Hanraads, R.A. Lupton, The art of writing a scientific article, *J. Sci. Commun.* 163 (2010) 51–59.

Reference to a book:

[2] W. Strunk Jr., E.B. White, *The Elements of Style*, fourth ed., Longman, New York, 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] G.R. Mettam, L.B. Adams, How to prepare an electronic version of your article, in: B.S. Jones, R.Z.

Smith (Eds.), *Introduction to the Electronic Age*, E-Publishing Inc., New York, 2009, pp. 281–304.

Reference to a website:

[4] Cancer Research UK, Cancer statistics reports for the UK. <http://www.cancerresearchuk.org/>

[aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/](http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/), 2003 (accessed 13 March 2003).

Reference to a dataset:

[dataset] [5] M. Oguro, S. Imahiro, S. Saito, T. Nakashizuka, Mortality data for Japanese oak wilt

disease and surrounding forest compositions, *Mendeley Data*, v1, 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Journal abbreviations source:

Journal names should be abbreviated according to the List of Title Word Abbreviations.

## **AFTER ACCEPTANCE**

### **Online proof correction**

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



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

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