

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa**



**Estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física
em mulheres com cancro da mama**

Matilde Pastori Soares d'Albergaria Pessanha

Orientadores:

Dr.^a Diana Pereira Alexandre

Prof. Doutora Marisa Paula Duarte Fernandes de Andrade Baeta Guerreiro Cebola

**Dissertação especialmente elaborada para a obtenção de grau de Mestre em
Nutrição Clínica**

Lisboa, 2022

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina
Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa**



**Estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física
em mulheres com cancro da mama**

Matilde Pastori Soares d'Albergaria Pessanha

Orientadores:

Dr.^a Diana Pereira Alexandre

Prof. Doutora Marisa Paula Duarte Fernandes de Andrade Baeta Guerreiro Cebola

**Dissertação especialmente elaborada para a obtenção de grau de Mestre em
Nutrição Clínica**

Lisboa, 2022

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 22 de Fevereiro de 2022.

Agradecimentos

Às minhas orientadoras, Dr.^a Diana Alexandre e Professora Doutora Marisa Cebola, pelos conhecimentos transmitidos e pela sua constante e empenhada disponibilidade no sentido de me apoiarem durante todo o processo de realização deste trabalho.

Aos docentes do Conselho de Mestrado, Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro, Professora Doutora Helena Cortez Pinto, Professora Doutora Joana Sousa, Professor Doutor Lino Mendes e Professora Doutora Marisa Cebola, pelo empenho e coordenação do Curso.

À Dr.^a Eugénia Santos Silva, coordenadora da Unidade de Nutrição e Dietética do Instituto Português de Oncologia de Lisboa EPE (IPOLFG), por ter apoiado a realização deste estudo.

À Dr.^a Catarina Santos, coordenadora da Clínica Multidisciplinar da Mama do IPOLFG, pelo seu contributo na seleção de doentes e por ter autorizado a recolha de dados neste serviço.

Às Enfermeiras responsáveis pela consulta de estomaterapia, do IPOLFG pela disponibilização de um espaço para a realização das avaliações.

À Professora Doutora Elisabete Carolino, docente da Área Científica de Matemática da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTeSL), pelo apoio fundamental na análise estatística.

À Professora Doutora Ana Catarina Moreira, diretora da Licenciatura em Dietética e Nutrição na ESTeSL, pela disponibilidade de empréstimo do equipamento necessário para avaliação do estado nutricional.

A todas as doentes da Clínica Multidisciplinar da Mama do IPOLFG que consentiram participar neste estudo e assim permitir a realização deste trabalho.

À minha família, em particular aos meus Pais e irmãos, por todo o apoio dado durante o Mestrado.

A todos, muito obrigada.

Resumo

Introdução

O cancro da mama é o mais incidente mundialmente. O aumento ponderal e a alteração da composição corporal são efeitos secundários frequentes em doentes com cancro da mama sob quimioterapia. A dieta e a prática de atividade física também têm influência no peso e composição corporal bem como no desenvolvimento e progressão desta neoplasia. O objetivo desta investigação é caracterizar o estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânica e a prática de atividade física de mulheres com cancro da mama propostas para quimioterapia.

População e Métodos

Foi realizado um estudo observacional transversal em mulheres com cancro da mama propostas para quimioterapia. O estado nutricional foi classificado através dos índices de massa magra (FFMI) e massa gorda (FMI), índice de massa corporal (IMC) e força de prensão palmar (FPP). A adesão à dieta mediterrânica foi avaliada através do questionário PREDIMED e a prática de atividade física através do questionário global de atividade física. As associações foram consideradas estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%.

Resultados

Avaliaram-se 61 doentes com média de idades de 52 ± 11 anos. A prevalência de excesso de peso foi de 70,4%, o FMI encontrava-se elevado em 79,3%, o FFMI encontrava-se baixo em 24,1% e 4,9% dos doentes apresentavam FPP baixa. 11,5% das doentes apresentaram elevada adesão à dieta mediterrânica e 49,2% cumpre as recomendações de atividade física.

A idade está inversamente associada à adesão à dieta mediterrânica ($p=0,020$), mas não apresenta associação com a prática de atividade física ($p=0,104$).

Doentes que cumprem as recomendações de atividade física apresentam, em média, menor IMC ($p= 0,049$). Não se verificou associação significativa entre o estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e cumprimento das recomendações de atividade física.

Conclusões

Os resultados obtidos demonstram uma elevada prevalência de excesso de peso e de massa gorda e reduzida adesão à dieta mediterrânica.

Palavras-chave

Cancro da mama; estado nutricional; dieta mediterrânica; atividade física.

Abstract

Background

Breast cancer is the most common cancer worldwide. Weight gain and changes in body composition are side effects in breast cancer patients undergoing chemotherapy. Diet and physical activity also influence weight and body composition as well as breast cancer development and progression. The objective of this investigation is to characterize the nutritional status, the adherence to mediterranean diet and the practice of physical activity of breast cancer patients proposed chemotherapy.

Study population and methods

A cross-sectional analysis was performed to women with breast cancer proposed to chemotherapy. Nutritional status was classified using fat-free mass index (FFMI), fat mass index (FMI), body mass index (BMI) and handgrip strength (HGS). Adherence to mediterranean diet was assessed using the PREDIMED questionnaire and physical activity practice using the Global Physical Activity Questionnaire. The associations were considered statistically significant at a significant level of 5%.

Results

61 patients with mean age of 52 ± 11 years were included in the study. Excess weight was 70,4%, FMI was high in 79,3%, FFMI was low in 24,1% and 4,9% of the patients had low HGS. High adherence to mediterranean diet was seen in 11,5% of the cases and physical activity recommendations were achieved by 49,2% of the patients. Age was inversely associated with adherence to mediterranean diet ($p= 0,020$), but it isn't associated with physical activity ($p= 0,104$). Patients who achieve physical activity recommendations have, on average, lower BMI ($p= 0,049$). There was

no statistically significant association between nutritional status, adherence to mediterranean diet and achievement of physical activity recommendations.

Conclusion

The results demonstrate a high prevalence of excess weight and fat mass and reduced adherence to mediterranean diet.

Key-words

Breast cancer; nutritional status; mediterranean diet; physical activity.

Índice geral

Agradecimentos.....	IV
Resumo	V
<i>Abstract</i>	VII
Índice geral.....	IX
Índice de tabelas	XI
Índice de figuras	XII
Índice de gráficos	XII
Lista de abreviaturas	XIII
CAPÍTULO I - Introdução.....	1
1. Cancro da mama	2
1.1. Incidência: Panorama mundial e nacional.....	2
1.2. Fisiopatologia.....	3
1.3. Métodos de deteção do cancro da mama	6
1.4. Classificação.....	7
1.5. Tipos de tratamento	10
2. Estado nutricional	12
2.1. Impacto do cancro da mama no estado nutricional.....	12
2.2. Estado nutricional como fator de prognóstico	14
2.3. Métodos de avaliação do estado nutricional	18
2.3.1. Bioimpedância elétrica	19
2.3.2. Avaliação Antropométrica.....	21
2.3.3. Força de preensão palmar	23
3. Dieta mediterrânica	36
3.1. Definição e características	36
3.2. Benefícios	37
3.3. O papel da dieta mediterrânica no cancro da mama.....	45
3.4. Questionários de adesão à dieta mediterrânica	50
3.5 Adesão à dieta mediterrânica na população portuguesa	54
4. Atividade física e cancro.....	65
4.1. Padrão de atividade física da população portuguesa	65

4.2. Benefícios da prática de atividade física e a sua relação com o cancro	66
4.3. Questionários de avaliação da prática de atividade física.....	70
CAPÍTULO II - Objetivos	80
5. Objetivos.....	81
5.1. Objetivo geral.....	81
5.2. Objetivos específicos	81
CAPÍTULO III - Metodologia	82
6. Metodologia	83
6.1. População e desenho do estudo.....	83
6.2. Dados Clínicos.....	83
6.3. Avaliação antropométrica e análise por bioimpedância	84
6.4. Avaliação do estado nutricional	85
6.5. Avaliação da Prática de Atividade Física	85
6.6. Avaliação da Adesão à Dieta Mediterrânea	86
6.7 Análise Estatística.....	86
CAPÍTULO IV – Resultados	88
7. Resultados.....	89
CAPÍTULO V – Discussão.....	98
8. Discussão	99
CAPÍTULO VI – Conclusão	106
9. Conclusão.....	107
10. Referências bibliográficas.....	108
ANEXOS.....	CXXXIV
Anexo I – Questionário Global de Atividade Física	CXXXV
Anexo II – Questionário PREDIMED.....	CXXXVII
APÊNDICES.....	CXXXVIII
Apêndice I – Consentimento informado, livre e esclarecido.....	CXXXIX
Apêndice II – Folha de recolha de dados.....	CXLI

Índice de tabelas

Tabela 1 - Fatores de risco promotores e protetores para o desenvolvimento de cancro da mama.....	5
Tabela 2 - Classificação do grau histológico do cancro da mama	8
Tabela 3 - Resumo da classificação do cancro da mama	10
Tabela 4 – Classificação do índice de massa magra e índice de massa gorda	21
Tabela 5 – Classificação do índice de massa corporal	23
Tabela 6 - Sistematização dos estudos relativos ao impacto do estado nutricional no cancro da mama.....	24
Tabela 7 - Princípios da dieta mediterrânica	37
Tabela 8 - Associação entre grupos alimentares e risco de cancro	38
Tabela 9 - Compostos bioativos da dieta mediterrânica e o seu papel no cancro ...	43
Tabela 10 – Questionários de adesão à dieta mediterrânica	50
Tabela 11 - Sistematização dos estudos relativos ao impacto da adesão à dieta mediterrânica no cancro da mama	56
Tabela 12 - Sistematização dos estudos relativos ao impacto da prática de atividade física no cancro da mama.....	72
Tabela 13 - Características clínico-patológicas dos tumores	89
Tabela 14 - Características antropométricas da amostra.....	91
Tabela 15 - Distribuição da pontuação, por questão, do questionário PREDIMED..	92
Tabela 16 - Distribuição das respostas, por categoria, ao questionário GPAQ	93
Tabela 17 - Associação entre a composição corporal e idade, <i>status</i> hormonal e subtipo histológico	94
Tabela 18 - Associação entre os parâmetros de avaliação do estado nutricional....	95
Tabela 19 - Associação entre adesão à dieta mediterrânica e o cumprimento das recomendações de atividade física e os parâmetros de avaliação do estado nutricional	96
Tabela 20 - <i>Questionário PREDIMED</i>	CXXXVII

Índice de figuras

Figura 1 - Questionário Global de Atividade Física.....	CXXXV
Figura 2 - Questionário Global de Atividade Física (continuação).....	CXXXVI
Figura 3 - Consentimento Informado, Livre e Esclarecido	CXXXIX
Figura 4 - Consentimento Informado, Livre e Esclarecido (continuação)	CXL
Figura 5 - Folha de recolha de dados	CXLI

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Modelo bi-compartimental da composição corporal.....	20
Gráfico 2 - Associação entre estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física.....	97

Lista de abreviaturas

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ACS	<i>American Cancer Society</i>
BIA	Bioimpedância elétrica
BIS	Espectroscopia por bioimpedância
CI	Intervalo de confiança
DEXA	Absorciometria de raios-x de dupla energia
DHA	Ácido docosapentaenóico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EPA	Ácido eicosapentaenóico
FFMI	Índice de massa magra
FMI	Índice de massa gorda
GPAQ	Questionário Global de Atividade Física
HR	<i>Hazard ratio</i>
IAN-AF	Inquérito alimentar nacional e de atividade física
IL-6	Interleucina-6
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
IPOLFG	Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil EPE
IMC	Índice de massa corporal
MDS	<i>Mediterranean Diet Score</i>
METs	Múltiplos de equivalentes metabólicos
OR	<i>Odds ratio</i>
PREDIMED	<i>PREvención com Dieta MEDiterránea</i>
RM	Ressonância magnética
RR	Risco relativo
TAC	Tomografia computadorizada
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
WCRF	<i>World Cancer Research Found</i>

CAPÍTULO I - Introdução

1. Cancro da mama

1.1. Incidência: Panorama mundial e nacional

O cancro é uma das principais causas de mortalidade a nível mundial, tendo-se demonstrado uma tendência crescente na sua incidência nos últimos anos.(1–4) Em 2020, o cancro da mama foi o mais incidente a nível mundial (4–6), tendo sido responsável por 2 261 419 casos, isto é, 11,7% de todos os novos casos de cancro. No que diz respeito à população de doentes do sexo feminino, o cancro da mama apresentou uma incidência, a nível mundial, de 24,5% em 2020. Contudo, apesar da elevada incidência, este tipo de cancro é responsável por cerca de 6,9% das mortes associadas a todos os tipos cancro em ambos os sexos e 15,5% das mortes em doentes do sexo feminino.(4) A nível nacional, a incidência de cancro da mama vai de encontro às estatísticas mundiais, sendo que em 2020 foram diagnosticados 7 041 novos casos, representando 11,6% de todos os novos casos de cancro em ambos os sexos e 26,4% dos novos casos de cancro em indivíduos do sexo feminino.(7)

Os países ocidentais, bem como os países com maior índice de desenvolvimento humano, são os que apresentam maior incidência de cancro da mama.(8) Contudo, é nos países em desenvolvimento que se verificam as maiores taxas de mortalidade associada a este tipo de cancro.(6,8) Desde a década de 90 verificou-se um aumento substancial da taxa de mortalidade de doentes com cancro da mama nos países em desenvolvimento.(6,8,9) Contudo, nos países desenvolvidos, a mortalidade associada a este tipo de cancro tem vindo a diminuir. A redução da taxa de mortalidade nos países desenvolvidos deve-se, essencialmente, a melhores acessos aos cuidados de saúde, aumento da realização de rastreios, o que permite a deteção precoce (estadio I e II) de 60 a 80% dos casos de cancro da mama, e melhoria dos tratamentos.(5,8,10–15)

1.2. Fisiopatologia

O cancro da mama é uma doença de origem multifatorial, estando associada a diversos fatores de risco – não modificáveis e modificáveis.(16–19) Dentro dos fatores não modificáveis encontram-se a idade e fatores genéticos, nomeadamente, mutações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2 (13,14,17), história familiar de cancro da mama ou ovário (6,20), menarca precoce – antes dos 12 anos (6,8,13,20) e menopausa tardia – após os 55 anos.(6,8,13,14,20) No que respeita aos fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de cancro da mama, são diversos os reportados na literatura. Os fatores de risco modificáveis referem-se essencialmente a fatores associados ao estilo de vida, entre eles, tabagismo (17,18,20), consumo de álcool (8,13,17,18,20), sedentarismo (6,8,13,17,18), dieta ocidentalizada (6,17,18) e obesidade.(6,8,13,17,18)

Outros fatores como nuliparidade (6,8,14,20), primeira gestação após os 30 anos (6,8,20), não amamentar (13,20), uso de anticontraçtivos orais com estrogénio e progesterona (6,20), terapêutica hormonal com estrogénio (6,8,14,20) e exposição a radiação, em particular raios-X durante a puberdade (6,8,20), também têm sido mencionados na literatura como fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da mama.

O cancro da mama pode ser dividido em dois grupos consoante o *status* hormonal das doentes: cancro da mama pré-menopausa e cancro da mama pós-menopausa. O risco de incidência de cancro da mama duplica a cada década até à menopausa, sendo raro o seu diagnóstico antes dos 40 anos de idade.(6,8,21) Após atingida a menopausa, o risco de incidência desacelera. Contudo, o risco de cancro da mama é mais comum no pós-menopausa.(8,21)

Neste sentido, há fatores de risco que diferem do cancro da mama pré-menopausa para o cancro da mama pós-menopausa. Relativamente ao cancro da mama pré-menopausa, há evidência forte que a pré-obesidade e obesidade, entre os 18 e os 30 anos, tem papel protetor, em particular para o cancro da mama com recetores de estrogénio e progesterona positivos.(8,22,23) Contudo, esta condição está associada ao aumento do risco de cancro da mama pós-menopausa.(8)

Adicionalmente, grandes aumentos de peso na idade adulta estão associados a aumento do risco de cancro da mama pós-menopausa.(8,24)

No que respeita à prática de atividade física, há evidência forte que a prática de atividade física de qualquer intensidade está associada à diminuição do risco de cancro da mama pós-menopausa, enquanto que, no caso de cancro da mama pré-menopausa, apenas se verifica associação forte com a prática de atividade física de intensidade vigorosa.(8)

Relativamente aos hábitos alimentares, apesar de apresentarem evidência limitada, o consumo de legumes é sugestivo de reduzir o risco de cancro da mama com recetores de estrogénios negativos – Luminal B; o consumo de laticínios, alimentos ricos em carotenoides e dietas ricas em cálcio parece ter efeito protetor no risco de desenvolvimento de cancro da mama.(8)

Na Tabela 1 encontram-se resumidos os diferentes fatores com papel na diminuição ou aumento do risco de cancro da mama pré e pós-menopausa e respetivo grau de evidência.

Tabela 1 - Fatores de risco promotores e protetores para o desenvolvimento de cancro da mama

	Cancro da mama pré-menopausa	Evidência	Cancro da mama pós-menopausa	Evidência
Atividade física vigorosa	Diminui	Provável – evidência forte		
Atividade física (qualquer intensidade)	Diminui	Sugestivo – evidência limitada	Diminui	Provável – evidência forte
Gordura corporal (18-30 anos)	Diminui	Provável – evidência forte	Diminui	Provável – evidência forte
IMC \geq 25kg/m²	Diminui	Provável – evidência forte	Aumenta	Convincente – evidência forte
Amamentação	Diminui	Provável – evidência forte	Diminui	Provável – evidência forte
Consumo excessivo de bebidas alcoólicas	Aumenta	Provável – evidência forte	Aumenta	Convincente – evidência forte
Elevado peso à nascença	Aumenta	Provável – evidência forte		
Aumento de peso em idade adulta			Aumenta	Convincente – evidência forte
Consumo de legumes não amiláceos	Diminui (ER-)	Sugestivo – evidência limitada	Diminui (ER-)	Sugestivo – evidência limitada
Consumo de alimentos ricos em carotenóides	Diminui	Sugestivo – evidência limitada	Diminui	Sugestivo – evidência limitada
Dieta rica em cálcio	Diminui	Sugestivo – evidência limitada	Diminui	Sugestivo – evidência limitada
Consumo de laticínios	Diminui	Sugestivo – evidência limitada		

Abreviaturas: ER- – recetor de estrogénio negativos; IMC – índice de massa corporal

Fonte: (8)

1.3. Métodos de deteção do cancro da mama

Os rastreios de cancro da mama podem ser efetuados através de autoavaliação da mama, exame clínico, mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética (RM).(25–27) A mamografia é o principal método de deteção de cancro da mama fazendo parte dos programas de rastreio para a população geral.(27,28) Os programas de rastreio permitem uma redução da mortalidade superior a 20%. No caso de grupos de alto risco, a RM é a técnica de eleição para a deteção precoce de cancro da mama.(27)

Existem diferentes recomendações para o rastreio de cancro da mama. Alguns autores recomendam, que em grupos de alto risco, seja realizada uma RM anual no grupo etário entre os 25 e os 29 anos enquanto que no grupo etário entre os 30 e os 75 anos recomendam a realização de RM e mamografia.(27) As recomendações do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (*American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG*) propõe a avaliação mamária em mulheres com alto risco ou com sintomas de cancro da mama. No caso de mulheres assintomáticas com risco moderado, entre os 25 e os 39 anos, deverá ser realizada avaliação mamária num intervalo de 1 a 3 anos e anualmente em mulheres com mais de 40 anos. Segundo estas recomendações, a primeira mamografia deve ser realizada entre os 40 e os 50 anos com uma frequência anual ou bienal. Após os 75 anos, deverá ser avaliada a possibilidade de descontinuar o rastreio.(25,26) As recomendações da *National Comprehensive Cancer Network* vão de encontro às recomendações do ACOG. Contudo, estas recomendações preconizam a suspensão da mamografia quando a esperança de vida for inferior a 10 anos.(29)

A *American Cancer Society* (ACS) recomenda a realização da primeira mamografia aos 45 anos e repetição anual, na faixa etária entre os 40 e os 45 anos, e bienal, se idade superior ou igual a 55 anos. Segundo a ACS, a suspensão da mamografia deve ocorrer quando a esperança de vida for inferior a 10 anos.(30)

A *United States Preventive Services Task Force* recomenda a realização da primeira mamografia aos 50 anos com uma frequência bienal. É recomendada a realização destes rastreios até aos 75 anos.(31)

A *European Commission Initiative on Breast Cancer* preconiza o início dos rastreios com recurso a mamografia apenas após os 45 anos, se não houver sintomas. Os rastreios devem ser realizados a cada dois ou três anos entre os 45 e os 49 anos, a cada 2 anos entre os 50 e os 69 anos e a cada 3 anos entre os 70 e os 74 anos.(25,32)

A nível nacional, as recomendações da Direção Geral da Saúde para o rastreio de cancro da mama preconizam que em mulheres assintomáticas apenas seja realizada mamografia aos 50 anos. Entre os 50 e os 69 anos a periodicidade da mamografia deverá ser bienal. No que respeita a mulheres com idade superior a 69 anos deverão realizar mamografia a cada dois ou três anos.(33)

1.4. Classificação

O cancro da mama apresenta uma elevada heterogeneidade sendo, portanto, indispensável a sua classificação em subtipos. A classificação em subtipos consiste na identificação do tipo histológico, do grau histológico e no estadiamento TNM.(34)

O cancro da mama apresenta diversos padrões histológicos, contudo o mais frequente é o carcinoma invasivo sem tipo específico, representando cerca de 40 a 75% dos casos. O carcinoma lobular invasivo é o segundo tipo histológico mais frequente, correspondendo a cerca de 5 a 15% dos casos.(34) Outros tipos histológicos, nomeadamente, o carcinoma minucioso puro, o carcinoma tubular, o carcinoma cribriforme invasivo e o carcinoma adenoide-cístico são tipos histológicos menos frequentes e indicadores de bom prognóstico, enquanto que os carcinomas metaplásicos são indicadores de mau prognóstico.(25,34,35)

O grau histológico, classificado segundo o sistema de *Elston & Ellis*, avalia a diferenciação do cancro da mama e apresenta valor preditivo da terapêutica e valor prognóstico. O grau histológico é obtido através de um *score* que resulta da soma dos valores de três características histológicas: formação de ductos [valor 1 = >75% do tumor; valor 2 = 10-75%; valor 3 = < 10%] + pleomorfismo nuclear [valor 1 = núcleos pequenos, regulares uniformes; valor 2 = aumento moderado de tamanho e forma dos

núcleos; valor 3 = variação marcada do tamanho e forma dos núcleos] + número de mitoses [valor 1 = 0-5; valor 2 = 6-10; valor 3 = ≥ 11].(34)

Na Tabela 2 encontra-se esquematizado o grau histológico consoante a pontuação obtida no sistema de *Elston & Ellis*.

Tabela 2 - Classificação do grau histológico do cancro da mama

Score	Grau	Classificação
3 – 5	1	Bem diferenciado
6 – 7	2	Moderadamente diferenciado
8 – 9	3	Pouco diferenciado

Fonte: (12,25,34)

O carcinoma bem diferenciado (grau 1) é considerado de bom prognóstico enquanto que o carcinoma pouco diferenciado (grau 3) é indicador de pior prognóstico. O grau histológico mais frequente é o grau 2 – moderadamente diferenciado.(25)

Para determinar o estadio do tumor é necessário realizar o estadiamento axilar, estudo de extensão, despiste de multifocalidade, multicentricidade e bilateralidade. O estadiamento axilar, realizado essencialmente por ecografia, tem como objetivo identificar gânglios potencialmente metastáticos. O estudo de extensão e deteção de doença adicional e de bilateralidade é realizada através de RM.(27)

O sistema TNM caracteriza o estadio anatómico do tumor tendo em conta a dimensão do tumor primário (T), a presença ou ausência de nódulos linfáticos regionais envolvidos (N) e na presença ou ausência de metástases à distância (M). Podem realizar-se dois tipos de estadiamento: o estadiamento clínico (cTNM) e o estadiamento patológico (pTNM). O estadiamento clínico é estabelecido antes da terapêutica através de exame físico, exames laboratoriais e imagiológicos enquanto que o estadiamento patológico é determinado após cirurgia pela a avaliação morfológica da peça operatória e possível biópsia ou excisão de metástases.(25,34)

Adicionalmente à classificação do tipo e grau histológico e do estadiamento, o cancro da mama pode ser classificado em subtipos moleculares, com base no padrão de expressão genética.(25) As hormonas apresentam um papel importante na progressão do cancro da mama uma vez que modulam a estrutura e crescimento das células epiteliais do tumor. Os diferentes subtipos de cancro da mama apresentam

diferentes sensibilidades às hormonas.(8) Neste sentido, o cancro da mama pode apresentar uma das seguintes classificações moleculares: luminal *A-like*, luminal *B-like*, *HER2-like* (ou HER positivo), *basal-like* (ou triplo negativo) e idêntico a mama normal.(25,34) O subtipo luminal *A-like* apresenta prognóstico favorável sendo, geralmente, bem ou moderadamente diferenciado; o subtipo luminal *B-like* apresenta prognóstico desfavorável e é, geralmente, moderadamente ou pouco diferenciado; os subtipos *HER2-like* e *basal-like* são geralmente pouco diferenciados, logo, tal como referido anteriormente, apresentam pior prognóstico.(34)

O cancro da mama luminal define-se pela expressão de recetores hormonais e engloba dois tipos distintos: luminal *A-like* e luminal *B-like*. O cancro da mama luminal *A-like* caracteriza-se pela elevada expressão de recetores de estrogénio e de progesterona, baixa expressão de genes associados à proliferação celular (Ki-67) e ausência de expressão HER2.(36)

O subtipo luminal *B-like* caracteriza-se por menor expressão de recetores de estrogénio e/ou progesterona e maior expressão de genes associados à proliferação celular. Este subtipo pode apresentar expressão de HER2 (aproximadamente 20%).(36)

O cancro da mama HER2 positivo é caracterizado pela expressão de HER2. Este subtipo de cancro da mama de cancro da mama pode ou não apresentar expressão dos recetores hormonais (estrogénio e progesterona) e apresenta elevada de Ki-67.(34)

O cancro da mama triplo negativo caracteriza-se pela ausência de expressão de recetores de estrogénio e progesterona e ausência de expressão da proteína transmembranar HER2. Adicionalmente, este subtipo de cancro da mama desenvolve-se mais rápido (Ki-67 elevado) e apresenta pior prognóstico.(25,37) O cancro da mama triplo negativo apresenta maior incidência em doentes jovens e, por outro lado, em doentes mais idosos. Doentes de raça negra também apresentam maior suscetibilidade para este subtipo de cancro da mama. Adicionalmente à idade e à raça, a obesidade também parece ser um fator de risco para cancro da mama triplo negativo.(37)

Tabela 3 - Resumo da classificação do cancro da mama

	Luminal A-like	Luminal B-like	HER2 positivo	Triplo negativo
Prognóstico	Favorável	Desfavorável	Desfavorável	Desfavorável
Grau de diferenciação	G1 ou G2	G2 ou G3	G3	G3
Recetores de estrogénios	Alto	Baixo	Positivo ou Negativo	Negativo
Recetores de progesterona	Alto	Baixo	Positivo ou Negativo	Negativo
Expressão de HER2	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
Ki-67	Baixo	Alto	Alto	Alto
Abreviaturas: G1 – Bem diferenciado; G2 – Moderadamente diferenciado; G3 – Pouco diferenciado				

Fonte: (25,34,37)

1.5. Tipos de tratamento

O tratamento do cancro da mama é multimodal, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonoterapia.(12,38–41) Tal como referido anteriormente, o aumento da realização de rastreios permite a deteção da doença em estadios pouco avançados.(5,8,10–15,40) O diagnóstico precoce permite a realização de cirurgias conservadoras em detrimento de cirurgias invasivas como a mastectomia.(40) A cirurgia é a primeira linha de tratamento em doentes com cancro da mama de estadio pouco avançado. O tratamento cirúrgico do cancro da mama tem como objetivo a resseção do tumor primário com margens livres de modo a reduzir o risco de recidiva. O tratamento adjuvante inclui radioterapia e terapêutica sistémica, nomeadamente quimioterapia adjuvante.(6,42)

A realização de cirurgia conservadora pressupõe o tratamento adjuvante de radioterapia.(12,21,40) A mastectomia deve ser realizada quando não é possível a realização de radioterapia adjuvante, nomeadamente no caso de carcinomas multicêntricos, carcinomas inflamatórios, microcalcificações malignas com distribuição extensa e quando não é possível a realização de cirurgia conservadora após reexcisões sem margens livres.(12)

A realização de quimioterapia neoadjuvante está indicada em estadios de doença mais avançados, permitindo a diminuição do tamanho e estadiamento do

tumor (estratégia *downstaging*), aumentando assim as taxas de realização de cirurgia conservadora. O tratamento sistémico adjuvante tem como principal objetivo reduzir o risco de recidiva.(12,21,40,43)

A quimioterapia afeta células malignas, mas também células saudáveis, pelo que pode estar associada a diversos efeitos secundários.(11,41) Dos diversos efeitos secundários da quimioterapia podem-se destacar obstipação, diarreia, dor, fadiga, osteoporose, disfunção sexual, menopausa e supressão da medula óssea. A perda ponderal durante os tratamentos de quimioterapia pode ocorrer devido a náuseas, vómitos e anorexia. Contudo, em doentes com cancro da mama habitualmente verifica-se aumento ponderal durante os tratamentos. Fatores como a realização de radioterapia, hormonoterapia, idade, tamanho do tumor, *status* hormonal, metastização em nódulos linfáticos e índice de massa corporal (IMC) influenciam o aumento ponderal.(41)

Adicionalmente aos fatores anteriormente mencionados, a alteração da composição corporal, em particular, aumento do tecido adiposo e diminuição da massa magra, são consequências associadas a este tipo de tratamento. A alteração da composição corporal compromete o prognóstico da doença, qualidade de vida dos doentes e a sua sobrevivência. A quimioterapia também tem sido associada à diminuição da massa esquelética com consequente aumento do risco de fraturas, independentemente do *status* de menopausa.(11)

2. Estado nutricional

2.1. Impacto do cancro da mama no estado nutricional

O impacto do cancro no estado nutricional depende da localização e do estadiamento da doença.(44,45) Ao longo dos tratamentos é frequente a ocorrência de complicações com impacto no estado nutricional.(45,46) Um estudo realizado por *Muscaritoli et al.* revelou que 51,1% dos doentes oncológicos apresentam comprometimento do estado nutricional e 64% dos doentes apresentam perda ponderal nos 6 meses após o tratamento.(45,47)

A perda ponderal é um dos sinais frequentemente presente nos doentes sob quimioterapia devidos aos efeitos secundários deste tipo de terapêutica, nomeadamente, náuseas, vômitos, mucosite e anorexia.(19,41) Contudo, em doentes com cancro da mama, o ganho ponderal tem sido reportado em diversos estudos.(11,41,48–50)

O ganho ponderal é um problema frequente no primeiro ano após o diagnóstico de cancro da mama, particularmente, em mulheres em eutrofia ou com excesso de peso, mulheres mais jovens ou sob quimioterapia.(51,52) O ganho ponderal durante a quimioterapia tem origem multifatorial podendo depender de diversos fatores, nomeadamente, a realização de outro tipo de terapêutica em simultâneo, o tipo de fármacos administrados na quimioterapia, tamanho do tumor, envolvimento de nódulos linfáticos, idade, *status* hormonal e hábitos alimentares. Adicionalmente aos fatores mencionados anteriormente, a fadiga, mialgia e fraqueza muscular são efeitos secundários frequentemente associados aos tratamentos de quimioterapia, podendo comprometer a prática habitual de atividade física, contribuindo para a alteração da composição corporal e aumento de peso.(41,48) Em doentes que não apresentam ganho ponderal significativo, este tipo de terapêutica pode induzir alteração da composição corporal com aumento da massa gorda corporal e manutenção ou depleção de massa muscular.(11,48,49,53)

Um estudo realizado por *Van den Berg et al.* avaliou a alteração da composição corporal em dois grupos de mulheres – grupo de doentes com cancro da mama e grupo controlo – através de absorciometria de raios-x de dupla energia (DEXA) em

três momentos distintos – antes, durante e após os tratamentos de quimioterapia. Neste estudo observou-se um aumento do peso estatisticamente significativo no grupo de doentes entre os diferentes momentos de avaliação ($p < 0,05$) e comparativamente com o grupo controlo ($p < 0,05$). Quanto à percentagem de massa gorda, verificou-se aumento estatisticamente significativo no grupo de doentes ($p < 0,05$). No que respeita à composição de massa magra, verificou-se um aumento estatisticamente significativo entre o primeiro e o segundo momento de avaliação com posterior diminuição nos dois últimos momentos de avaliação. Os autores sugerem que este aumento na massa magra se pode dever ao aumento de fluidos associado aos tratamentos de quimioterapia e não devido ao aumento de massa muscular.(49)

A sarcopenia é uma condição clínica bastante frequente nos doentes oncológicos, podendo afetar entre 11 e 74% destes doentes.(53) A sarcopenia é caracterizada pela depleção de massa muscular em associação com a diminuição da capacidade funcional e/ou diminuição da força muscular.(15,19,48,53–57) Doentes obesos também podem apresentar depleção de massa magra, apesar do excesso de massa gorda, sendo esta condição definida por obesidade sarcopénica.(19,56,57)

A caquexia oncológica é uma síndrome multifatorial associada à produção de mediadores inflamatórios em resposta ao tumor, fatores catabólicos derivados do tumor e terapêutica antineoplásica.(19,58–60) Esta condição clínica está associada ao aumento de fatores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a proteína c-reativa, que podem levar à progressão do cancro da mama.(45,47,48)

O linfedema é uma complicação recorrente que consiste na acumulação de líquido rico em proteína nos tecidos, habitualmente nos braços, associado a um desequilíbrio na drenagem linfática.(61–64) Trata-se de uma condição crónica e progressiva com consequências negativas na capacidade funcional dos doentes e consequente diminuição da qualidade de vida.(61,62) O linfedema pode estar associado a alguns tipos de cancro, nomeadamente, sarcomas, carcinomas ginecológicos e melanoma. Contudo, o linfedema associado ao cancro da mama é o mais frequente.(63) Os doentes com cancro da mama mais suscetíveis de vir a desenvolver linfedema são os que realizam disseção axilar e radioterapia adjuvante.

Sabe-se ainda que a obesidade é um fator de risco para o desenvolvimento desta condição clínica.(61–65)

2.2. Estado nutricional como fator de prognóstico

O tipo de cancro e o estadio da doença são os principais fatores de prognóstico, contudo, o estado nutricional tem sido alvo de estudo no que respeita ao seu papel prognóstico no cancro.(45,66) A malnutrição é um importante preditor de sobrevivência dos doentes oncológicos, independentemente da localização e estadio da doença.(46) O inadequado estado nutricional pode estar associado ao comprometimento do estado imunitário que, por sua vez, está associado à génese e recidiva do tumor.(66)

A composição corporal tem vindo a ser estudada como fator de prognóstico em oncologia.(15,48,53–55,67) A distribuição dos diferentes parâmetros de composição corporal nomeadamente no que respeita à quantidade de gordura subcutânea, gordura visceral e massa muscular são fatores com influência na progressão do cancro, tolerância aos tratamentos e prognóstico.(15,48,55,67,68) Adicionalmente, a composição corporal é um fator importante na indução da toxicidade aos tratamentos.(49)

A obesidade é uma doença crónica associada a um processo inflamatório prolongado que resulta da secreção excessiva de substâncias pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, e diminuição da concentração de substâncias anti-inflamatórias, como a adiponectina e interleucina 1 e 10.(23,62,69) Este desequilíbrio entre as substâncias anti-inflamatórias e pró-inflamatórias contribui para o aumento da proliferação celular, inibição da apoptose, estimulação da angiogénese e dano no ácido desoxirribonucleico (DNA), contribuindo assim para o desenvolvimento e progressão do cancro.(23,70,71) O tecido adiposo promove a progressão do cancro através do aumento da proliferação celular, resistência das células malignas e metastização.(69)

A obesidade foi pela primeira vez associada ao risco de desenvolvimento de cancro da mama e *outcome* clínico em 1975 por *Abe et al.*, que verificou que doentes

obesos apresentavam maiores tumores primários, maiores taxas de invasão linfática e menor sobrevivência quando comparados com doentes com peso saudável (55,6% *versus* 79,9%).(62,72) A obesidade é um fator de risco para a disfunção metabólica e está associada a pior resposta aos tratamentos e pior prognóstico de doentes com cancro da mama.(73) Uma meta-análise de *Protani et al.* revelou que mulheres obesas apresentam maior risco de mortalidade por qualquer causa (HR= 1,33; 95% CI: 1,21-1,47) bem como de mortalidade específica por cancro da mama (HR= 1,33; 95% CI: 1,19-1,50).(74)

Doentes com excesso de peso apresentam menor resposta à quimioterapia, sendo necessário maiores doses de quimioterapia para se conseguir a supressão do tumor.(22,62,73) Adicionalmente, o excesso de peso influencia negativamente a sobrevivência destas doentes, independentemente do *status* hormonal, e aumenta o risco de recidiva.(22,23,62,69,73,75)

Alguns autores referem que o valor prognóstico do IMC se mostrou inconsistente quando utilizado para avaliar os *outcomes* clínicos dos doentes com cancro da mama. Esta inconsistência associada ao valor prognóstico do IMC reportada na literatura pode estar associada ao paradoxo da obesidade, uma vez que o IMC não reflete a composição corporal dos indivíduos.(73) Este paradoxo da obesidade está relacionado com a presença de obesidade sarcopénica, caracterizada pela reduzida quantidade de massa muscular em indivíduos obesos. Esta condição clínica está associada à criação de um ciclo vicioso de inflamação e resistência à insulina que leva à progressão do cancro da mama.(73,76)

O tecido adiposo visceral apresenta maior atividade pró-cancerígena comparativamente com o tecido adiposo subcutâneo, sendo responsável pelo aumento da resistência à insulina e maior estado inflamatório.(67,69) Adicionalmente, apresenta um papel preditivo negativo, estando associado a pior resposta do tumor à quimioterapia, maior risco de toxicidade, menor taxa de sobrevivência e aumento do risco cardiovascular, independentemente da preexistência de patologia cardiovascular.(15,69)

Está reportado na literatura que doentes com cancro da mama pouco avançado que apresentam elevados níveis de gordura visceral apresentam menos anos livres de doença quando comparados com doentes com níveis mais baixos deste

parâmetro.(73,77,78) No que respeita a doentes com cancro da mama localmente avançado, que receberam quimioterapia neoadjuvante, valores baixos do rácio gordura visceral/gordura subcutânea, definido por valores inferiores a 34, está associado a piores taxas de sobrevivência (HR= 2,00; 95% CI: 1,07-3,74).(73) Um estudo conduzido por *Bradshaw et al.* revelou que elevados níveis de gordura subcutânea estão associados a aumento da mortalidade por qualquer causa, sendo que por cada aumento de 127cm² de gordura subcutânea está associado 13% maior risco de mortalidade (HR= 1,13; 95% CI: 1,02; 1,26). Os autores verificaram ainda que a gordura visceral está associada ao aumento de mortalidade em doentes com cancro da mama estadio II (HR= 1,17; 95% CI: 0,99-1,39), mas o mesmo não se verifica em doentes com cancro da mama estadio III. O estudo revelou ainda que o aumento de gordura visceral e de gordura subcutânea está associado ao aumento da mortalidade por qualquer causa (HR= 1,19; 95% CI: 1,05-1,34), contudo, não se verificou associação estatística para a mortalidade específica por cancro da mama.(79)

A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de disfunções metabólicas que incluem obesidade central, dislipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina, estando associada ao aumento do risco de doenças crónicas, entre elas a doença oncológica. A síndrome metabólica está associada ao aumento da mortalidade por cancro da mama, especialmente em mulheres pós-menopausa. Quanto mais condições associadas à síndrome metabólica estiverem reunidas no doente, maior o risco de mortalidade associada ao cancro da mama.(80)

Adicionalmente ao excesso de massa gorda, a presença de sarcopenia também é considerada fator de prognóstico negativo nesta população de doentes.(45,59,69) A sarcopenia é um importante fator de prognóstico uma vez que está associada a maior risco de toxicidade aos tratamentos e maior rapidez na progressão do tumor comparativamente com doentes sem sarcopenia.(15,45,69,81) Os doentes oncológicos, em particular doentes de idade mais avançada, apresentam uma elevada prevalência de sarcopenia.(45,59) Esta condição clínica tem sido igualmente associada a piores *outcomes* clínicos por diminuição da tolerância aos tratamentos, aumento do risco de complicações pós-operatórias e diminuição da esperança de vida, independentemente do sexo, idade, estadio e tipo de cancro.(45,59)

No caso particular do cancro da mama, nomeadamente cancro da mama metastizado, a presença de sarcopenia apresenta uma associação positiva com o aumento da toxicidade à quimioterapia e maior rapidez na progressão da doença.(45)

Uma meta-análise revelou que a presença de sarcopenia é prognóstica de risco de mortalidade em cancro da mama (HR= 1,68; 95% CI: 1,02-1,26). No caso particular do cancro da mama metastático, não se verificou associação estatisticamente significativa entre a presença de sarcopenia e o aumento da mortalidade (p= 0,11).(67)

A reduzida densidade músculo-esquelética, caracterizada pela infiltração de gordura no músculo, tem sido associada a mau prognóstico em diversos tipos de cancro, contudo, não se verifica associação no caso de cancro da mama. Nesta meta-análise de *Aleixo et al.* verificou-se que a reduzida densidade muscular é fator de prognóstico de *overall survival* no cancro da mama metastático (HR= 2,04; 95% CI: 1,34-3,11), mas não no cancro da mama estadio I-III (p= 0,38). Adicionalmente, este estudo revelou que a presença de sarcopenia está associada ao aumento do risco de toxicidade à quimioterapia (RR= 2,17; 95% CI: 1,4-3,34).(67)

Conforme referido anteriormente, o aumento ponderal em doentes com cancro da mama é bastante frequente.(51,52) O aumento ponderal nestes doentes durante os tratamentos de quimioterapia aumenta o risco de complicações e de recidiva e diminui as taxas de sobrevivência.(41,42,51,52) Neste sentido, é recomendada a manutenção ou perda de peso nestes doentes.(41)

Contrariamente, a perda ponderal não intencional e o IMC, apesar deste último não ser um bom preditor do estado nutricional, têm sido associados a pior prognóstico em diversos tipos de cancro.(45) Apesar da complexidade inerente ao estudo da perda de peso ou da composição corporal, nomeadamente no que respeita à quantidade de massa gorda, como prevenção primária para o risco de cancro da mama, sabe-se que a perda ponderal em indivíduos com pré-obesidade e obesidade diminui o grau de inflamação crónica, melhora o desequilíbrio metabólico e, conseqüentemente, diminui o risco de doenças crónicas, entre elas, o cancro da mama.(70,71)

Na Tabela 6 encontram-se resumidos os estudos relativos ao impacto do estado nutricional no cancro da mama.

2.3. Métodos de avaliação do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional pode ser realizada com recurso a diversos métodos, em particular, questionários, avaliação antropométrica e avaliação da composição corporal.(19) Há vários questionários validados para a avaliação do estado nutricional na população oncológica sendo os mais frequentes, o *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (68,82) e *Malnutrition Screening Tool* (46).

A avaliação antropométrica é frequentemente utilizada por ser um método não invasivo, pouco dispendioso e portátil. Contudo, apresenta algumas limitações, nomeadamente, pouca sensibilidade a alterações da composição corporal, necessidade um profissional experiente para se obterem medições fidedignas e influencia do estado de hidratação, nomeadamente, presença de edema ou ascite. Os parâmetros antropométricos mais utilizados são o peso, altura, IMC, perímetro da cintura, anca e braço e pregas cutâneas.(83)

No que respeita à avaliação da composição corporal, são diversos os métodos utilizados. Contudo, em oncologia, os mais frequentemente utilizados são a bioimpedância elétrica (BIA), a DEXA e os métodos de imagem, nomeadamente a tomografia axial computadorizada (TAC) ao nível da terceira vértebra lombar e a RM.(19,50,83–86) A DEXA, a TAC e a RM são considerados os métodos *gold standard* para a avaliação da composição corporal.(19,67,69)

A DEXA baseia-se no princípio de que diferentes tecidos atenuam os raios-x de forma diferente consoante a sua espessura, estrutura e densidade, permitindo assim a avaliação de massa gorda, massa isenta de gordura e densidade óssea.(83,84,86–89)

A TAC é uma técnica de imagem que permite a avaliação de tecido muscular esquelético e distinguir tecido adiposo visceral de subcutâneo e intramuscular.(19,69,84,88) Esta técnica de avaliação da composição corporal permite ainda a avaliação da atenuação muscular, caracterizada pela infiltração de tecido adiposo no tecido muscular.(19,83,84) A RM, tal como a TAC, é uma técnica de imagem que permite a avaliação do tecido muscular esquelético, tecido adiposo visceral, subcutâneo e intramuscular.(83,84,86,88)

A BIA é outro método de avaliação da composição corporal, contudo com menos precisão que os anteriores.(19,68,85)

2.3.1. Bioimpedância elétrica

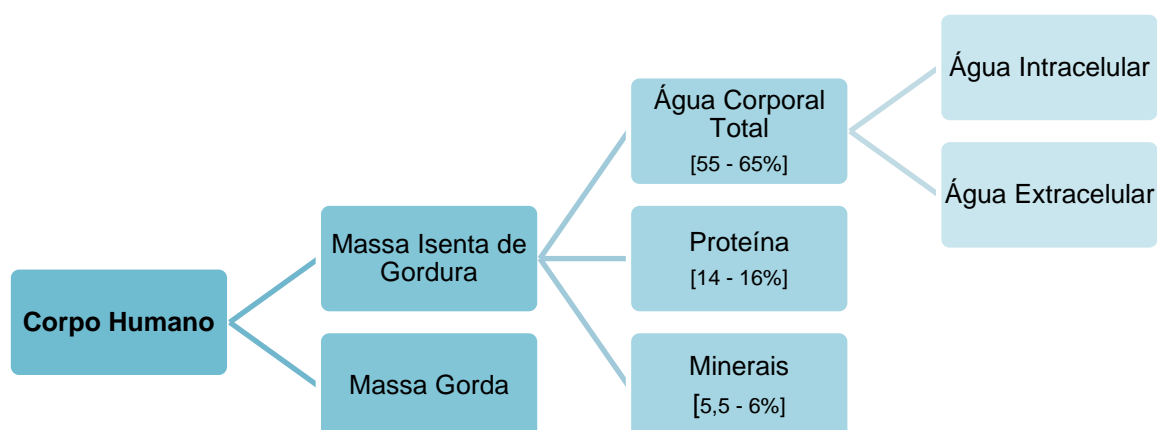
A BIA, tal como já referido, é um método utilizado para avaliar a composição corporal e, por sua vez, o estado nutricional.(19,68,90) A avaliação da composição corporal com recurso a este método consiste na passagem de corrente elétrica pelos tecidos, sendo que diferentes tecidos apresentam diferentes propriedades condutoras da corrente elétrica.(83,84,90) A massa isenta de gordura apresenta boa condutividade enquanto que a massa gorda apresenta baixa condutividade.(86,91) A BIA baseia-se na avaliação da resistência e da reatância. A resistência consiste na oposição que é oferecida à passagem da corrente elétrica enquanto que a reatância consiste na capacidade de armazenamento da carga elétrica.(83,91,92) O ângulo de fase, outro valor obtido através da BIA, reflete a reatância.(93) O ângulo de fase é um fator independente de prognóstico em diversas patologias, entre elas, a doença oncológica.(93–96) Valores mais elevados de ângulo de fase estão associados a melhor prognóstico (93–96) e, habitualmente, a melhor composição corporal.(97) Doentes com níveis mais baixos de massa gorda e, por outro lado, níveis mais elevados de massa magra apresentam, frequentemente, valores de ângulo de fase mais elevados, logo melhor prognóstico.(97)

Pessoas com doença aguda ou crónica tendencialmente apresentam valores de ângulo de fase mais baixos.(94–96) Em pessoas saudáveis, o ângulo de fase aumenta desde a infância até à adolescência, estabiliza na idade adulta e começa a diminuir progressivamente com o avanço da idade.(94) Em oncologia, o valor prognóstico do ângulo de fase está associado a menores taxas de sobrevivência.(50,93,98,99)

A massa isenta de gordura é composta pelo músculo esquelético, água e osso. A água corporal total compreende a água intracelular e a água extracelular. A massa gorda consiste em todos os tecidos adiposos presentes no corpo, sem qualquer tecido muscular, fluídos corporais ou eletrólitos. Neste sentido, o organismo divide-se em dois compartimentos, a massa gorda e a massa isenta de gordura, sendo que esta

última compreende a água corporal intra e extracelular, minerais e proteína, tal como esquematizado no Gráfico 1.(86,91,100)

Gráfico 1 - Modelo bi-compartimental da composição corporal



A BIA permite a estimativa da massa gorda, massa isenta de gordura e água corporal total.(83,90–92,98,100,101) Existem três tipos de BIA: BIA de frequência única, BIA de multifrequências e espectroscopia por BIA (BIS). A BIA de frequência única utiliza uma corrente de 50kHz para avaliar a massa gorda, massa isenta de gordura e água corporal total; a BIA de multifrequências utiliza diferentes frequências para avaliar massa gorda, massa isenta de gordura, água corporal total, água intracelular e água extracelular.(92,98,100) A BIS, tal como a BIA de multifrequências, permite avaliar a massa gorda, massa extracelular, água corporal total e água intra e extracelular.(98,100)

A avaliação da composição corporal por BIA apresenta diversas vantagens comparativamente a outros métodos. As vantagens deste método incluem: a portabilidade, segurança, baixo custo, rapidez e tratar-se de uma técnica não invasiva.(83–86,90,91,97) Contudo, também está associada a algumas condicionantes que podem influenciar a precisão da avaliação, nomeadamente, tempo de jejum, conteúdo vesical, tempo de repouso, temperatura corporal e ambiente, ciclo menstrual, idade, etnia, condutibilidade da pele.(85)

Os valores de massa gorda e massa magra permitem o posterior cálculo do índice de massa gorda (FMI – *fat mass index*) e índice de massa magra (FFMI – *fat-*

free mass index), respetivamente. O cálculo destes índices é realizado através da divisão do valor de massa gorda ou massa magra, expresso em quilogramas, pela altura, em metros quadrados.(97,98,102,103)

Valores baixos de FFMI e, por outro lado, valores elevados de FMI estão associados a piores *outcomes* clínicos.(98) Um estudo revelou que níveis baixos de FFMI estão associados a maiores taxas de mortalidade ($p < 0,001$) e menor qualidade de vida ($p < 0,05$). (97) Adicionalmente, o FFMI tem sido considerado um bom fator de diagnóstico de desnutrição.(104)

Não existe um consenso relativamente aos valores de referência de FMI e FFMI.(98) Contudo, alguns autores defendem que valores ótimos de FFMI devem ser superiores ou iguais a 15kg/m^2 e 17kg/m^2 para mulheres e homens, respetivamente.(105–110) Relativamente ao valor de referência para o FMI, este deve ser inferior a $8,2\text{kg/m}^2$ e $5,2\text{kg/m}^2$ em mulheres e homens, respetivamente.(107–110) Na Tabela 4 encontra-se a classificação dos índices de massa gorda e massa magra para o sexo feminino.

Tabela 4 – Classificação do índice de massa magra e índice de massa gorda

Classificação	Índice de Massa Magra (kg/m^2)	Índice de Massa Gorda (kg/m^2)
Muito elevado	-	$\geq 11,8$
Elevado	$\geq 16,8$	8,2 – 11,7
Normal	15,1 – 16,7	4,9 – 8,1
Baixo	$\leq 15,0$	$\leq 4,8$

Fonte: (109,110)

2.3.2. Avaliação Antropométrica

Para a classificação do estado nutricional pode recorrer-se a parâmetros antropométricos, como o peso, o IMC, medição de pregas cutâneas e de perímetros. O IMC é frequentemente utilizado para caracterizar o estado nutricional e sabe-se que está diretamente relacionado com situações de morbilidade e mortalidade, bem como, declínio das atividades de vida diária. No entanto, este parâmetro apenas exprime o

peso total do corpo por metro quadrado, não tendo em conta a composição corporal.(19,111)

O IMC pode ser considerado uma boa ferramenta em doentes com baixo peso, contudo, no caso de doentes com IMC representativo de eutrofia, pré-obesidade e obesidade, apresenta algumas limitações, sendo uma ferramenta com pouca sensibilidade para a deteção de alterações no estado nutricional. Considerando que o IMC não é um preditor fiável de massa gorda corporal, o seu uso em simultâneo com a BIA e outros métodos de avaliação da adiposidade pode ser muito útil para uma melhor caracterização da obesidade.(19,111)

Adicionalmente ao IMC, o perímetro da cintura é outro parâmetro utilizado para avaliação da obesidade, em particular obesidade central que é caracterizada por elevados níveis de gordura visceral, e predizer o risco de doenças não transmissíveis, nomeadamente o cancro.(112–115) O perímetro da cintura reflete diretamente a gordura abdominal total e os *cut-offs* específicos por género e grupo étnico podem ser usados como valores de referência para predizer o risco de doença metabólica.(115,116) No caso da população europeia, valores acima de 94 cm para o homem e 80 cm para a mulher estão associados a risco metabólico aumentado; já valores acima de 102 cm para o homem e 88 cm para a mulher conferem risco metabólico muito aumentado.(116)

Estes dois parâmetros antropométricos devem ser alvo de avaliação em doentes com cancro da mama uma vez que o IMC elevado está associado ao aumento do risco de cancro da mama pós-menopausa, contudo, está igualmente associado à diminuição do risco deste tipo de cancro em mulheres pré-menopausa. No que respeita a elevados valores de perímetro da cintura, estes estão associados a aumento do risco de cancro da mama pós-menopausa.(112,113,116)

Na Tabela 5 encontra-se a classificação internacional do IMC definida pela Organização Mundial da Saúde.

Tabela 5 – Classificação do índice de massa corporal

Classificação	Índice de Massa Corporal (kg/m²)
Baixo peso	< 18,5
Eutrofia	18,5 – 24,9
Pré-obesidade	25,0 – 29,9
Obesidade classe I	30,0 – 34,9
Obesidade classe II	35,0 – 39,9
Obesidade classe III	≥ 40,0

Fonte: (116)

2.3.3. Força de preensão palmar

Em doentes com cancro da mama é bastante frequente o comprometimento da função muscular e consequente atividade física devido à disseção de nódulos linfáticos e aos tratamentos.(117,118) A avaliação da massa muscular por BIA, DEXA ou TAC apenas reflete a quantidade de músculo, não sendo possível avaliar a sua função.(68) Neste sentido, para avaliar a função músculo-esquelética deve realizar-se uma força de preensão palmar com recurso a um dinamómetro.(68,117,118) A força de preensão palmar reflete a força dos músculos dos braços, sendo considerado um bom método de avaliação da capacidade funcional.(96,98,117,118) Adicionalmente, o comprometimento da função músculo-esquelética e consequente diminuição da força são condições habitualmente presentes em situações de malnutrição.(96,119)

Valores de força inferiores a 16kg nas mulheres e 26 kg nos homens estão associados a comprometimento da capacidade funcional.(120,121)

Tabela 6 - Sistematização dos estudos relativos ao impacto do estado nutricional no cancro da mama

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
Cereda et al. 2021 (122)	Coorte prospetivo	Diagnóstico de doença oncológica sólida ou hematológico; Idade \geq 18 anos; Dados de avaliação da composição corporal e mortalidade.	Edema e/ou ascite; Pacemaker; Desfibrilhador.	1 217 doentes	Menor FFMI está associado a maior mortalidade (HR= 1,46; 95% CI: 1,18-1,81) e menor qualidade de vida (HR= 1,50; 95% CI: 1,00-2,25).
Houghton et al. 2021 (113)	Coorte prospetivo	Mulheres pertencentes ao <i>Nurses' Health Study</i> e <i>Nurses' Health Study II</i>		96 746 mulheres	<u>Mulheres pré-menopausa com:</u> Maior rácio cintura/anca apresentam maior risco de cancro da mama pré-menopausa (p= 0,01); Maior IMC associado a menor risco de cancro da mama pré-menopausa (p= 0,004). <u>Mulheres pós-menopausa com:</u> Maior perímetro da cintura apresentam maior risco de cancro da mama (p= 0,002); Maior rácio cintura/anca apresentam maior risco de cancro da mama (p= 0,006); Maior IMC apresentam maior risco de cancro da mama (p< 0,001).

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
Iwase et al. 2021 (73)	Coorte prospetivo	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama estadio III propostos para quimioterapia neoadjuvante		198 doentes	A composição corporal não apresenta associação com a resposta patológica completa. Rácio de gordura visceral/gordura subcutânea ≤ 34 está associado a menor sobrevivência (HR= 2,00; 95% CI: 1,07-3,74). Rácio de gordura visceral/gordura subcutânea >34 está associado a mais anos livres de doença (p= 0,001).
Ramos da Silva et al. 2021 (123)	Coorte prospetivo	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama estadio I-III; Idade ≥ 18 anos e < 65 anos; Propostas para o primeiro ciclo de quimioterapia.	Toma de 2 ou mais anti-hipertensores; Dislipidemia; Diabetes <i>mellitus</i> (tipo 1, 2 ou gestacional) ou glicémia recente ≥ 125 mg/dL; Pacemaker; Desfibrilhador; Implantes metálicos; Inflamação local impeditiva de realizar avaliação por	61 doentes	Não se verificaram alterações estatisticamente significativas na composição corporal entre os dois momentos de avaliação (T0: antes de iniciar a quimioterapia; T1: até 1 mês após o término da quimioterapia). Diminuição estatisticamente significativa do ângulo de fase entre os dois momentos de avaliação (p< 0,001).

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
			bioimpedância elétrica; Impossibilidade de realizar dinamometria de preensão palmar.		
Recalde et al. 2021 (124)	Coorte prospectivo	Indivíduos do sexo feminino e masculino com idade \geq 18 anos; IMC \geq 15 e $<$ 60kg/m ² ; Perímetro da cintura \geq 40 e δ 160cm.	Idade \geq 100 anos; História de doença oncológica.	3 658 417 indivíduos	<p>Maior IMC está associado a maior risco de cancro da mama pós-menopausa ($p= 0,0081$).</p> <p>Não se verifica associação entre o IMC e o risco de cancro da mama pré-menopausa ($p= 0,0934$).</p> <p>O aumento de 5kg/m² no IMC está associado a aumento de 7% no risco de cancro da mama pós-menopausa (HR= 1,07; 95% CI: 1,05-1,08).</p> <p>O aumento de 1 desvio padrão no perímetro da cintura está associado ao aumento de 6% no risco de cancro da mama pós-menopausa (HR 1,06; 95% CI: 1,01-1,12).</p>
Aleixo et al. 2020 (55)	Coorte retrospectivo	Idade \geq 21 anos; Mulheres com diagnóstico de cancro da mama estadio I-III; Propostas para quimioterapia		338 doentes	Reduzida densidade músculo-esquelética está associada a maior ocorrência de eventos adversos (RR= 1,51; 95% CI: 1,13-2,03), necessidade de diminuição na dose de quimioterapia (RR= 1,84; 95% CI: 1,14-2,99), maior hospitalização (RR= 2,22; 95% CI: 1,27-3,89) e maior necessidade de

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
		adjuvante ou neoadjuvante.			descontinuar os tratamentos (RR= 2,15; 95% CI: 1,11-4,15). Não se verifica associação estatisticamente significativa entre o índice de massa magra nem a gordura visceral e os <i>outcomes</i> clínicos
Aleixo et al. 2019 (67)	Revisão sistemática e meta-análise	Estudos randomizados controlados e estudos observacionais publicados até 1 de Maio de 2019 na Medline, Cochrane Central e Embase.		7 artigos	A ausência de sarcopenia está associada ao aumento da sobrevivência em mulheres com cancro da mama estadio I-III (HR= 2,05; 95% CI: 1,00-4,17). Não se verifica associação estatisticamente significativa entre a presença de sarcopenia e a sobrevivência em mulheres com cancro da mama metastático (p= 0,44). A presença de sarcopenia está associada a toxicidade à quimioterapia (RR= 2,17; 95% CI: 1,4-3,34) e tempo de progressão tumoral (Desvio médio= -70,75; 95% CI: -122,32; -19,18) em mulheres com cancro da mama metastático.
Barberio et al. 2019 (125)	Coorte prospetivo	Indivíduos pertencentes à coorte do <i>Alberta's Tomorrow Project</i>		26 607 indivíduos	Maior IMC está associado a diminuição do risco de cancro da mama pré-menopausa (p _{tendência} = 0,03).

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
					Não se verifica associação estatisticamente significativa entre o perímetro da cintura e o risco de cancro da mama.
Van den Berg et al. 2019 (81)	Coorte prospetivo	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama estadio I-IIIb; Propostas para quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante Idade \geq 18 anos; Fluentes em alemão.	História de doença oncológica prévia; Realização de tratamentos de quimioterapia prévios; Intenção de engravidar durante o período do estudo; Dependência.	172 doentes	O aumento do IMC e de massa gorda, em valor absoluto e relativo, estão associados a maior risco de modificação dos tratamentos induzido por toxicidade (HR por $\text{kg}/\text{m}^2 = 1,06$; 95% CI: 1,02-1,11; HR por 5kg = 1,14; 95% CI: 1,04-1,25 e HR por 5% = 1,21; 95% CI: 1,05-1,38, respetivamente). O aumento da percentagem de massa magra está associado a menor risco de modificação dos tratamentos induzido por toxicidade (HR por 5% = 0,83; 95% CI: 0,72-0,96).
Caan et al. 2018 (126)	Coorte prospetivo	Mulheres com idade \geq 18 e $<$ 80 anos e diagnóstico de cancro da mama estadio II-III; TAC abdominal ou pélvica realizada no momento do diagnóstico.	Ausência de peso válido no momento do diagnóstico; IMC \leq 18,5 kg/m^2 no momento do diagnóstico; TAC não legível.	3 241 doentes	A presença de sarcopenia está associada a maior mortalidade (HR = 1,41; 95% CI: 1,18-1,69). O aumento de 1 desvio padrão no índice de massa muscular (7,2) e na área muscular (19,9 cm^2) estão associados a diminuição da mortalidade (HR = 0,87; 95% CI: 0,79-0,96 e HR = 0,90; 95% CI: 0,82-0,99, respetivamente). Maiores níveis de tecido adiposo e o aumento de 1 desvio padrão (20,0 cm^2) nos níveis de gordura

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
					estão associados a maior mortalidade (HR= 1,35; 95% CI: 1,08-1,9 e HR= 1,13; 95% CI: 1,03-1,24, respetivamente).
Godinho-Mota et al. 2018 (114)	Caso-controlo	<p><u>Casos:</u> Mulheres com diagnóstico de cancro da mama antes de iniciar os tratamentos. Idade \geq 30 e \leq 80 anos;</p> <p><u>Controlos:</u> Mulheres sem história de cancro da mama. Idade \geq 30 e \leq 80 anos.</p>	<p><u>Casos:</u> Metástase; Recidiva; História de doença oncológica.</p> <p><u>Controlos:</u> Comprometimento na capacidade de compreensão do estudo.</p>	342 mulheres (116 casos e 226 controlos)	<p>Índice de gordura visceral \geq 1,72 associado a maior risco de cancro da mama (OR= 1,91; 95% CI: 1,17-3,13)</p> <p>Glicémia em jejum \geq 100 e $<$ 125mg/dL associada a maior risco de cancro da mama (OR= 2,11; 95% CI: 1,21-3,69)</p> <p>Insulina \geq 8,51 μU/mL associada a maior risco de cancro da mama (OR= 2,87; 95% CI: 1,70-4,85)</p> <p>HOMA-IR \geq 2,71 associado a maior risco de cancro da mama (OR= 3,00; 95% CI: 1,75-5,17)</p> <p>HDL \geq 51mg/dL associado a menor risco de cancro da mama (OR= 0,53; 95% CI: 0,32-0,86)</p>
Schoemaker et al. 2018 (127)	Coorte prospetivo	Mulheres pertencentes a 19 coortes prospetivas; Diagnóstico de cancro da mama antes dos 55 anos;	História de cancro da mama.	758 592 mulheres	<p>Maior IMC está associado a menor risco de cancro da mama pré-menopausa.</p> <p>O aumento de 5 kg/m² no IMC está associado a diminuição do risco de cancro da mama nas diferentes faixas etárias (HR_{18-24anos}= 0,77; 95% CI: 0,73-0,80; HR_{25-34anos}= 0,85; 95% CI: 0,82-0,89;</p>

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
		Mulheres em pré-menopausa.			<p>HR_{35-44anos}= 0,87; 95% CI: 0,85-0,89; HR_{45-55anos}= 0,88; 95% CI: 0,86-0,91).</p> <p>O aumento de 5kg/m² no IMC está associado a maior risco de cancro da mama Luminal A (HR_{18-24anos}= 0,73; 95% CI: 0,65-0,81; HR_{25-34anos}= 0,78; 95% CI: 0,71-0,86; HR_{35-44anos}= 0,88; 95% CI: 0,89-0,93), Luminal B (HR_{18-24anos}= 0,73; 95% CI: 0,64-0,84; HR_{35-44anos}= 0,80; 95% CI: 0,75-0,86; HR_{45-55anos}= 0,79; 95% CI: 0,73-0,86) e triplo negativo na faixa etária dos 18 aos 24 anos (HR= 0,83; 95% CI: 0,70-0,99)</p>
Schvartsman et al. 2017 (128)	Coorte prospetivo	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama estadio I-III; Propostas para quimioterapia com antraciclina e/ou taxano	Dados de peso e/ou altura não fidedignos	1 998 doentes	<p>A alteração do IMC não está associada com a sobrevivência (p= 0,384).</p> <p>O IMC no momento do diagnóstico não tem impacto na sobrevivência (p= 0,353) nem risco de recidiva (p= 0,184).</p> <p>O aumento de 5kg/m² no IMC está associado a maior risco de recidiva (HR= 2,53; 95% CI: 1,18-5,45), particularmente em mulheres pós-menopausa (HR= 3,77; 95% CI: 1,24-11,45).</p>

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
Iwase et al. 2016 (77)	Coorte retrospectiva	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama; Classificação TNM com T ≥ 2 ; Nódulos linfáticos axilares positivos; Propostas para quimioterapia neoadjuvante; ECOG status 0-1	Metastização; Cintilografia óssea realizada antes da quimioterapia.	172 doentes	<p>Não se verifica associação entre a distribuição de gordura nem o valor de IMC e a resposta patológica completa.</p> <p>A gordura visceral $\geq 100\text{cm}^2$ está associada a menor sobrevivência (HR= 2,42; 95% CI: 1,28-4,54).</p> <p>Não se verifica associação entre IMC, gordura visceral nem massa muscular e sobrevivência (p= 0,88; p= 0,19; p= 0,94, respetivamente).</p> <p>Em mulheres pós-menopausa há associação inversa entre a gordura visceral e a sobrevivência (p< 0,05). Em mulheres pré-menopausa não se verifica associação (p= 0,98).</p>
Atalay et al. 2015 (129)	Coorte prospetivo	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama; Propostas para quimioterapia adjuvante.	Realização de quimioterapia neoadjuvante.	88 doentes	<p>O aumento de pelo menos 3kg durante os tratamentos de quimioterapia está associado a menor sobrevivência livre de doença (89,1 \pm 3,9 meses versus 84,1 \pm 4,2 meses; p= 0,007) e sobrevivência total (95,6 \pm 2,2 meses versus 92,5 \pm 2,1 meses; p= 0,01).</p> <p>Não se verifica associação entre o IMC, sobrevivência livre de doença, sobrevivência geral</p>

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
Chan et al. 2014 (130)	Revisão sistemática e meta-análise	Artigos publicados em inglês na Ovid Medline e Embase até 30 de Junho de 2013, que estudem a relação entre o IMC e a sobrevivência em doentes com cancro da mama.	Ausência de medidas de associação; Dados insuficientes para meta-análise; Resultados não ajustados; Avaliação de outros índices de obesidade.	79 artigos	nem sobrevivência livre de doença e sobrevivência geral a 5 anos. Doentes com baixo peso ou obesidade pré-diagnóstico apresentam maior risco de mortalidade por todas as causas, comparativamente com doentes em eutrofia (RR= 1,10; 95% CI: 0,92-1,31; p= 0,04 e RR= 1,41; 95% CI: 1,29-1,53; p= 0,04, respetivamente). Doentes com obesidade pré-diagnóstico estão associados a maior risco de mortalidade por cancro da mama, comparativamente com doentes em eutrofia (RR= 1,35; 95% CI: 1,24-1,47; p= 0,05). O aumento de 5Kg/m ² no IMC pré-diagnóstico está associado a aumento da mortalidade específica por cancro da mama (RR= 1,18; 95% CI: 1,12-1,25; p= 0,01). Não se verifica associação entre o IMC pós-diagnóstico (>12 meses) e a mortalidade geral nem mortalidade específica por cancro da mama.
Protani et al. 2010 (74)	Revisão sistemática e meta-análise	Artigos publicados em inglês até Dezembro de 2009, que estudem	Estudos associam o aumento e/ou diminuição do peso	43 artigos	A obesidade está associada a maior mortalidade por todas as causas (HR= 1,33; 95% CI: 1,21-1,47;

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
		<p>a relação entre obesidade e sobrevivência em doentes oncológicos. Doentes incluídos no estudo com idade \geq 18 anos aos quais tenha sido realizada avaliação do estado nutricional na altura do diagnóstico.</p>	<p>após o diagnóstico com a sobrevivência.</p>		<p>p= 0,000) e mortalidade específica por cancro da mama (HR= 1,19; 95% CI: 1,19-1,50; p= 0,001).</p>
<p>Prado et al. 2009 (131)</p>	<p>Coorte prospectivo</p>	<p>Mulheres com diagnóstico de cancro da mama metastático; Maus resultados ao tratamento com antraciclina e/ou taxano; Propostas para tratamento com capecitabina; ECOG <i>status</i> 1-3;</p>	<p>Sensibilidade a 5-fluorouracil; Défice de dihidropirimidina desidrogenase; Infecção bacteriana ou viral ativa e não controlada; Grávidas e lactantes.</p>	<p>55 doentes</p>	<p>A sarcopenia está associada a maior necessidade de diminuição da dose de quimioterapia por toxicidade (p= 0,039). A sarcopenia está associada a maior rapidez na progressão do tumor (HR= 2,6; 95% CI: 1,2-5,6; p= 0,01).</p>

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
		Creatinina < 1,5 vezes o limite superior; AST e ALT \leq 350UI/L; Bilirrubina \leq 500 μ mol/L; Neutrófilos \leq 1,0 x 10 ⁹ /L			
Caan et al. 2008 (132)	Coorte prospectivo	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama estadio I (\leq 1cm)-IIIA, 11 a 39 meses antes do início do estudo; Idade entre os 18 e os 70 anos; Tratamentos terminados; Ausência de história de cancro da mama nos últimos 5 anos; Propostas para mastectomia ou	Recidiva; Morte 3 meses após o início do estudo.	2 288 doentes	A obesidade um ano pré-diagnóstico está associada a maior mortalidade por todas as causas (HR= 1,6; 95% CI: 1,1-2,3); Não se verifica associação entre o IMC e o risco de recidiva nem mortalidade específica por cancro da mama (p= 0,10 e p= 0,08, respetivamente). Não se verifica associação entre o aumento de peso e o risco de recidiva nem mortalidade por qualquer causa (p= 0,99; p= 0,08, respetivamente). A perda de peso \geq 10% está associada a maior risco de recidiva e de mortalidade por todas as causas (HR= 1,7; 95% CI: 1,0-2,6 e HR= 2,1; 95% CI: 1,3-3,4).

Autores Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
Litton et al. 2008 (133)	Coorte prospetivo	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama não metastático propostas para cirurgia adjuvante	Realização de cirurgia parcial antes da quimioterapia neoadjuvante; Recusa em realizar cirurgia após realização de quimioterapia neoadjuvante; Gravidez.	1 169 doentes	A obesidade está associada a estádios mais avançados, comparativamente com pré-obesidade e eutrofia (p= 0,0002). Não se verifica associação significativa entre o IMC e a resposta patológica completa à quimioterapia (p= 0,31). O excesso de peso (pré-obesidade e obesidade) está associado a menor resposta patológica completa (OR= 0,67; 95% CI: 0,45-0,99). Não se verifica associação entre o tempo de progressão do tumor e o IMC (p _{pré-obesidade} = 0,83; p _{obesidade} = 0,91). A obesidade está associada a menor sobrevivência (HR= 1,65; 95% CI: 1,18-2,30).
Abreviaturas: ALT – Alanina aminotransferase; AST – Aspartato aminotransferase; CI – Intervalo de confiança; ECOG – <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; FFMI – Índice de massa magra; HR – <i>Hazard ratio</i> ; IMC – Índice de massa corporal; OR – <i>Odds ratio</i> ; RR – Risco relativo.					

3. Dieta mediterrânica

3.1. Definição e características

A dieta, em particular a dieta mediterrânica, tem um papel importante na prevenção de diversas doenças, nomeadamente a doença oncológica.(17,134,135) A dieta pode influenciar o risco de desenvolvimento de cancro em cerca de 30 a 50% dos casos (136) e o risco de mortalidade por cancro em cerca de 30 a 35% dos casos.(134,136,137)

A dieta mediterrânica surgiu em 1960 por *Ansel Keys*.(138,139) Os princípios base da dieta mediterrânica assentam numa alimentação equilibrada, saudável e sustentável.(135,138) A dieta mediterrânica baseia-se no consumo de cereais integrais, fruta, vegetais, frutos oleaginosos e sementes, azeite como principal fonte de gordura, consumo moderado de carne, pescado, produtos lácteos e vinho e reduzido consumo de doces.(17,135,138–143)

A frequência de consumo recomendada nesta dieta divide-se em três períodos: diário, semanal e ocasional, que se encontra resumido na Tabela 7.(138,139)

Tabela 7 - Princípios da dieta mediterrânica

Frequência	Alimentos
Diária	1 a 2 porções de cereais integrais
	Pelo menos, 2 porções de legumes em cru ou cozinhados
	1 a 2 porções de fruta
	Azeite como principal fonte de gordura
	1 a 2 porções de azeitonas, frutos oleaginosos e/ou sementes
	2 porções de laticínios, preferencialmente magros
	Inclusão de ervas aromáticas, especiarias, alho e cebola, de modo a conseguir uma diminuição na adição de sal
	1,5 a 2L de água ou infusões, sem adição de açúcar
	Consumo moderado de vinho – máximo 2 porções por dia para homens e 1 porção por dia para mulheres
Semanal	Pelo menos, 2 porções de pescado
	No máximo, 2 porções de carnes brancas
	No máximo, 2 porções de carnes vermelhas
	No máximo, 1 porção de carne processada
	2 a 4 porções de ovos
	Pelo menos, 2 porções de leguminosas
	Pelo menos, 3 porções de batatas
Ocasional	Doces, bolos, biscoitos

Fonte: (139,141)

3.2. Benefícios

A adesão a um padrão alimentar mediterrânico pode reduzir ou atrasar a progressão da doença oncológica e, conseqüentemente, melhorar os *outcomes* clínicos e eficácia dos tratamentos bem como diminuir o risco de recorrência.(17) Os benefícios associados à adesão à dieta mediterrânica são a melhoria do perfil lipídico, ação anti-inflamatória e antioxidante, contribuindo assim para a diminuição do stress oxidativo, regulação de mediadores dos processos das células cancerígenas e influência na microbiota intestinal.(17,135,138,141)

A par da doença oncológica, a adesão a este padrão alimentar tem sido associada a maior manutenção de um peso saudável e reduzido perímetro da cintura

e, conseqüentemente, diminuição da incidência de síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo 2. Melhorias na incidência de doença arterial periférica, melhoria da função endotelial e respiratória, aumento da imunidade, diminuição de distúrbios mentais, nomeadamente depressão, e melhoria da qualidade de vida também são fatores influenciados pela adesão à dieta mediterrânica.(135)

Conforme já referido anteriormente, sabe-se que uma percentagem considerável dos casos de cancro pode ser prevenida com a adesão a um padrão alimentar saudável.(136,142) Na Tabela 8 encontra-se resumido o impacto do consumo de cada grupo alimentar preconizado na dieta mediterrânica no risco de desenvolvimento de cancro em geral.

Tabela 8 - Associação entre grupos alimentares e risco de cancro

Grupo alimentar	Risco de cancro
Cereais integrais	Redução de 9%
Vegetais	Redução de 4%
Fruta	Redução de 7%
Leguminosas	Redução de 3%*
Frutos oleaginosos	Redução de 3%*
Peixe	Redução de 3%*
Carne	Aumento de 4%*
Laticínios	Redução de 6%
*Não apresentou significância estatística	

Fonte: (142)

Alguns compostos presentes nos alimentos da dieta mediterrânica contribuem para a diminuição do risco de cancro através de diversos mecanismos, nomeadamente, diminuição e/ou inibição do crescimento das células tumorais, ação antioxidante e anti-inflamatória e aumento do efeito quimioprotetor.(141,144)

Os cereais integrais são constituídos por amido, lípidos, proteína, fibra, vitaminas, nomeadamente vitaminas do complexo B e vitamina E, e minerais, em particular, o ferro.(145) Os cereais integrais apresentam papel benéfico na proteção contra o cancro do cólon e reto. Os micronutrientes deste grupo alimentar desempenham funções no processo de carcinogénese e apresentam ação

antioxidante.(145,146) Os cereais integrais, comparativamente com os cereais refinados, apresentam maior teor em fibra, contribuindo assim para um menor índice glicémico, e permite a aceleração do trânsito intestinal, diminuindo o tempo de exposição do intestino a compostos carcinogénicos.(145) Neste sentido, o consumo de cereais integrais é benéfico na proteção contra diversos tipos de cancro, em particular, cancros do trato gastrointestinal, trato respiratório, fígado, bexiga, rim, ovário e mama.(141,147)

A fruta e os vegetais apresentam elevado teor em fibra, carotenoides, vitaminas A, C e E, selénio e compostos fenólicos. (141,145) Estes nutrientes interferem em vários processos envolvidos no desenvolvimento e progressão do cancro, devido à sua ação antioxidante.(141,142,145,148)

A fruta, em particular os frutos silvestres e vermelhos que são ricos em substâncias com papel antioxidante e anti-inflamatório.(149) Os frutos cítricos são ricos em fibra, vitamina C e fitoquímicos, como a hesperidina.(150) Os compostos presentes nestes frutos têm a capacidade de inibir a proliferação celular, a angiogénese e formação de metástases, impedindo assim a progressão do tumor.(151,152)

No que respeita aos vegetais, os vegetais não amiláceos, onde se incluem os vegetais de folha verde, os vegetais crucíferos e os vegetais *allium*, são considerados como provavelmente protetores em relação a diversos tipos de cancro, entre eles o cancro da mama com recetores de estrogénio positivos.(145)

As leguminosas são ricas em fibra, selénio, ferro, zinco, folato, magnésio e potássio (137,153) bem como alguns fitoquímicos, particularmente, as saponinas, os taninos e o ácido fítico.(145,153) Estes fitoquímicos conferem às leguminosas ação antioxidante e anticarcinogénica (137,153), promovem a eliminação de agressores internos, impedem a proliferação celular e promovem a apoptose.(153)

A dieta mediterrânica promove o consumo de alimentos ricos em gorduras insaturadas, em detrimento do consumo de gorduras saturadas.(147) As gorduras insaturadas apresentam características anti-inflamatórias, sendo as suas principais fontes alimentares o azeite, os frutos oleaginosos, as sementes e o peixe.(147,154,155)

Os ácidos gordos polinsaturados n-3 incluem o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosa-hexaenóico (DHA), que interferem em diversas etapas do desenvolvimento da doença oncológica, contribuindo para a inibição da progressão da mesma.(141,154) Por outro lado, os ácidos gordos polinsaturados n-6 estão associados ao aumento do estado pró-inflamatório. Contudo, a sua eliminação da dieta, com o intuito de diminuir o risco de doença oncológica, não está recomendada.(146) Neste sentido, é importante um adequado rácio entre o consumo de ácidos gordos polinsaturados n-6 e n-3, caracterizado pelo baixo consumo de gordura saturada e a promoção do consumo de gordura insaturada.(154)

O azeite, particularmente o azeite virgem extra, é a gordura de eleição deste padrão alimentar.(143,147,155) O azeite é composto por lípidos insaturados, diversos fitoquímicos e vitamina E.(147,149) A sua composição em ácidos gordos, especialmente, ácido oleico e ácido linoleico, conferem ao azeite propriedades que permitem melhorar o perfil lipídico sanguíneo.(143,147,156)

No que respeita ao seu teor em fitoquímicos, o azeite é composto por biofenóis, carotenoides, clorofilas e em tocoferol, que lhe conferem poder anti-inflamatório e antioxidante, tendo demonstrado interferir em vários processos associados ao desenvolvimento da doença oncológica.(147,156) Neste sentido, o consumo desta fonte de gordura tem sido associado à diminuição do risco de cancro colorretal, da próstata, pâncreas, trato aero-digestivo superior e da mama.(138,141,157,158)

Os frutos oleaginosos são fontes alimentares de gordura insaturada, nomeadamente os ácidos gordos polinsaturados n-3, fibra, vitamina E e diversos polifenóis.(134) Este grupo alimentar apresenta diversos benefícios no processo carcinogénico uma vez que tem ação anti-inflamatória, reduz o stress oxidativo, induz a apoptose e inibe a proliferação celular, a angionénesse e a metastização.(137,141,150)

Os produtos de origem animal, como os ovos, produtos lácteos, carne e peixe, devem ser consumidos com moderação, de modo a limitar o consumo de gordura saturada uma vez que esta tem sido associada a maior risco de desenvolvimento de doença.(134,141,142,147) Por um lado, o excesso de consumo de proteína de origem animal pode conduzir a insulinoresistência e a hiperinsulinémia.(159) Por outro lado, o consumo excessivo de gordura saturada, promove a libertação de ácidos biliares

secundários para o intestino contribuindo assim para disbiose, inflamação e stress oxidativo.(160)

O consumo de peixe preconizado na dieta mediterrânica permite o elevado consumo de ácidos gordos polinsaturados n-3, que apresentam ação anti-inflamatória, de modulação do sistema imunitário, prevenção do stress oxidativo e inibição do crescimento tumoral.(142,147,155) O consumo de peixe está associado à diminuição do risco de diversos cancros, tais como, os cancros do foro gastrointestinal, fígado e mama.(141)

Por outro lado, o consumo excessivo de carne, em particular de carne vermelha e processada, tem vindo a ser associado ao risco de desenvolvimento de diversos tipos de cancro. O consumo excessivo de carne vermelha está associado ao aumento do risco de cancro colorretal, do pulmão e do pâncreas. No que respeita ao consumo de carne processada, este tem vindo a ser associado ao risco de desenvolvimento de cancro da mama, estômago, próstata e pâncreas.(161)

Os métodos de confeção da carne podem afetar a sua composição nutricional, principalmente quando exposta a elevadas temperaturas, podendo conduzir à formação de compostos químicos com ação carcinogénica, nomeadamente as aminas heterocíclicas e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.(14,141,148,159) À carne processada são frequentemente adicionados produtos com vista a aumentar a sua durabilidade bem como conferir sabor, são eles os nitritos e os nitratos. Estes compostos, apesar de serem vantajosos na conservação da carne processada, dão origem a compostos N-nitrosos que apresentam potencial carcinogénico.(159)

A carne vermelha e a carne processada apresentam ainda um elevado teor em ferro heme, que quando em excesso promove a formação de espécies reativas de oxigénio que, por sua vez, estão associadas ao aumento do stress oxidativo e inflamação. Adicionalmente, o ferro heme pode contribuir para a formação de compostos N-nitrosos.(148,159)

Neste sentido, a *World Cancer Research Found* (WCRF) e o Instituto Americano para a Investigação em Cancro recomendam um consumo de carne vermelha inferior a 500 gramas por semana e a evicção do consumo de carne processada.(161)

Os laticínios são fontes alimentares de proteína, lípidos, hidratos de carbono e diversas vitaminas e minerais, particularmente, o cálcio e a vitamina D. O consumo destes alimentos está associado à diminuição do risco de cancro do cólon e reto e parece haver algum benefício na prevenção do cancro da mama.(159) O cálcio apresenta um papel de elevada importância na prevenção da doença oncológica uma vez que interfere nos processos de proliferação, diferenciação e apoptose celular.(162)

O cálcio em associação com a vitamina D apresenta maior ação anticarcinogénica através da indução da apoptose de células cancerígenas.(159) Contrariamente, o consumo excessivo de cálcio está associado ao aumento do risco de cancro da próstata devido à consequente alteração dos níveis de vitamina D que, por sua vez, estimulam a proliferação das células da próstata, aumentando o risco de desenvolver este tipo de cancro.(159) Portanto, o consumo de produtos lácteos pelos homens não deve exceder os 400g por dia, de modo a evitar o consumo excessivo de cálcio e assim evitar o aumento do risco de cancro da próstata.(163)

O consumo de bebidas alcoólicas é um fator de risco significativo para o cancro da boca, faringe, laringe, esófago, estômago, fígado, colorretal e mama, sendo que neste último o risco aumenta em mulheres pós-menopausa.(141,164) Apesar do seu teor alcoólico, o consumo de vinho tinto é preconizado na dieta mediterrânica e deve ocorrer somente às refeições principais e em pequenas quantidades.(141,147) O vinho tinto é composto por hidratos de carbono de absorção rápida, ácido acético, cálcio, ferro, magnésio, potássio e vitaminas B1, B2 e B9. Adicionalmente, o vinho tinto é composto por diversos fitoquímicos com capacidades anti-inflamatórias e antioxidantes.(164) Os fitoquímicos presentes nesta bebida são: as antocianinas, flavan-3-óis, a quercetina, o resveratrol, os cinamatos e o ácido gálico.(134,146)

Apesar da associação negativa entre o consumo de álcool e o risco de cancro, o vinho tinto parece ter efeitos benéficos na proteção desta doença, se consumido de acordo com os princípios da dieta mediterrânica.(17,134,165) Isto é, no máximo 1 porção por dia para as mulheres e duas para os homens, ou seja, 125ml e 250ml, respetivamente.(134,155,164)

Na Tabela 9 encontram-se esquematizados os diferentes grupos alimentares e alimentos da dieta mediterrânea, respetivos compostos mais relevantes bem como a sua ação e impacto no desenvolvimento de cancro.

Tabela 9 - Compostos bioativos da dieta mediterrânea e o seu papel no cancro

Categoria	Composto	Ação	Impacto no desenvolvimento de cancro
Fruta e vegetais	Carotenóides, vitamina C, vitamina E, selénio, fibra dietética, glucosinatos, polifenóis, esteróis, limoneno	Efeito anti-tumoral Efeito antioxidante	Diminui o risco de cancro epitelial, trato digestivo, mama, trato genal feminino e trato urinário
Peixe	Ácidos gordos de cadeia longa n-3 – ácido docosahexaenóico e ácido eicosapentaenóico	Redução do crescimento de células tumorais Alteração do metabolismo dos estrogénios	Diminui o risco de cancro do fígado, colorretal e mama
Azeite	Polifenóis	Efeito antioxidante Efeito anti-inflamatório Efeito anti-mutagénico	Diminui o risco de cancro da mama, ovário, trato aerodigestivo superior e colorretal
	Ácido oleico, ácidos gordos polinsaturados	Ação quimioprotetora	
Carne	Aminas heterocíclicas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos formados na confeção a elevadas temperaturas	Ação carcinogénica	Aumenta o risco de cancro colorretal, nasofaringe, pulmão, pâncreas, bexiga, esófago e estômago
	Ferro heme	Promoção da tumorigénese por estimulação da formação endógena de compostos N-nitrosos	
Cereais integrais	Vitamina E, selénio, cobre, zinc, fitoestrogénios, compostos fenólicos, linhanos, fibra dietética	Efeito anticarcinogénico Ação antioxidante Redução da insulinoresistência	Diminui o risco de cancro colorretal, trato respiratório, estômago, mama, ovário e rim

Categoria	Composto	Ação	Impacto no desenvolvimento de cancro
Produtos lácteos	Cálcio, ácido lácteo, vitamina D, ácido linoleico, lactoferrina	Inibição do desenvolvimento tumoral	Diminui o risco de cancro da mama e colorretal
Vinho tinto	Fitoalexina (pele da uva)	Ação antioxidante Ação quimioprotetora	Resultados controversos
	Resveratrol e quercetina	Ação anti-inflamatória Indução da apoptose de diversas células tumorais	devido ao seu teor alcoólico

Fonte: (141,159)

Alguns compostos bioativos presentes nos alimentos, nomeadamente, os polifenóis, ácidos gordos polinsaturados n-3 e ácidos gordos monoinsaturados, apresentam potencial protetor para o cancro.(142,144) Por outro lado, o álcool e as nitrosaminas, são compostos associados ao aumento do risco desta doença.(142)

Os fitoquímicos são compostos bioativos presentes nos alimentos de origem vegetal fundamentais para o equilíbrio no nosso organismo e que apresentam potencial protetor para o cancro.(141,142,154) Os fitoquímicos desempenham funções anti-inflamatórias e antioxidantes, daí a sua importância na prevenção de diversas doenças, entre elas a doença oncológica.(141,154) Estes compostos encontram-se em diversos alimentos base da dieta mediterrânica, tais como os vegetais, a fruta fresca, os frutos oleaginosos, o azeite virgem extra, os cereais integrais e algumas bebidas como o vinho tinto.(141,146,154)

Os polifenóis são um tipo de fitoquímico com capacidade para impedir a proliferação de células cancerígenas.(14,17,146,148) Os polifenóis dividem-se em cinco tipos: os flavonoides, os ácidos fenólicos, os estilbenos, os linhanos e os fitoestrogénios.(17,146)

Os flavonoides parecem ter a capacidade de reduzir mecanismos associados à ativação de processos de proliferação celular, à invasão das células cancerígenas, à formação de metástases e indução da apoptose.(146,150,165) Incluem-se dentro do grupo dos flavonoides as antocianinas, os flavanóis, as flavononas, as flavonas, os flavonóis e os isoflavonoides.(17,165,166)

Os ácidos fenólicos desencadeiam processos anti-inflamatórios e antioxidantes tendo, portanto, a capacidade de modular o sistema imunitário. Contudo, apesar de estarem associados a processos que inibem o desenvolvimento e progressão do cancro, quando consumidos em quantidades excessivas aumentam o stress oxidativo, logo, o risco de doença oncológica. Fazem parte deste grupo de fitoquímicos o ácido gálico, o ácido elágico, o ácido ferúlico e o ácido clorogénico.(150,155)

Os estilbenos englobam o resveratrol, o pterostilbeno e o piceatanol.(155,167) Os estilbenos encontram-se em maior quantidade nas uvas, vinho tinto, amendoins e frutos silvestres e em menor quantidade na banana, ananás, maçã, pera, pêsego e maracujá.(168)

O resveratrol é o composto bioativo mais conhecido da uva preta e por sua vez do vinho tinto, sendo que se encontra em maior quantidade na pele da uva.(146,155) Este estilbeno apresenta capacidade antioxidante e anti-inflamatória, sendo capaz de intervir em diversos processos essenciais para o desenvolvimento e progressão da doença oncológica.(147,155) Adicionalmente, apresenta ainda capacidades de modular o sistema imunitário.(150) O piceatanol e o pterostilbeno são derivados do resveratrol e apresentam igualmente ação anti-inflamatória e antioxidante.(155)

Os linhanos encontram-se nos cereais integrais, citrinos, frutos silvestres, alguns vegetais, frutos oleaginosos, sementes oleaginosas, chá e café. Estes fitoquímicos apresentam ação antioxidante e anticarcinogénica.(146,166,169)

Os fitoestrogénios incluem as isoflavonas, encontradas maioritariamente na soja. Adicionalmente às isoflavonas, os linhanos também são fitoestrogénios.(170)

3.3. O papel da dieta mediterrânica no cancro da mama

A dieta mediterrânica está inversamente associada à mortalidade por cancro e risco de desenvolvimento de diversos tipos de cancro, em particular, cancro colorretal, mama, gástrico, fígado, cabeça e pescoço, bexiga e trato biliar.(142) A relação entre a dieta mediterrânica e o seu papel na prevenção do cancro da mama tem vindo a ser vastamente estudada por diversos autores.(17,143,171,172) A adesão a este padrão alimentar permite a diminuição do risco de cancro em 14%. No que respeita à sua

associação com o cancro da mama, uma maior adesão à dieta mediterrânica está associada a uma diminuição de 8 a 57% do risco de desenvolver doença.(142)

Conforme já referido anteriormente, um dos mecanismos que parece associar a dieta mediterrânica à redução do risco de cancro no geral, bem como de outras doenças crónicas não transmissíveis está associado à sua capacidade anti-inflamatória e antioxidante.(137,144) Os nutrientes com ação anti-inflamatória e antioxidante associados a este padrão alimentar, nomeadamente, ácidos gordos, polifenóis, zinco e selénio, também têm a capacidade de interferir nas etapas fundamentais da formação e desenvolvimento do tumor, tais como a diferenciação celular, regulação hormonal, reparação do DNA e apoptose.(17,134,141,155)

A redução do risco de cancro da mama está associada à elevada adesão aos princípios da dieta mediterrânica (144), nomeadamente, ao elevado consumo de fruta, legumes e cereais integrais (141,145); consumo de azeite (157); maior consumo de peixe em detrimento de carne (173); consumo de frutos oleaginosos (157); consumo moderado de produtos lácteos (141,159); consumo reduzido de carne vermelha e processada (141) e consumo reduzido de bebidas alcoólicas (141,174).

Um estudo de caso-controlo realizado por *Turati et al.* em 2018, que envolveu 3034 doentes com cancro da mama e 3392 controlos, verificou que uma maior adesão à dieta mediterrânica está associada a redução do risco de cancro da mama, independentemente do *status* hormonal. Este estudo classificou a adesão à dieta mediterrânica em baixa, moderada e elevada, consoante a pontuação obtida no *Mediterranean Diet Score* (MDS). Neste sentido, os autores verificaram que uma adesão moderada à dieta mediterrânica está associada a uma diminuição de 14% do risco de cancro da mama (*Odds ratio* (OR)= 0,86; 95% Intervalo de confiança (CI): 0,76-0,98) comparativamente com uma baixa adesão e uma elevada adesão à dieta mediterrânica está associada a uma redução de 18% do risco de cancro da mama (OR= 0,82; 95% CI: 0,71-0,95) comparativamente com uma baixa adesão. Verificou-se ainda que por cada aumento de um ponto no questionário de adesão à dieta, diminui o risco de desenvolver esta doença (OR= 0,95; 95% CI: 0,92-0,99).(171)

Buckland et al. avaliaram a adesão à dieta mediterrânica, excluindo o consumo de bebidas alcoólicas, e relacionaram com o risco de cancro da mama. Neste estudo, tal como no estudo anterior, verificou-se que uma maior adesão a este padrão

alimentar está associada à redução do risco de cancro da mama. Uma elevada adesão à dieta mediterrânica está associada a cerca de 6% de diminuição do risco de cancro da mama (*Hazard Ratio* (HR)= 0,94, 95% CI: 0,88-1,00). Em mulheres pós-menopausa, verificou-se um benefício ligeiramente superior da adesão à dieta mediterrânica, contribuindo para a redução de 7% do risco de cancro da mama (HR= 0,93, 95% CI: 0,87-0,99). Associado a uma redução de 20% está o cancro da mama pós-menopausa com recetores de estrogénio e progesterona negativos (HR= 0,80, 95% CI: 0,65-0,99).(175)

Contrariamente, os resultados do subgrupo grego da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* que estudou a adesão à dieta mediterrânica, através da aplicação do questionário MDS, e a sua relação com a incidência de cancro da mama não vão de encontro aos resultados dos estudos anteriormente mencionados. Estes autores verificaram que, de um modo geral, não houve diminuição estatisticamente significativa do risco de cancro da mama independentemente do grau de adesão à dieta mediterrânica. Contudo, em mulheres pós-menopausa, verificou-se uma associação inversa entre a maior adesão à dieta mediterrânica e o risco de desenvolvimento de cancro da mama (HR= 0,78 por cada aumento de 2 pontos no questionário de adesão à dieta mediterrânica; 95% CI: 0,62-0,98).(176)

Em 2017, *van den Brandt et al.* estudaram a associação entre a adesão à dieta mediterrânica e o risco de cancro da mama pós-menopausa. Neste estudo verificou-se que uma maior adesão a este padrão alimentar está fortemente associada à diminuição do risco de cancro da mama pós-menopausa com recetores de estrogénio negativos (HR= 0,60; 95% CI: 0,39-0,93). O mesmo se verificou para o cancro da mama pós-menopausa com recetores de progesterona negativos (HR= 0,69; 95% CI: 0,52-1,05), apesar da força da associação não ser tão forte como para o subtipo anterior. No que diz respeito ao cancro da mama pós-menopausa com recetores de estrogénio e progesterona negativos, uma maior adesão à dieta mediterrânica está inversamente associada a este subtipo de cancro da mama, contribuindo para uma redução de 39% no risco (HR= 0,75; 95% CI: 0,60-0,94).(172)

No que diz respeito aos diferentes grupos alimentares da dieta mediterrânica, sabe-se que o consumo diário de fruta e vegetais contribuiu para o aumento do

consumo de polifenóis e fibra, que conseqüentemente providenciam resistência contra a tumorigénese. Os polifenóis têm ação moduladora na proliferação e metastização do cancro da mama através da regulação dos sistemas de sinalização celular e inibindo a atividade de algumas enzimas. A ação benéfica da fibra baseia-se num processo semelhante para a prevenção da carcinogénese através da captação de estrogénio e conseqüente diminuição dos seus níveis séricos ou através do aumento da sensibilidade à insulina e diminuição do aumento de peso.(14) Os flavonoides são compostos polifenólicos presentes nos vegetais, que quando consumidos em elevadas quantidades estão associados à diminuição do risco de cancro da mama.(143) Os vegetais não amiláceos são considerados provavelmente protetores de alguns tipos de cancro, entre eles, o cancro da mama com recetores de estrogénio negativos.(145)

Tal como já referido anteriormente, a dieta mediterrânica promove o consumo de alimentos ricos em gorduras insaturadas, em detrimento do consumo de gordura saturada.(147) O consumo de gordura acarreta um maior risco de desenvolvimento de cancro da mama pós-menopausa, enquanto que parece ter efeito protetor para o cancro da mama pré-menopausa.(14)

O azeite é a principal fonte de gordura preconizada pela dieta mediterrânica.(143,155) O consumo de ácidos gordos monoinsaturados, presente no azeite, tem sido associado à prevenção e sobrevivência a vários subtipos de cancro da mama.(17) Um estudo randomizado controlado realizado por *Toledo et al.* estudou o impacto de uma dieta enriquecida em azeite virgem extra (1L/semana) e de uma dieta enriquecida com frutos oleaginosos (30g/dia) na prevenção de cancro da mama, comparativamente com uma dieta pobre em gordura. Os autores verificaram que a dieta enriquecida em azeite virgem extra contribui para uma diminuição de 62% do risco de desenvolvimento de cancro da mama (HR= 0,38; 95% CI: 0,16-0,87). Por outro lado verificou-se que a realização de uma dieta enriquecida com frutos oleaginosos não apresentou significância estatística na diminuição do risco de cancro da mama (p= 0,24).(157)

Na dieta mediterrânica, o consumo de peixe é privilegiado em detrimento do consumo de carne.(139,141) O peixe é uma fonte de ácidos gordos polinsaturados, como o DHA e o EPA.(148) O EPA e o DHA apresentam efeitos benéficos no

desenvolvimento e progressão do cancro da mama.(17,177) Alguns estudos reportaram que o consumo de elevadas quantidades de DHA altera a resposta das células cancerígenas aos agentes antineoplásicos utilizados no tratamento do cancro da mama, com conseqüente melhoria dos *outcomes*.(17,148,177) Adicionalmente, os ácidos gordos polinsaturados n-3 têm demonstrado ser capazes de interferir no metabolismo dos estrogénios, apresentando, portanto, um papel fundamental nos cancros dependentes desta hormona, como alguns subtipos de cancro da mama.(159)

Contrariamente, o consumo de carne deve ser moderado devido ao seu teor em gordura saturada. O consumo de gordura saturada tem vindo a ser associado ao aumento do risco de cancro com recetores hormonais positivos, em particular cancro da mama com recetores de estrogénio positivos.(14,148,178) Adicionalmente, a gordura saturada e a carne vermelha e processada aumentam os níveis de estrogénios endógenos circulantes, *insulin-like growth factors* e de citoquinas pró-inflamatórias que contribuem para o desenvolvimento de cancro da mama.(14)

Uma meta-análise, que incluiu 17 estudos prospetivos, avaliou a associação entre o consumo de carne vermelha e processada e o risco de cancro. Os resultados revelaram que o consumo de carne vermelha está ao aumento do risco de cancro da mama em 6% (RR= 1,06; 95% CI: 0,99-1,14), enquanto que o consumo de carne processada aumenta em 9% o risco de desenvolver este mesmo tipo de cancro (RR= 1,09; 95% CI: 1,03-1,16).(179)

O consumo de vinho, particularmente de vinho tinto, é preconizado na dieta mediterrânica.(141,147) Sabe-se que o consumo de álcool é um fator de risco importante para o desenvolvimento de diversos tipos de cancro, entre eles, o cancro da mama.(14,17,172) Nas mulheres, um maior consumo de álcool tem a capacidade de promover um aumento dos níveis de estrogénio no corpo, podendo influenciar os cancros da mama dependentes desta hormona.(164) O resveratrol encontra-se em vários produtos vegetais, nomeadamente, uvas, mirtilos, vinho tinto e chocolate negro. Apesar do papel benéfico deste componente, devido ao seu teor alcoólico do vinho tinto, o papel do vinho tinto no cancro da mama é controverso.(17)

Na Tabela 11 estão apresentados os estudos relativos ao impacto da adesão à dieta mediterrânica no cancro da mama.

3.4. Questionários de adesão à dieta mediterrânica

A avaliação da adesão à dieta mediterrânica pode ser realizada através de diversos questionários que têm vindo a ser construídos e validados. Com maior destaque nos estudos que avaliam a adesão à dieta mediterrânica encontra-se o MDS e o questionário *PREvención con Dieta MEDiterránea* (PREDIMED).^(171,180,181) Na Tabela 10 encontram-se nomeados os questionários de adesão à dieta mediterrânica.

Tabela 10 – Questionários de adesão à dieta mediterrânica

Questionário	Ano	País	Componentes avaliados	Score
<i>Mediterranean diet score</i> – MDS (182)	1995	Grécia	Rácio ácidos gordos monoinsaturados/saturados; leguminosas; cereais; fruta e frutos oleaginosos; hortícolas; carne e produtos cárneos; laticínios e álcool.	0 - 9 pontos 0 - 3 pontos - baixa adesão à DM; 4 - 5 pontos - moderada adesão à DM; 6 - 9 pontos - elevada adesão à DM
<i>Mediterranean adequacy index</i> – MAI (183)	1999	Itália	Alimentos ricos em hidratos de carbono (pão, cereais, leguminosas secas, batata) - grupo 1; alimentos protetores (hortícolas, leguminosas frescas, fruta, peixe, vinho tinto, óleos vegetais) - grupo 2; alimentos de origem animal (leite, queijo, carne, ovo, gorduras animais e margarina) - grupo 3; doces (bebidas açucaradas, bolos, bolachas, açúcar) - grupo 4.	MAI = $\frac{\text{SUM \% Energia (Grupo 1 + 2)}}{\text{SUM \% Energia (grupo 3 + 4)}}$
<i>Mediterranean dietary quality index</i> – Med-DQI(184)	2000	França	Ácidos gordos saturados; colesterol; carnes; azeite; peixe; cereais e hortofrutícolas.	0 - 14 pontos Menor pontuação está associada a maior adesão à DM

Questionário	Ano	País	Componentes avaliados	Score
<i>Mediterranean score – MS (185)</i>	2003	Canadá	Cereais; fruta; hortícolas; leguminosas, frutos oleaginosos e sementes; azeite; produtos lácteos; peixe; aves; ovos; doces; carne vermelha e processada.	0 - 44 pontos Maior pontuação está associada a maior adesão à DM
<i>Mediterranean diet quality index in children and adolescent – KIDMED (186)</i>	2004	Espanha	Fruta; hortícolas; peixe; fast-food; leguminosas; massa e arroz; pão e cereais de pequeno-almoço; laticínios; produtos de pastelaria e guloseimas.	0 - 12 pontos 0 - 3 pontos - baixa adesão à DM; 4 - 7 pontos - moderada adesão à DM; 8 - 12 pontos - elevada adesão à DM
<i>Alternative mediterranean diet score – aMDS (187)</i>	2005	EUA	Rácio ácidos gordos monoinsaturados/saturados; leguminosas; cereais integrais; fruta e frutos oleaginosos; hortícolas, exceto batatas; peixe; carne e produtos cárneos; álcool.	0 - 9 pontos 0 - 3 pontos - baixa adesão à DM; 4 - 5 pontos - moderada adesão à DM; 6 - 9 pontos - elevada adesão à DM
<i>Modified mediterranean diet score – mMED (188)</i>	2005	EUA	Rácio ácidos gordos monoinsaturados/saturados; leguminosas; cereais integrais; fruta e frutos oleaginosos; hortícolas, exceto batatas; peixe; carne e produtos cárneos; álcool.	0 - 9 pontos 0 - 3 pontos - baixa adesão à DM; 4 - 5 pontos - moderada adesão à DM; 6 - 9 pontos - elevada adesão à DM
<i>Mediterranean Diet Adherence Screener – MEDAS (189,190)</i>	2006	Espanha	Azeite, legumes, fruta, carne vermelha e processada, manteiga, bebidas açucaradas e gaseificadas, leguminosas, peixe, doces, frutos oleaginosos e vinho.	0 - 14 pontos < 10 pontos - baixa adesão à DM ≥ 10 pontos elevada adesão à DM
<i>Mediterranean style dietary</i>	2009	EUA	Cereais integrais; fruta; hortícolas; laticínios; vinho;	0 - 100 pontos

Questionário	Ano	País	Componentes avaliados	Score
<i>pattern score</i> – MSDPS (191)			peixe; aves; azeitonas, frutos oleaginosos e leguminosas; batata; ovos; doces; carne e azeite.	Maior pontuação está associada a maior adesão à DM
<i>Relative Mediterranean Diet Score</i> – <i>rMED</i> (192)	2009	Modificação MDS	Fruta, incluindo frutos oleaginosos e sementes e excluindo sumos de fruta; legumes, excluindo a batata; leguminosas; cereais, peixe e marisco; azeite; carne, incluindo carne vermelha e processada; laticínios; álcool.	0 - 18 pontos 0 - 6 pontos - baixa adesão à DM; 7 - 10 pontos - moderada adesão à DM; 11 - 18 pontos - elevada adesão à DM.
<i>Mediterranean-like diet score</i> – MLDS (193)	2011	Espanha	Cereais; fruta; hortícolas; leguminosas; peixe; carne; azeite; frutos oleaginosos; laticínios; vinho tinto; refrigerantes açucarados; produtos de pastelaria; <i>fast-food</i> .	13 a 39 pontos Maior pontuação está associada a maior adesão à DM
<i>Italian mediterranean index</i> – IMI (194)	2011	Itália	Massa; hortícolas; leguminosas; azeite; peixe; refrigerantes; manteiga; carne vermelha; batata; álcool.	0 - 11 pontos Maior pontuação está associada a maior adesão à DM
<i>Adapted Relative Mediterranean Diet Score</i> – <i>arMED</i> (175)	2013	Modificação rMED	Fruta, incluindo frutos oleaginosos e sementes; legumes, excluindo a batata; leguminosas; cereais, peixe e marisco; azeite; carne, incluindo carne vermelha e processada; laticínios.	0 - 16 pontos Maior pontuação está associada a maior adesão à DM
<i>Mediterranean diet based on literature score</i> -	2017	Itália	Fruta, legumes, cereais, leguminosas, pescado, carne e produtos cárneos,	0 - 18 pontos

Questionário	Ano	País	Componentes avaliados	Score
MEDI-LITE (195)			laticínios, consumo de álcool e azeite.	Maior pontuação está associada a maior adesão à DM
Legenda: DM - Dieta mediterrânea; EUA - Estados Unidos da América; SUM - somatório				

O MDS avalia a frequência de consumo de nove componentes pertencentes à dieta mediterrânea: fruta, vegetais, cereais (incluindo pão e batata), leguminosas, peixe, rácio ácidos gordos monoinsaturados/saturados, produtos lácteos, carne e derivados e bebidas alcoólicas. A classificação deste questionário varia entre 0 e 9, sendo que quanto maior a pontuação, maior a adesão à dieta mediterrânea. Para os grupos frequentemente consumidos na dieta mediterrânea, ou seja, fruta, legumes, cereais, leguminosas, peixe e elevado rácio ácidos gordos monoinsaturados/saturados, é atribuído um ponto, se o seu consumo for superior ou igual à mediana específica do estudo e não é atribuído ponto, caso o seu consumo seja inferior. Para os grupos menos consumidos na dieta mediterrânea, nomeadamente os produtos lácteos, carne e derivados, é atribuído um ponto, se o seu consumo for inferior à mediana específica do estudo e não é atribuído ponto, caso o seu consumo seja superior. Para o álcool, é atribuído um ponto caso o consumo de álcool se compreenda entre 5 e 25g de álcool por dia.(171,181)

O PREDIMED é um questionário com 14 questões que avaliam a frequência e a qualidade do consumo dos alimentos pertencentes à dieta mediterrânea. Neste questionário é avaliado o consumo dos seguintes alimentos: azeite, legumes, fruta, carne vermelha e processada, manteiga, bebidas açucaradas e gaseificadas, leguminosas, peixe, doces, frutos oleaginosos e vinho. A classificação deste questionário varia entre 0 e 14, sendo que a cada questão é possível responder “sim” ou “não” às quais corresponde 0 e 1 ponto, respetivamente. A obtenção de pontuação superior ou igual a 10 pontos representa uma elevada adesão à dieta mediterrânea.(180,196)

3.5 Adesão à dieta mediterrânica na população portuguesa

Em 2020 foi conduzido pela Direção-Geral da Saúde um estudo com o objetivo de avaliar os conhecimentos da população portuguesa sobre a dieta mediterrânica, bem como a adesão a este padrão alimentar através da aplicação do questionário PREDIMED. Foram elegíveis para este estudo indivíduos com mais de 16 anos.(197)

Os resultados demonstraram que cerca de um quarto da população apresenta elevada adesão à dieta mediterrânica (26%). Os autores verificaram a adesão ao padrão alimentar mediterrânico por faixa etária: dos 16 aos 34 anos; dos 35 aos 64 anos e com idade superior ou igual a 65 anos. Os resultados mostraram que a maior adesão a este padrão alimentar se encontra no grupo etário mais jovem, onde 33% dos indivíduos apresentam elevada adesão à dieta mediterrânica. No grupo etário compreendido entre os 35 e os 64 anos, verificou-se elevada adesão em 27% da amostra, enquanto que na faixa etária com idade superior ou igual a 65 anos apenas 19% apresentou elevada adesão à dieta mediterrânica. No que respeita à distribuição da adesão à dieta mediterrânica por sexo, verifica-se que as mulheres apresentam maior adesão à dieta mediterrânica comparativamente com os indivíduos do sexo masculino (33% *versus* 19%).(197)

Dos princípios base da dieta mediterrânica, o que apresentou maior adesão por parte dos inquiridos foi a utilização de azeite como principal fonte de gordura (77% - “Confeção de alimentos com azeite”). Por outro lado, os grupos alimentares que apresentaram menor cumprimento das recomendações foram as leguminosas, a fruta, os frutos oleaginosos e os hortícolas. Nestes grupos alimentares, os autores verificaram que 69% dos inquiridos consomem menos de três porções de leguminosas por semana; 61% consomem menos de três porções de fruta por dia; 61% consomem menos de três porções de frutos oleaginosos por semana e 52% consomem menos de duas porções de hortícolas por dia.(197)

Segundo o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF), que avaliou a adesão à dieta mediterrânica através do questionário MDS, 31,4% da população portuguesa apresenta baixa adesão à dieta mediterrânica e apenas 18,2% apresenta elevada adesão. No que respeita à análise por faixa etária, verifica-se que a faixa etária dos 18 aos 64 anos apresenta menor adesão à dieta mediterrânica

comparativamente com a faixa etária com idade superior ou igual a 65 anos (adesão moderada e elevada: 65,7% *versus* 79,3%). Contrariamente aos resultados anteriores, verificou-se ainda que os homens apresentam maior adesão à dieta mediterrânica comparativamente com as mulheres portuguesas (adesão moderada e elevada: 71,2% *versus* 66,1%).(198)

Tabela 11 - Sistematização dos estudos relativos ao impacto da adesão à dieta mediterrânica no cancro da mama

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
Morze et al. 2021 (199)	Revisão sistemática e meta-análise	Artigos publicados na PubMed entre Agosto de 2017 e Abril de 2020 e na Scopus entre Janeiro de 2017 e Abril de 2020; Estudos randomizados controlados ou de coorte prospetivos ou caso-controlo; Estudos em população com idade superior ou igual a 18 anos que avaliassem a associação entre a adesão à dieta		117 artigos	aMDS arMED MDS PREDIMED MEDI-LITE MSDPS mMDS	Maior adesão à dieta mediterrânica está inversamente associada a mortalidade em doentes oncológicos ($RR_{\text{coorte}} = 0,87$; 95% CI: 0,82-0,92; n= 18 estudos), todas as causas de mortalidade em sobreviventes de cancro ($RR_{\text{coorte}} = 0,75$; 95% CI: 0,66-0,86; n= 8 estudos) e risco de cancro da mama ($RR_{\text{observacional}} = 0,94$; 95% CI: 0,90-0,97; n= 23 estudos).

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
		mediterrânica e o risco de mortalidade geral, mortalidade específica por cancro e tipo de cancro e risco de recidiva.				
Di Maso et al. 2020 (200)	Coorte retrospectivo	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama entre 1991 e 1994.	História de doença oncológica prévia; Realização de tratamentos antineoplásicos.	1 453 doentes	MDS	Elevada adesão à dieta mediterrânica (MDS \geq 6) está associada a maior taxa de sobrevivência (p= 0,013). Elevada adesão à dieta mediterrânica está associada a diminuição de 28% no risco de mortalidade geral (HR= 0,72; 95% CI: 0,57-0,92) mas não se verificou associação estatisticamente significativa com a mortalidade específica por cancro da mama (p= 0,396). Em mulheres com idade superior ou igual a 55 anos, uma elevada adesão à dieta mediterrânica está

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
						inversamente associada com a mortalidade geral (HR= 0,55; 95% CI: 0,39-0,76) e mortalidade específica por cancro da mama (HR= 0,65; 95% CI: 0,43-0,98).
Gardeazabal et al. 2020 (201)	Coorte prospectivo	Mulheres pertencentes ao Projeto “Seguimiento Universidad de Navarra”	Perdas de seguimento; Menopausa antes dos 35 anos; Aporte energético inferior a 500kcal/dia ou superior a 3500kcal; Diagnóstico de cancro da mama no início do estudo.	10 713 mulheres	Questionário de frequência alimentar semi-quantitativo com 136 itens. Multiplicaram porção padrão pela frequência de consumo de cada alimento; posterior categorização	Adesão ao padrão alimentar mediterrânico está associado a menor risco de cancro da mama pré-menopausa (HR= 0,33; 95% CI: 0,12-0,91). Não se verifica associação significativa entre a adesão ao padrão alimentar mediterrânico e risco de cancro da mama pós-menopausa.

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
					e análise de componentes.	
Porciello et al. 2020 (144)	Randomizado controlado	Mulheres com diagnóstico de cancro da mama (T1 com Ki67ε 30%; T2, T3 sem metastização) até 12 meses após o diagnóstico; Idade superior ou igual a 30 e inferior a 75; Doentes capazes de perceber e assinar o consentimento informado e com possibilidade de aderir ao protocolo do estudo.	Doentes com sarcoidose ou outras doenças granulomatosas; Hipercaliemia (Ca >11 mg/dL); Doentes com doença oncológica prévia ou concorrente; Grávidas e lactantes; Doentes com sida; Doentes com insuficiência renal severa; Doentes com litíase renal (nefrocalcinose ou nefrolitíase);	309 doentes	PREDIMED	A elevada adesão à dieta mediterrânica (PREDIMED >7) está associada a elevados níveis de capacidade funcional (p= 0,02) e menor pontuação na escala de dor (p= 0,04). Os resultados sugerem que a maior adesão à dieta mediterrânica em doentes com cancro da mama está associada a melhor qualidade de vida.

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
			Doentes a participar noutros estudos clínicos.			
Turati et al. 2018 (171)	Caso-controlo	<u>Doentes:</u> Diagnóstico de cancro da mama no ano anterior à intervenção <u>Controlos:</u> Utentes com doença aguda, não-neoplásica, não-ginecológica.	<u>Doentes:</u> História prévia de doença oncológica; <u>Controlos:</u> História prévia de doença oncológica; Alterações recentes na dieta.	3 034 doentes 3 392 controlos	MDS	Maior adesão à dieta mediterrânica, está associada a menor risco de cancro da mama (p= 0,008). A avaliação da adesão à dieta mediterrânica, excluindo o consumo de álcool, não altera o risco de desenvolvimento de cancro da mama.
Schwingshackl et al. 2017 (142)	Revisão sistemática e meta-análise	Estudos de coorte e caso-controlo, que investigassem a associação entre dieta mediterrânica e risco mortalidade em doentes oncológicos e mortalidade por		83 estudos	MDS MSDPS rMED	Maior adesão à dieta mediterrânica está inversamente associada a mortalidade por qualquer causa (RR _{coorte} = 0,86; 95% CI: 0,81-0,91; I ² = 81%; n= 15 estudos). Maior adesão à dieta mediterrânica está associada a menor risco de cancro da mama (RR _{RCT} = 0,43; 95% CI: 0,21-0,88; I ² = NA, n= 1 estudo;

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
		cancro e risco de recidiva em sobreviventes de cancro, publicados até 25 de agosto de 2015 na <i>PubMed</i> e <i>Scopus</i> .				RR _{observacional} = 0,92; 95% CI: 0,89-0,96; I ² = 8%; n= 16 estudos; RR _{coorte} = 0,94; 95% CI: 0,90-0,99; I ² = 11%; n= 7 estudos; RR _{caso-controlo} = 0,89; 95% CI: 0,85-0,94; I ² = 0%; n= 9 estudos).
Van den Brandt et al. 2017 (172)	Meta-análise	Mulheres com idade entre os 55 e os 69 anos			aMDS mMDS	Não se verificou associação entre a adesão à dieta mediterrânica e o risco de cancro da mama no geral (p= 0,066). Maior adesão à dieta mediterrânica está associada a diminuição do risco de cancro da mama RE- (HR= 0,60; 95% CI: 0,39-0,63; p= 0,032), cancro da mama RP- (HR= 0,72; 95% CI: 0,52-1,05; p= 0,047) e cancro da mama RE-/RP- (HR= 0,61; 95% CI: 0,36-1,01; p= 0,047).
Schwingshackl et al. 2015 (202)	Revisão sistemática e meta-análise	Estudos de coorte e caso-controlo, que investigassem		56 estudos	Não mencionado	Maior adesão à dieta mediterrânica está associada a menor mortalidade por todas as causas (RR= 0,87; 95%

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
		a associação entre dieta mediterrânica e risco mortalidade em doentes oncológicos e mortalidade por cancro e risco de recidiva em sobreviventes de cancro, publicados até Julho de 2015 na <i>PubMed</i> e <i>EMBASE</i> .				CI: 0,81-0,93), risco de cancro da mama (RR= 0,93; 95% CI: 0,87-0,99).
Toledo et al. 2015 (157)	Randomizado controlado	Mulheres com idade entre os 60 e os 80 anos e com elevado risco cardiovascular	História prévia de cancro da mama; Tumor (benigno ou maligno) da mama	4 282 mulheres	PREDIMED	O grupo que realizou dieta suplementada com azeite virgem-extra (1L/semana) apresentou diminuição significativa no risco de cancro da mama (HR= 0,38; 95% CI: 0,16-0,87; p= 0,02). O grupo que realizou dieta suplementada com frutos oleaginosos (30g/dia) não apresentou associação

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
						significativa com a incidência de cancro da mama ($p= 0,24$).
Castelló et al. 2014 (203)	Caso- controlo	Casos: Diagnóstico de cancro da mama Controlos: Indivíduos saudáveis com idade semelhante aos casos		1017 casos 1017 controlos	AHEI aMDS	O padrão alimentar ocidental está associado a maior risco de cancro da mama (OR= 1,46; 95% CI: 1.06–2.01), nomeadamente cancro da mama pré-menopausa (OR= 1,75; 95% CI= 1,14-2,67). A dieta mediterrânica está associada a diminuição do risco de cancro da mama (OR= 0,56; 95% CI: 0,40-0,79). O papel benéfico da dieta mediterrânica demonstrou-se mais benéfico para o cancro da mama triplo negativo (OR= 0,32; 95% CI: 0,15-0,66; $p= 0,04$).
Buckland et al. 2013 (175)	Coorte prospetivo	População em geral com idade compreendida entre os 35 e os 70 anos		335 062 mulheres	arMED	A elevada adesão à dieta mediterrânica está associada a diminuição do risco de cancro da mama no geral (HR= 0,94; 95% CI: 0,88-1,00; $p_{tendência}= 0,048$), cancro da mama pós-menopausa (HR= 0,93;

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Amostra	Questionário	Resultados
						95% CI: 0,87-0,99; p _{tendência} = 0,037) e cancro da mama RE-/RP- (HR= 0,80; 95% CI: 0,65-0,99; p _{tendência} = 0,043).
Couto et al. 2013 (174)	Coorte prospectivo	Mulheres com idade entre os 30 e os 49 anos		49 258 mulheres	MDS	Não se verificou associação entre a adesão à dieta mediterrânica e a diminuição do risco de cancro da mama no geral nem de diferentes subtipos de cancro da mama.
Trichopoulou et al. 2010 (176)	Coorte prospectivo	Mulheres saudáveis	História de doença oncológica prévia; Perdas de <i>follow-up</i> ; Ausência de informação relativa a, pelo menos, uma das variáveis em estudo.	14 807 mulheres	MDS	Não se verificou associação entre a adesão à dieta mediterrânica e o risco de cancro da mama no geral (p= 0,12). Verificou-se associação inversa entre a adesão à dieta mediterrânica e o risco de cancro da mama pós-menopausa (HR _{por incremento de 2 pontos} = 0,78; CI 95%: 0,62-0,98; p= 0,03).
<p>Abreviaturas: AHEI - <i>Alternative Healthy Eating Index</i>; aMDS – <i>alternate Mediterranean diet score</i>; arMED – <i>adapted relative Mediterranean diet</i>; CI – Intervalo de confiança; HR – <i>Hazard ratio</i>; MDS – <i>Mediterranean diet score</i>; mMDS – <i>Modified Mediterranean diet score</i>; MSDPS - <i>Mediterranean style dietary pattern score</i>; NA – Não aplicável; OR – <i>Odds ratio</i>; RCT – Estudo randomizado controlado; rMED - <i>Relative mediterranean diet score</i>; RE- – Recetores de estrogénio negativos; RP- – Recetores de progesterona negativos; RR – Risco relativo.</p>						

4. Atividade física e cancro

4.1. Padrão de atividade física da população portuguesa

Em 2020, a Organização Mundial da Saúde publicou as mais recentes recomendações de atividade física. De acordo com estas recomendações, para indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos é recomendada a prática de 150 a 300 minutos de atividade física aeróbia de intensidade moderada ou 75 a 150 minutos de atividade física aeróbia de intensidade vigorosa ou combinação equivalente de ambas as intensidades ao longo da semana. Para benefícios adicionais à saúde, é recomendada a prática de atividades de fortalecimento muscular, de intensidade moderada ou superior, que envolvam os principais grupos musculares em, pelo menos, dois dias da semana. Adicionalmente é recomendado limitar o tempo despendido em comportamento sedentário. Para indivíduos com idade superior ou igual a 65 anos ou que tenham doenças crónicas, além das recomendações anteriormente referidas, é recomendada a prática de atividade de intensidade moderada que promova o equilíbrio funcional e o aumento da força muscular.(204)

A nível nacional, o estudo do IAN-AF, avaliou a prática de atividade física através da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*). Os níveis de atividade física foram classificados em “sedentário”, “moderadamente ativo” e “ativo”. O nível “ativo” é caracterizado pela prática de, pelo menos, uma hora de atividade física diária de intensidade moderada ou, pelo menos, 30 minutos por dia de atividade física de intensidade vigorosa. O nível de atividade “moderadamente ativo” é caracterizado pela prática de cerca de 30 minutos de atividade física na maioria dos dias. O nível mais baixo de atividade física, correspondente ao nível “sedentário”, caracteriza-se pelo não cumprimento de nenhum dos critérios anteriormente referidos.(198)

Este estudo revelou que 42,6% da população portuguesa com idade superior ou igual a 14 anos apresenta um estilo de vida sedentário e apenas 27,1% apresenta um estilo de vida ativo. A avaliação por subgrupos realizada pelos autores revelou ainda que as mulheres são mais sedentárias que os homens, verificando-se que

44,9% das mulheres apresentam um estilo de vida sedentário, comparativamente com 40,2% e apenas 22,6% das mulheres apresentam um estilo de vida ativo, enquanto que esta percentagem nos homens corresponde a 31,8%.(198)

No que diz respeito à prática de atividade física nas diferentes faixas etárias, verifica-se que 27,3% dos adultos (faixa etária dos 22 aos 64 anos) apresentam um estilo de vida ativo, sendo que esta percentagem é maior nos indivíduos do sexo masculino (31,3% *versus* 23,7%). No grupo etário com idade superior ou igual a 65 anos, 21,8% apresenta um estilo de vida ativo, verificando-se novamente um maior nível de atividade física nos indivíduos do sexo masculino (24,1% *versus* 20,0%).(198)

Segundo o Inquérito Nacional de Saúde de 2019, 65% da população portuguesa com idade superior ou igual a 15 anos não pratica qualquer tipo de atividade física. Estes valores são menores para os grupos etários mais jovens e tendem a aumentar com a idade. Verifica-se também que, tal como referido no estudo anterior, as mulheres apresentam um estilo de vida mais sedentário comparativamente com os homens.(205,206)

4.2. Benefícios da prática de atividade física e a sua relação com o cancro

A prática de atividade física é considerada um fator protetor para o desenvolvimento de cancro da mama desde a década de 80. A prática diária de atividade física está associada a melhores níveis de saúde e consequentemente menos risco de cancro associado ao estilo de vida.(14) Adicionalmente, a prática de atividade física está associada à redução o risco de recidiva de cancro e aumenta a esperança de vida dos sobreviventes.(14,207)

Apesar de não haver uma associação direta entre a prática de atividade física e a redução do risco de cancro, esta interfere com diversos processos fisiológicos que podem estar associados à génese do tumor, nomeadamente regulação de hormonas sexuais, resistência à insulina, estado inflamatório e stress oxidativo. A prática regular de atividade física influencia o risco de cancro por diversas vias, nomeadamente no que respeita às respostas metabólica, hormonal e imunológica.(14)

A adoção de um estilo de vida ativo apresenta papel protetor para diferentes tipos de cancro, nomeadamente, cancro da mama, cólon, endométrio, bexiga, estômago, esófago e rim.(16) No que diz respeito ao cancro da mama, a prática regular de atividade física apresenta um papel importante na redução do risco de incidência bem como de recidiva, independentemente do *status* hormonal.(14,16)

De acordo com a revisão sistemática da literatura e meta-análise realizada pela *WCRF*, o comportamento sedentário está associado ao aumento do risco de cancro da mama em mulheres pós-menopausa, contudo a mesma associação não se verifica em mulheres pré-menopausa. A prática de atividade física de intensidade vigorosa está associada à diminuição do cancro da mama, independentemente do *status* hormonal, enquanto que, no caso particular de cancro da mama pós-menopausa, a prática de atividade física de qualquer intensidade apresenta efeito benéfico significativo na diminuição do risco.(208)

Apesar de ser reportado por diversos autores o papel benéfico da prática de atividade física na prevenção de cancro da mama, ainda não é claro se este efeito protetor se deve aos efeitos benéficos da atividade física na composição corporal e manutenção de um peso saudável ou efetivamente à prática de atividade física.(71) Uma meta-análise realizada por *Chan et al.* em 2014 revelou que doentes obesas no momento do diagnóstico apresentaram aumento de 35% no risco de mortalidade específica por cancro da mama (Risco Relativo (RR)= 1,35; 95% CI: 1,24-1,47) e aumento de 47% no risco de mortalidade total (RR= 1,41; 95% CI: 1,29-1,53) comparativamente com doentes com peso saudável.(71,130)

Tal como já referido anteriormente, a prática de atividade física tem sido reportada por diversos autores como fator protetor contra o cancro da mama. Uma meta-análise conduzida por *Pizot et al.* em 2016, revelou que a prática de maiores níveis de atividade física está associada a uma redução de 12% no risco relativo de cancro da mama (RR= 0,88; 95% CI: 0,85-0,90).(205,206) Outra meta-análise realizada em 2013 por *Wu et al.* refere uma redução do risco relativo de cancro da mama na mesma ordem do estudo anterior (RR= 0,88; 95% CI: 0,85-0,91).(209,210)

Um estudo realizado por *Moore et al.* em 2016 reporta uma redução de 10% no risco de desenvolvimento de cancro da mama associada à prática de atividade física (HR= 0,90; 95% CI: 0,87-0,93).(209,211) Neste estudo os autores verificaram ainda

que a prática de atividade física está inversamente associada com o risco de cancro com recetores de estrogénio positivos (HR= 0,89; 95% CI: 0,82-0,97), contudo, esta associação é mais forte para o cancro da mama com recetores de progesterona negativos (HR= 0,72; 95% CI; 0,59-0,88).(211)

No que respeita ao risco de cancro pré e pós-menopausa e a sua relação com a prática de atividade física, *Guo et al.* verificaram um efeito mais benéfico da prática de atividade física no cancro da mama pré-menopausa. Neste estudo os autores constataram que uma prática de atividade física superior ou igual a 58 múltiplos de equivalentes metabólicos (METs)-hora/semana está associada a uma diminuição de 23% no risco de cancro da mama pré-menopausa (RR= 0,77; 95% CI: 0,62-0,94) e de 17% no cancro da mama pós-menopausa (RR= 0,83; 95% CI: 0,76-0,90).(212)

Um estudo conduzido por *McTiernan et al.* que avaliou a prática de atividade física e a sua relação com o risco de cancro da mama pós-menopausa verificou que a prática regular de atividade física de intensidade vigorosa aos 35 anos está associada a uma redução de 14% no risco relativo de cancro da mama pós-menopausa (RR= 0,86; 95% CI: 0,78-0,95). Os autores verificaram ainda que o aumento da prática de atividade física de qualquer intensidade está associado a efeitos benéficos na diminuição do risco relativo de cancro da mama pós-menopausa ($p_{tendência} = 0,03$).(213)

Adicionalmente ao papel benéfico da prática de atividade física na incidência de cancro da mama, é igualmente reportado na literatura uma associação inversa entre a prática de atividade física e a mortalidade específica por este tipo de cancro.(11,16) Estima-se que a redução do risco relativo de mortalidade por cancro da mama devido à prática de atividade física seja entre 10% e 50%.(214)

Um estudo realizado por *Beasley et al.* verificou que a prática de atividade física superior ou igual a 10 METs-hora/semana diminui em 27% a mortalidade por qualquer causa (HR= 0,73; 95% CI: 0,66-0,82) e 25% a mortalidade específica por cancro da mama (HR= 0,75; 95% CI: 0,65-0,85).(213) Mais recentemente, um estudo de *Palesh et al.* corrobora os resultados anteriormente mencionados tendo verificado que a prática regular de atividade física está associada a aumento da taxa de sobrevivência (HR= 0,90; 95% CI: 0,84-0,97). Adicionalmente, os autores verificaram que o

acréscimo de uma hora de atividade física de intensidade moderada reduz o risco de mortalidade em 23% (HR= 0,77; 95% CI: 0,65-0,92).(215)

Lahart et al. em 2015 avaliaram a associação entre a prática de atividade física antes e após o diagnóstico de cancro da mama e o seu impacto na mortalidade geral e específica por esta patologia. Os autores verificaram que a prática de atividade física antes do diagnóstico de cancro da mama está associada a diminuição de 18% no risco de mortalidade por todas as causas (HR= 0,82; 95% CI: 0,70-0,96) e de 27% no risco de mortalidade por cancro da mama (HR= 0,73; 95% CI: 0,54-0,98).(216) Os autores verificaram ainda que a prática de atividade física após o diagnóstico de cancro da mama é igualmente importante para os *outcomes* uma vez que está associada a uma diminuição de quase 50% do risco de mortalidade por qualquer causa (HR= 0,52; 95% CI: 0,43-0,64) e de 41% do risco de mortalidade específica por cancro da mama (HR= 0,59; 95% CI: 0,45-0,78).(216–218)

Uma meta-análise de *Zhong et al.* verificou que a prática de atividade física de intensidade moderada e vigorosa antes do diagnóstico está associada a diminuição de 18% do risco de mortalidade específica por cancro da mama (RR= 0,82; 95% CI: 0,74-0,91) e diminuição de 21% de todas as causas de mortalidade (RR= 0,79; 95% CI: 0,73-0,85). Após o diagnóstico, a prática de atividade física de intensidade moderada demonstrou-se associada a diminuição de mortalidade específica por cancro da mama (RR= 0,71; 95% CI: 0,58-0,87), bem como de mortalidade por qualquer causa (RR= 0,57; 95% CI: 0,45-0,72).(219)

Por outro lado, alguns autores reportam que a prática de atividade física de qualquer intensidade após o diagnóstico de cancro da mama está associada a menor mortalidade específica por este tipo de cancro (HR= 0,66; 95% CI: 0,57-0,77), menor mortalidade geral (HR= 0,59; 95% CI: 0,53-0,65), bem como, menor risco de recidiva (HR=0,76; 95% CI: 0,66-0,87).(220)

Tal como referido, a prática de atividade física tem-se demonstrado benéfica em todas as fases da doença. Um estudo de 2021 avaliou o impacto da prática de atividade física antes e após o diagnóstico nos *outcomes* de doentes com cancro da mama. Os autores verificaram que os doentes que cumpriam as recomendações de prática de atividade física antes do diagnóstico apresentaram redução significativa no risco de mortalidade comparativamente com os doentes que não cumpriam as

recomendações (HR= 0,74; 95% CI= 0,56-0,96). No que concerne ao risco de recidiva, parece haver igualmente efeito benéfico da prática de atividade física antes do diagnóstico, contudo os resultados não apresentaram significância estatística. Por outro lado, o cumprimento das recomendações de prática de atividade física antes e um ano após o diagnóstico apresentaram diminuição significativa do risco de recidiva (HR= 0,59; 95%CI: 0,42-0,82) e de mortalidade (HR= 0,51; 95% CI: 0,34-0,77). Esta associação demonstrou-se mais forte após 2 anos de *follow-up*, revelando uma maior diminuição no risco de recidiva (HR= 0,41; 95% CI: 0,31-0,65) bem como de mortalidade (HR= 0,32; 95% CI: 0,19-0,52).(207)

Na Tabela 12 estão resumidos os estudos que relacionam a prática de atividade física com o cancro da mama.

4.3. Questionários de avaliação da prática de atividade física

A avaliação da prática de atividade física pode ser realizada através de diversos questionários que têm vindo a ser construídos e validados.(221–225) Com maior destaque nos estudos que avaliam a prática de atividade física e o cumprimento das recomendações de atividade física encontra-se o IPAQ e o Questionário Global de Atividade Física (*Global Physical Activity Questionnaire – GPAQ*).(221,226,227)

O IPAQ foi o primeiro questionário de avaliação da prática de atividade física, tendo surgido em 1998.(221,228–230) Este questionário avalia a prática de atividade física em quatro contextos diferentes: atividade física recreativa/lazer; atividade doméstica; atividade física ocupacional e atividade física relacionada com a utilização de transportes. Adicionalmente, é avaliado o tempo despendido em atividades com diferentes intensidades: atividade de intensidade vigorosa, como aeróbica, atividade de intensidade moderada, como ciclismo, atividade de intensidade ligeira, como caminhadas, e tempo sedentário, nomeadamente, tempo sentado ou deitado.(228–230) Existem duas versões deste questionário: uma versão longa, constituída por 27 questões, e uma versão curta, constituída por 7 questões.(228,230)

O GPAQ é uma versão modificada do IPAQ desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde em 2002.(227,231) Tal como o IPAQ, o GPAQ apresenta duas

versões: versão original que é composta por 19 questões e a versão curta que contém 16 questões.(227) O GPAQ avalia a prática de atividade física em três domínios diferentes: ocupacional, associada à utilização de transportes e lazer. Para cada um dos domínios, é avaliada a frequência e duração da atividade física. As atividades realizadas em contexto ocupacional e de lazer são classificadas em duas intensidades: atividade de intensidade vigorosa e atividade de intensidade moderada. No que respeita à atividade associada à utilização de transportes é avaliada a duração e a frequência de caminhadas e/ou utilização de bicicleta para a deslocação entre lugares. Este questionário avalia igualmente o tempo despendido em comportamento sedentário.(222,227,231) A classificação do questionário tem em conta o cumprimento das recomendações da Organização Mundial da Saúde, sendo que níveis semanais de atividade física inferiores a 600 METs não cumprem as recomendações de atividade física.(232)

Tabela 12 - Sistematização dos estudos relativos ao impacto da prática de atividade física no cancro da mama

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
Cannioto et al. 2021 (207)	Coorte prospectivo	Mulheres com elevado risco de cancro da mama, com diagnóstico de estadios patológicos I a III propostos para quimioterapia.	Doentes que já tivessem realizado tratamentos de quimioterapia ou radioterapia; Doentes com doença cardíaca ou disfunção de órgão; Doentes com HIV; Doentes grávidas; ECOG superior a 1; Doentes com história de hipertensão ou fração de injeção do ventrículo esquerdo anormal; Doentes que apresentaram toxicidade aos tratamentos ou suspensão dos tratamentos (>3 semanas).	1340 doentes	O cumprimento das recomendações de atividade física pré-diagnóstico está associado à diminuição de 26% do risco de mortalidade por todas as causas (p= 0,02). O cumprimento das recomendações de atividade física antes, durante e após os tratamentos está associado a uma diminuição de 60% no risco de mortalidade (p< 0,001). O cumprimento das recomendações de atividade física antes e um ano após o diagnóstico está associado à diminuição do risco de recidiva (HR= 0,59; 95% CI: 0,42-0,82) e mortalidade (HR= 0,51; 95% CI: 0,34-0,77). O cumprimento das recomendações de atividade física durante maior período de tempo está associado a maiores benefícios no risco de recidiva e de mortalidade (p< 0,001). Verificou-se associação inversa estatisticamente significativa entre a prática de atividade física recreativa e mortalidade, sendo que níveis baixos e moderados de atividade física estão associados a

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
					alterações semelhantes na diminuição da mortalidade (HR= 0,41; 95% CI: 0,24-0,68 e HR= 0,42; 95% CI: 0,23-0,76) e níveis elevados de atividade física estão associados a maiores benefícios na sobrevivência (HR= 0,31; 95% CI: 0,18-0,53).
Guo et al. 2020 (212)	Coorte prospectivo	Mulheres presentes na base do Biobanco do Reino Unido.	Diagnóstico prévio de cancro, exceto cancro da pele não melanoma; Ausência de dados relativos a qualquer uma das variáveis de atividade física; Somatório de atividade física de intensidade vigorosa, moderada e leve superior a 6720 minutos por semana; Ausência de dados relativos à massa gorda.	174 160 mulheres	A prática de maiores níveis de atividade física (superior ou igual a 58,28 METs-hora/semana) está associada à diminuição do risco de cancro da mama pré-menopausa (RR= 0,75; 95% CI: 0,60-0,93) e pós-menopausa (RR= 0,87; 95% CI: 0,78-0,98).

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
Palesh et al. 2019 (215)	Coorte prospectivo	Doentes com diagnóstico de cancro da mama estadio IV, com pontuação na Escala de Performance de <i>Karnofsky</i> superior ou igual a 70.0%. Residentes na área da Baía de São Francisco e fluentes em inglês.	Doentes com outro tipo de cancro ativo; Doentes com comorbilidades passíveis de afetar a curto prazo a esperança de vida; Doentes com ausência de dados relativos ao cortisol.	103 doentes	Maiores níveis de atividade física estão associados a maiores taxas de sobrevivência (HR= 0,90; 95% CI: 0,84-0,97). O aumento de 1 hora de atividade física de intensidade moderada apresenta benefícios adicionais no risco de mortalidade (HR= 0,77; 95% CI: 0,65-0,92).
Moore et al. 2016 (211)	Meta-análise	Estudos prospectivos presentes no <i>National Cancer Institute Cohort Consortium</i> que avaliassem a atividade física de lazer e tivessem	Estudos que não aceitassem participar.	12 estudos de coorte prospectivos	A prática de elevados níveis de atividade física está associada à diminuição de 13 tipos de cancro, entre eles o cancro da mama (HR= 0,90; CI: 0,87-0,93). A prática de atividade física está inversamente associada ao risco de cancro da mama com recetores de estrogénio positivos (HR= 0,89; CI: 0,82-0,97), mas especialmente ao cancro da mama com recetores de estrogénio negativos (HR= 0,72; CI: 0,59-0,88).

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
		dados covariáveis apropriados.			
Pizot et al. 2016 (233)	Meta-análise	Artigos redigidos em inglês, publicados na <i>MEDLINE</i> , <i>ISI Web of Science</i> , <i>Science Citation Index Expanded</i> e <i>PubMed</i> até Novembro de 2014. Os estudos tinham que referir a data de incidência do cancro da mama, a medição do nível e tipo de atividade física e apresentar desenho prospetivo.		38 estudos de coorte prospetivos	A prática de maiores níveis de atividade física está associada à diminuição de todos os subtipos de cancro da mama, apresentando efeitos mais benéficos no cancro da mama com recetores de estrogénio e progesterona negativos (SRR= 0,80; 95% CI: 0,69; 0,92). Esta associação não é influenciada pelo status hormonal, tipo de atividade física nem adiposidade.
Lahart et al. 2015 (216)	Meta-análise	Artigos redigidos em inglês, publicados na <i>PubMed</i> , <i>EMBASE</i> e <i>CENTRAL</i> até	Estudos que incluíram doentes oncológicos, mas não fizeram sub-análise por tipo de	22 estudos de coorte prospetivos	A prática de atividade física ao longo da vida ($p < 0,05$) bem como mais recentemente pré-diagnóstico ($p_{\text{mortalidade geral}} < 0,01$; $p_{\text{mortalidade específica}} < 0,05$) e pós-diagnóstico ($p_{\text{mortalidade geral}} < 0,01$;

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
		Outubro de 2014, que estudassem a relação entre a prática de atividade física e a mortalidade por todas as causas e mortalidade específica por cancro da mama, bem como o risco de recidiva	cancro, nomeadamente cancro da mama.		p mortalidade específica < 0,05), demonstrou-se benéfica no risco de mortalidade por qualquer causa bem como de mortalidade específica por cancro da mama. O cumprimento das recomendações de atividade física está associado à diminuição da mortalidade geral (p < 0,01) e específica por cancro da mama (p < 0,01). A prática de atividade física pré e pós-diagnóstico está associada à diminuição de progressão da doença e do risco de recidiva (p < 0,05).
Courneya et al. 2013 (234)	Randomizado	Mulheres com idade superior ou igual a 18 anos com diagnóstico de cancro da mama estadio I a IIIc propostas para iniciar quimioterapia; Língua-materna inglesa ou francesa	Cirurgia axilar incompleta; Cirurgia de reconstrução do músculo reto abdominal transverso; Hipertensão arterial não controlada; Patologia cardíaca; Patologia psiquiátrica; Ausência de consentimento do	301 doentes	Não se verificaram alterações significativas entre diferentes doses e tipo de atividade física e resposta aos tratamentos de quimioterapia (p = 0,57).

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
			oncologista para participar.		
Beasley et al. 2012 (235)	Meta-análise	Mulheres envolvidas em quatro estudos de coorte prospetivos: <i>Life After Cancer Epidemiology</i> , <i>Nurses' Health Study</i> , <i>Shanghai Breast Cancer Survival Study</i> e <i>Women's Healthy Eating and Living</i>	Diagnóstico de cancro da mama estadio IV, ausência de data do primeiro exame, curto <i>follow-up</i> , falta de exposição à atividade física.	13 302 mulheres	A realização de pelo menos 10 METs-hora/semana de atividade física está associada a diminuição de 27% da mortalidade por todas as causas (HR= 0,73; 95% CI: 0,66-0,82) e 25% na mortalidade específica por cancro da mama (HR= 0,75; 95% CI: 0,65-0,85). O risco de recidiva não está associado ao cumprimento das recomendações de atividade física (p= 0,60).
Holmes et al. 2005 (236)	Observacional prospetivo	Enfermeiras registradas no <i>Nurses' Health Study</i> com diagnóstico de cancro da mama estadio I, II ou III entre 1984 e 1998	História de doença oncológica prévia; Ausência de informação relativa à prática de atividade física nos dois anos após o diagnóstico ou impossibilidade de andar;	2 987 mulheres	Todos os níveis de atividade física superiores a 3 METs-hora/semana estão associados a diminuição da mortalidade geral, mortalidade específica por cancro da mama e recidiva. Verifica-se diminuição do risco de mortalidade específica por cancro da mama nos dois primeiros patamares de atividade física, com posterior estabilização nos níveis mais elevados de atividade

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
			Diagnóstico de cancro da mama estadio IV ou ausência de informação sobre o estadio da doença.		física (3 a 8,9 METs-hora/semana: RR= 0,8; 95% CI: 0,60-1,06; 9 a 14,9 METs-hora/semana: RR= 0,50; 95% CI: 0,31-0,82; 15 a 23,9 METs-hora/semana: RR= 0,56; 95% CI: 0,38-0,84; superior ou igual a 24 METs-hora/semana: RR= 0,60; 95% CI: 0,4-0,89). O mesmo se verifica para a mortalidade geral e risco de recidiva. A prática de atividade física superior ou igual a 9 METs-hora/semana está associada a diminuição da mortalidade em cancro da mama com recetores hormonais positivos (RR= 0,50; 95% CI: 0,34-0,74).
McTiernan et al. 2003 (213)	Coorte prospectivo	Mulheres com idade compreendida entre 50 e 79 anos, pós-menopausa e sem doenças crónicas	História de cancro da mama; Ausência de prática de atividade física.	93 676 mulheres	Prática regular de atividade física de intensidade vigorosa aos 35 anos e aos 50 anos associada a diminuição do risco de cancro da mama (RR= 0,86; 95% CI: 0,78-0,95 e RR= 0,92; 95% CI: 0,83-1,01, respetivamente). Quanto maior a prática de atividade física, de qualquer intensidade, menor risco de cancro da mama ($p_{tendência} = 0,03$) Mulheres que praticavam o equivalente a 1,25 a 2 horas por semana de caminhada rápida ou exercício equivalente, apresentaram diminuição de

Autores/ Ano de Publicação	Tipo de Estudo	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Amostra	Resultados
					risco de cancro da mama (RR= 0,82; 95% CI: 0,68-0,97). A prática de caminhada rápida superior ou igual a 10 horas por semana está associada a uma diminuição ligeiramente superior no risco de cancro da mama (RR= 0,78; 95% CI: 0,62- 1,0).
Legenda: CI – Intervalo de confiança; HR – <i>Hazard ratio</i> ; METs – Múltiplos de equivalentes metabólicos; RR – Risco relativo; SRR – Risco relativo cumulativo					

CAPÍTULO II - Objetivos

5. Objetivos

5.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é caracterizar o estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânea e a prática de atividade física em mulheres com cancro da mama antes de iniciarem tratamento de quimioterapia.

5.2. Objetivos específicos

Como objetivos específicos tem-se:

1. Avaliar a relação entre o estado nutricional, adesão à dieta mediterrânea e prática de atividade física;
2. Verificar se há relação entre a adesão à dieta mediterrânea e a prática de atividade física;
3. Verificar se há relação entre a idade e a adesão à dieta mediterrânea e prática de atividade física;
4. Verificar se a idade, o *status* hormonal e o subtipo de cancro da mama têm influência na composição corporal;
5. Verificar se houve alteração significativa do peso corporal entre o diagnóstico e o início do tratamento de quimioterapia.

CAPÍTULO III - Metodologia

6. Metodologia

6.1. População e desenho do estudo

Foram elegíveis para este estudo mulheres com idade superior ou igual a 18 anos, seguidas na Consulta de Oncologia na Clínica Multidisciplinar da Mama do Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil EPE (IPOLFG) diagnosticadas com cancro da mama inaugural e propostas para quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante. As doentes foram avaliadas no dia da primeira consulta médica de oncologia, ou no momento antes do primeiro ciclo de quimioterapia. Foram excluídas do estudo as doentes com cancro da mama avançado propostas para quimioterapia de intenção paliativa e doentes transferidas de outras instituições que já tivessem iniciado os tratamentos de quimioterapia e doentes com história de cancro da mama.

A recolha de dados foi iniciada a 11 de Abril de 2022, após aprovação do estudo pela Comissão de Ética do IPOLFG. O consentimento informado foi obtido de todas as participantes. (Apêndice I) Todos os dados recolhidos foram colocados numa folha de recolha de dados específica para este estudo. (Apêndice II) Este estudo observacional transversal decorreu entre Abril e Julho de 2022 e incluiu uma amostra de 61 doentes.

6.2. Dados Clínicos

Os dados clínicos das doentes, nomeadamente, o diagnóstico e a sua classificação em subtipos, tipo de quimioterapia, idade e *status* hormonal foram obtidos através dos processos clínicos.

6.3. Avaliação antropométrica e análise por bioimpedância

O peso corporal foi obtido numa balança digital SECA® com precisão de 100 gramas, o peso habitual foi reportado pelas doentes e a altura obtida através do cartão de cidadão. A relação entre o peso e a altura permite calcular o IMC e desta forma a ordenar o estado nutricional dos doentes em classes de baixo peso, eutrofia e pré-obesidade ou obesidade classe 1, 2 e 3, segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde. Para obter o IMC, procedeu-se à divisão do peso atual, em quilogramas, pela altura, em metros ao quadrado.(116)

O perímetro da cintura foi medido no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela flutuante.(98,237) O perímetro da anca foi medido na porção mais larga da anca.(238)

Para proceder à avaliação da composição corporal recorreu-se a bioimpedância elétrica tetrapolar *Bodystat*® 1500MDD. As doentes foram colocadas em decúbito dorsal, no leito, com 2 elétrodos na superfície dorsal da mão e do pé direitos, com os membros inferiores afastados do tronco a 45° e com os membros superiores ao longo do tronco. Os elétrodos da mão foram colocados, o primeiro, na linha da apófise estilóide do rádio (elétrodo sensor) e o segundo em posição paralela a 2cm do primeiro (elétrodo emissor). Os elétrodos do pé foram colocados sobre a zona mais saliente do maléolo peroneal (elétrodo sensor) e o segundo a 2cm paralelamente ao primeiro (elétrodo emissor). Após a introdução dos dados (idade, sexo, peso, altura, perímetro da cintura, perímetro da anca e nível de atividade física) procedeu-se à avaliação e respetiva leitura. Dos valores emitidos pelo equipamento, registaram-se na ficha de recolha de dados os valores correspondentes às variáveis em estudo (massa gorda corporal (MG), massa isenta de gordura (MIG), massa muscular e água corporal total). A análise por BIA não foi realizada a quem referisse ter próteses metálicas, *pacemaker* e/ou lesões na pele.(91,92)

6.4. Avaliação do estado nutricional

A avaliação do estado nutricional foi realizada com recurso a quatro parâmetros: força de prensão palmar, cálculo dos índices de massa gorda e massa magra, e IMC.(92,118)

A força de prensão palmar foi realizada com recurso a um dinamómetro hidráulico JAMAR® com precisão de 1kgf. A medição da força de prensão palmar foi realizada com as doentes em posição ortostática, com o braço dominante estendido perpendicularmente ao tronco.(239,240) Foram realizadas 3 medições, tendo sido considerado o valor mais elevado.(239) Valores de força superiores ou iguais a 16kgf foram considerados adequados.(120,121)

O cálculo do FMI e FFMI foi realizado através da divisão do valor de massa gorda ou massa magra, expresso em quilogramas, pela altura, em metros quadrados.(97,98,102) O resultado obtido para o FFMI e FMI foi classificado segundo os valores de referência para o sexo, tendo sido considerados dentro do normal, valores compreendidos entre 15,1 e 16,7kg/m² para o FFMI e 4,9 e 8,1kg/m² para o FMI. A classificação dos índices de massa gorda e massa magra encontra-se na Tabela 4.(109,110)

6.5. Avaliação da Prática de Atividade Física

A quantificação dos níveis de atividade física foi realizada através da aplicação do questionário *GPAQ*, validado para a população portuguesa. (Anexo I) Posteriormente foi calculado o nível total de atividade física. As doentes foram classificadas como não cumpridoras das recomendações de atividade física se os níveis semanais de atividade física fossem inferiores a 600 METs.(232)

6.6. Avaliação da Adesão à Dieta Mediterrânica

A adesão à dieta mediterrânica foi avaliada pela aplicação do questionário PREDIMED, validado para a população portuguesa. (Anexo II) A pontuação do questionário varia entre 0 e 14 pontos, sendo que foi considerada boa adesão à dieta mediterrânica, pontuação superior ou igual a 10 pontos.(241)

6.7 Análise Estatística

A análise estatística foi efetuada com recurso ao *software* informático *Statistical Package for the Social Sciences® for Mac* (versão 27). Para a análise descritiva univariada das variáveis quantitativas medidas em escala métrica, nomeadamente, a idade, o peso atual, o peso habitual, o IMC, a água corporal total, a massa gorda corporal, a massa isenta de gordura, a massa muscular, o FMI, o FFMI, o perímetro da cintura e a força de preensão palmar, recorreu-se à média, desvio padrão, máximo e mínimo. Todas as variáveis nominais foram descritas através da frequência absoluta (n) e respetiva percentagem.(242)

A todas as variáveis foram verificados os pressupostos de normalidade através da aplicação do Teste de *Kolmogorov-Smirnov* ($n > 50$). As correlações entre variáveis quantitativas medidas em escala métrica, foram obtidas através do coeficiente de correlação linear de *Pearson* (r), para as variáveis que seguissem uma distribuição normal, e através do coeficiente de correlação de *Spearman* (r_s), para as variáveis que não seguissem uma distribuição normal.(242)

Para verificar se houve alteração estatisticamente significativa do peso entre o diagnóstico e o início dos tratamentos de quimioterapia, procedeu-se à aplicação do Teste T para duas amostras emparelhadas. A associação entre a adesão à dieta mediterrânica e a prática de atividade física foi verificada através da aplicação do Teste Exato de *Fisher*. Para determinar a associação entre a variável quantitativa, idade, e as variáveis qualitativas, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física, foi aplicado o teste T para a igualdade de médias e o teste não paramétrico U de *Mann-Whitney* para as variáveis que não cumprissem os pressupostos de

normalidade. A associação entre o estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física foi verificado através da aplicação do Teste de *Kruskall-Wallis* para a comparação de grupos independentes. As associações foram consideradas estatisticamente significativas ao nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). (242)

CAPÍTULO IV – Resultados

7. Resultados

A amostra foi constituída por 61 doentes com idade média de 52 ± 11 anos [31; 79]. A distribuição da amostra relativamente ao status hormonal é uniforme, sendo que 52,5% doentes (n= 32) encontravam-se em pré-menopausa e as restantes 47,5% (n= 29) em pós-menopausa. O principal subtipo histológico foi o carcinoma invasivo de nenhum tipo especial (95,1%). A maior parte dos doentes admitidos para o estudo estavam propostos para a realização de quimioterapia neoadjuvante (68,9%). As características clínico-patológicas encontram-se sumarizadas na Tabela 13.

Tabela 13 - Características clínico-patológicas dos tumores

Característica		N (%)
Subtipo histológico	Carcinoma invasivo de nenhum tipo especial	58 (95,1)
	Carcinoma ductal invasivo	1 (1,6)
	Carcinoma lobular invasivo	2 (3,3)
Grau histológico	Bem diferenciado	3 (4,9)
	Moderadamente diferenciado	37 (60,7)
	Pouco diferenciado	21 (34,4)
Recetor de estrogénios	Negativo	19 (31,1)
	Positivo	42 (68,9)
Recetor de progesterona	Negativo	32 (52,5)
	Positivo	29 (4,5)
HER2	Negativo	43 (70,5)
	Positivo	18 (29,5)
Tratamento	Quimioterapia neoadjuvante	42 (68,9)
	Quimioterapia adjuvante	6 (9,8)
	Quimioterapia adjuvante + radioterapia	1 (1,6)
	Quimioterapia adjuvante + radioterapia + hormonoterapia	12 (19,7)
Estadio T	T1-T2	46 (79,3)
	T3-T4	12 (20,7)
Invasão de nódulos linfáticos	Não	27 (45,8)
	Sim	32 (54,2)
Metástase à distância	Não	57 (93,4)
	Sim	4 (6,6)

O IMC médio foi $27,7 \pm 6,0$ kg/m² [17,0; 53,6]. A classe de IMC mais prevalente na amostra foi a pré-obesidade, em 39,3% das doentes (n= 24). Agrupando as classes de obesidade, 31,1% (n= 19) apresentavam-se obesas. Relativamente ao FMI, 79,3% das doentes (n= 46) tinham valores acima do normal ($\geq 8,2$ kg/m²), sendo que na maioria (44,8%) este valor era muito elevado ($\geq 11,8$ kg/m²). No que respeita ao FFMI a distribuição das doentes é mais homogénea, sendo que 34,5% (n= 20) apresentam FFMI dentro dos valores normais. Relativamente ao perímetro da cintura, o valor médio foi de $87,0 \pm 12,7$ cm [60,0; 136,0], encontrando-se acima do valor normal em 73,8% da amostra (n= 45). Em média, a força de preensão palmar foi de $23 \pm 5,0$ kgf, sendo que apenas 3 doentes (4,9%) apresentaram níveis de força de preensão palmar abaixo do desejável. Na Tabela 14 encontram-se apresentadas as características antropométricas da amostra.

Tabela 14 - Características antropométricas da amostra

Característica	Média ± DP [min-máx]	N (%)
Peso habitual (kg)	71,1 ± 14,4 [46,0; 120,0]	
Peso atual (kg)	72,8 ± 15,7 [46,5; 122,2]	
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	27,7 ± 6 [17,0; 53,6]	
Baixo peso		1 (1,6)
Eutrofia		17 (27,9)
Pré-obesidade		24 (39,3)
Obesidade classe 1		13 (21,3)
Obesidade classe 2		5 (8,2)
Obesidade classe 3		1 (1,6)
Água corporal total* (%)	46,0 ± 5,7 [31,1; 57,6]	
Massa gorda corporal* (kg)	29,9 ± 11,1 [11,8; 76,5]	
Massa gorda corporal* (%)	39,8 ± 6,6 [24,8; 62,6]	
Massa isenta de gordura* (kg)	43,3 ± 6,7 [28,0; 64,2]	
Massa muscular* (kg)	10,5 ± 3,2 [1,3; 16,5]	
FMI - Índice de massa gorda* (kg/m ²)	11,4 ± 4,5 [4,2; 33,6]	
Baixo		1 (1,7)
Normal		11 (19,0)
Elevado		20 (34,5)
Muito elevado		26 (44,8)
FFMI - Índice de massa magra* (kg/m ²)	16,4 ± 2,0 [12,8; 23,9]	
Baixo		14 (24,1)
Normal		20 (34,5)
Elevado		24 (41,4)
Perímetro da cintura (cm)	87,0 ± 12,7 [60,0; 136,0]	
Normal (<80cm)		16 (26,2)
Elevado (≥80cm)		22 (36,1)
Muito elevado (≥88cm)		23 (37,7)
Força de prensão palmar (kgf)	23 ± 5,0 [8; 34]	
Legenda: DP – desvio padrão; máx – máximo; min – mínimo; *n= 58		

Relativamente à adesão à dieta mediterrânica, as doentes obtiveram em média 7 ± 2 pontos no questionário PREDIMED, tendo sido a pontuação mais elevada 12 pontos e a mais baixa 1 ponto. Da aplicação deste questionário, verificou-se que

apenas 11,5% dos doentes (n= 7) apresentaram elevada adesão à dieta mediterrânica. Na Tabela 15 encontra-se resumida a distribuição da pontuação obtida para cada uma das questões do questionário de adesão à dieta mediterrânica.

Tabela 15 - Distribuição da pontuação, por questão, do questionário PREDIMED

Questões	N (%)	
	0 pontos	1 ponto
1. Utiliza azeite como principal gordura culinária?	4 (6,6)	57 (93,4)
2. Que quantidade de azeite consome num dia?	41 (67,2)	20 (32,8)
3. Quantas porções de produtos hortícolas consome por dia?	27 (44,3)	34 (55,7)
4. Quantas peças de fruta consome por dia?	33 (54,1)	27 (44,3)
5. Quantas porções de carne vermelha, hambúrguer ou produtos cárneos consome por dia?	38 (62,3)	23 (37,7)
6. Quantas porções de manteiga, margarina ou natas consome por dia?	36 (59,0)	25 (41,0)
7. Quantas bebidas açucaradas ou gaseificadas bebe por dia?	12 (19,7)	49 (80,3)
8. Quantos copos de vinho bebe por semana?	59 (96,7)	2 (3,3)
9. Quantas porções de leguminosas consome por semana?	46 (75,7)	15 (24,6)
10. Quantas porções de peixe ou marisco consome por semana?	29 (47,5)	32 (52,5)
11. Quantas vezes por semana consome produtos de pastelaria ou doces comerciais (não caseiros), como bolos, bolachas, biscoitos?	31 (50,8)	30 (49,2)
12. Quantas porções de oleaginosas consome por semana?	36 (59,0)	25 (41,0)
13. Consome preferencialmente frango, peru ou coelho em vez de vaca, porco, hambúrguer ou salsicha?	19 (31,1)	42 (68,9)
14. Quantas vezes por semana consome hortícolas, massa, arroz ou outros pratos confeccionados com um refogado?	40 (65,6)	21 (34,4)

Da aplicação do questionário GPAQ verificou-se que 49,2% das doentes (n= 30) cumprem as recomendações de atividade física. Contudo, apenas 26,2% das doentes (n= 16) pratica atividade física recreativa de intensidade física moderada. Relativamente ao tempo despendido em comportamento sedentário, verificou-se que, em média, as doentes despendem $15,0 \pm 4,5$ horas por dia sentadas ou deitadas. Na Tabela 16 encontram-se descritas as respostas ao questionário GPAQ.

Tabela 16 - Distribuição das respostas, por categoria, ao questionário GPAQ

Categoria	N (%)		Média ± DP [mín-máx]*	
	Sim	Não	Frequência**	Tempo (minutos)
Atividades no trabalho				
Intensidade vigorosa	2 (3,3)	59 (96,7)	5 ± 0,0	235,0 ± 289,9 [30; 440]
Intensidade moderada	11 (18,0)	50 (82,0)	3,9 ± 1,6 [1; 5]	290,9 ± 153,2 [60; 540]
Deslocação entre lugares	24 (39,3)	37 (60,7)	5,9 ± 1,5 [2; 7]	45,0 ± 38,9 [10;180]
Atividade física recreativa				
Intensidade vigorosa	4 (6,6)	57 (93,4)	4,3 ± 3,2 [1; 7]	82,5 ± 28,7 [60;120]
Intensidade moderada	16 (26,2)	45 (73,8)	3,6 ± 2,2 [1; 7]	60,9 ± 36,3 [20; 150]
Comportamento sedentário diário (horas)				15,0 ± 4,5 [8; 23]
*Valores referentes aos doentes que responderam "Sim"				
**Frequência semanal				

Correlacionou-se o peso habitual com o peso atual, tendo-se verificado diferenças estatisticamente significativas ($t_{60} = -2,916$; $p = 0,005$), sendo que, em média, o peso atual é superior ao peso habitual.

Ao avaliar o perímetro da cintura verificou-se que aproximadamente 75% das doentes apresentam adiposidade central. A correlação com o IMC revelou que doentes com IMC mais elevado apresentam maior perímetro da cintura ($r = 0,895$; $p < 0,001$).

Ao analisar a distribuição do IMC consoante o *status* hormonal das doentes não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as mulheres pré-menopausa e as pós-menopausa ($28,2 \pm 1,2 \text{ kg/m}^2$ versus $27,1 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,419$), sendo que 71,9% das mulheres em pré-menopausa e 69,0% das mulheres em pós-menopausa apresentam excesso de peso.

De modo a verificar a influência da idade, do *status* hormonal e grau histológico de cancro na composição corporal, calcularam-se o FMI, o FFMI e o IMC e associaram-se as variáveis. Os resultados revelaram que nenhuma das variáveis influencia de forma significativa a massa gorda corporal, a massa magra corporal nem o IMC. Os resultados encontram-se na Tabela 17

Tabela 17 - Associação entre a composição corporal e idade, *status* hormonal e subtipo histológico

Variáveis	B	Erro padrão	β	t	Valor-p
FMI					
Idade	0,100	0,279	0,720	0,358	0,751
Status hormonal	2,342	6,055	0,780	0,387	
Grau histológico	-1,699	3,627	-0,063	-0,468	
FFMI					
Idade	0,041	0,037	0,221	1,125	0,281
Status hormonal	-1,374	0,801	-0,337	-1,715	
Grau histológico	0,492	0,480	0,135	1,025	
IMC					
Idade	0,196	0,102	0,372	1,913	0,205
Status hormonal	-4,632	2,303	-0,391	-2,012	
Grau histológico	0,860	1,364	0,081	0,630	
Legenda: FFMI – Índice de massa magra; FMI – Índice de massa gorda; t – Estatística de teste					

Relacionou-se a idade com a adesão à dieta mediterrânica e o cumprimento das recomendações de atividade física. Verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a idade e a adesão à dieta mediterrânica ($U= 86,5$; $p= 0,020$), sendo que idade mais avançada está associada a menor adesão à dieta mediterrânica ($43,9 \pm 8,5$ anos *versus* $53,6 \pm 11,2$ anos). No que respeita à associação entre a idade e o cumprimento das recomendações de atividade física, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($t_{59}= 1,338$; $p= 0,186$). Contudo, verifica-se que quem não cumpre as recomendações de atividade física apresenta, em média, idade mais elevada.

Relativamente à associação entre a adesão à dieta mediterrânica e o cumprimento das recomendações de atividade física, não se verificaram alterações estatisticamente significativas ($p= 0,104$).

Correlacionou-se a força de prensão palmar, o FMI, o FFMI e o IMC entre si para avaliar a associação entre as diferentes medidas de avaliação do estado nutricional. Verificou-se uma correlação forte entre o FMI, o FFMI e o IMC. As associações feitas com a força de prensão palmar apresentaram igualmente significância estatística, mas força de correlação fraca. Na Tabela 18 encontra-se as referidas associações.

Tabela 18 - Associação entre os parâmetros de avaliação do estado nutricional

Variáveis		FMI	FFMI	IMC
FPP	Estatística de teste	$r_s = 0,354^*$	$r = 0,454^*$	$r_s = 0,470^*$
	Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001
FMI	Estatística de teste	-	$r_s = 0,754^{**}$	$r_s = 0,961^{**}$
	Valor-p	-	< 0,001	< 0,001
FFMI	Estatística de teste	-	-	$r_s = 0,894^{**}$
	Valor-p	-	-	< 0,001
*Correlação fraca				
**Correlação forte				
Legenda: IMC – Índice de massa corporal; FFMI – Índice de massa magra; FMI – Índice de massa gorda; FPP – Força de prensão palmar.				

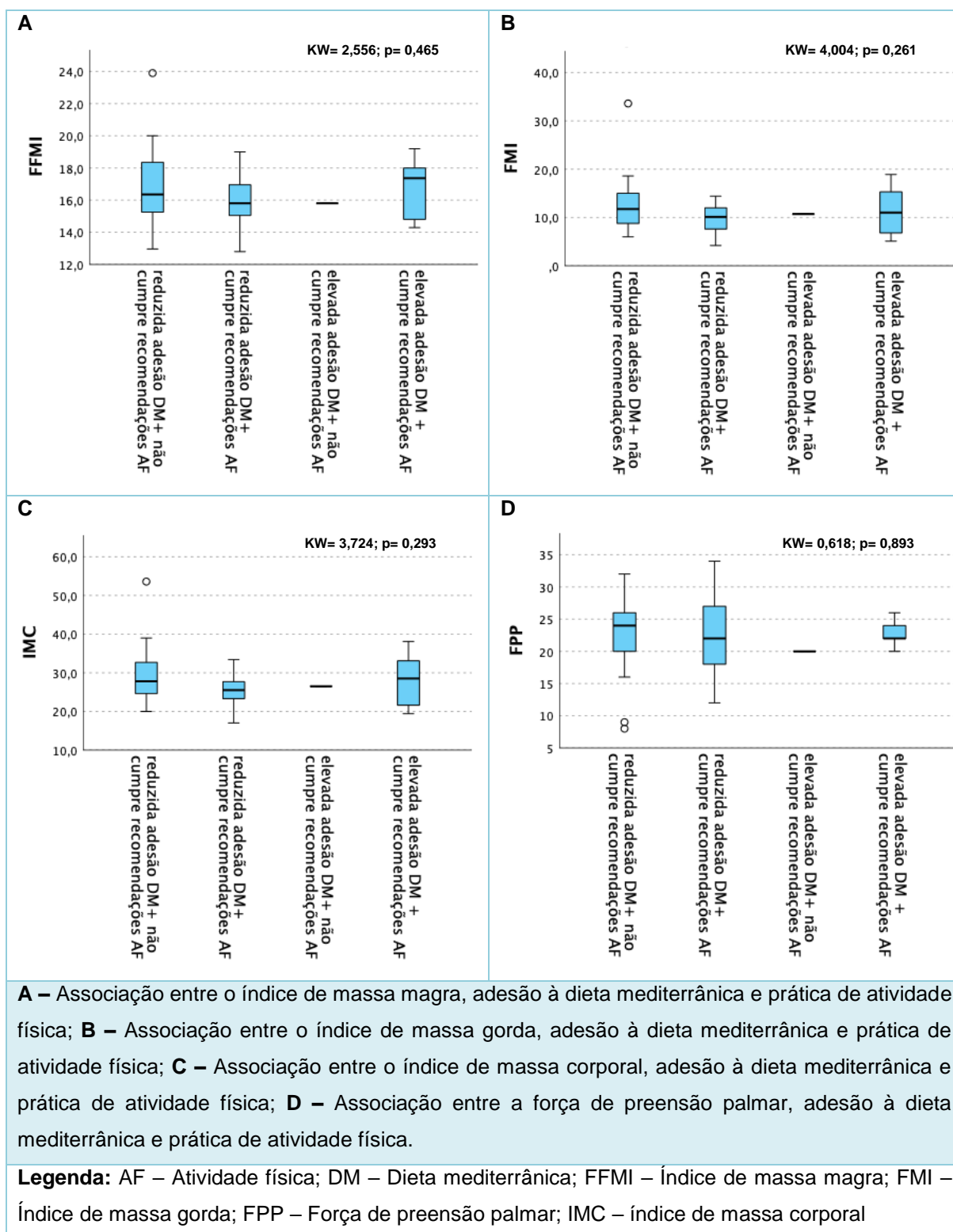
Associou-se a adesão à dieta mediterrânica com o FFMI, o FMI, o IMC e a força de prensão palmar, não se tendo verificado associação estatisticamente significativa com nenhuma das variáveis em estudo. Realizou-se a mesma análise para o cumprimento das recomendações de atividade física, tendo-se verificado associação estatisticamente significativa com o IMC ($t_{59} = -2,006$; $p = 0,049$), sendo que doentes que não cumprem as recomendações de atividade física apresentam, em média, maior IMC ($29,2 \pm 1,3\text{kg/m}^2$ versus $26,2 \pm 0,8\text{kg/m}^2$). Na Tabela 19 encontram-se os resultados estatísticos para cada uma das associações efetuadas.

Tabela 19 - Associação entre adesão à dieta mediterrânea e o cumprimento das recomendações de atividade física e os parâmetros de avaliação do estado nutricional

	Variável	Estatística de teste	Valor-p
Adesão à dieta mediterrânea	FFMI	$t_{56} = -0,378$	0,707
	FMI	$U = 1,77,5$	0,981
	FPP	$U = 166,0$	0,601
	IMC	$U = 180,5$	0,847
Cumprimento das recomendações de atividade física	FFMI	$t_{56} = 1,294$	0,201
	FMI	$U = 300,5$	0,062
	FPP	$t_{59} = -0,213$	0,832
	IMC	$t_{59} = 2,006$	0,049
Legenda: IMC – Índice de massa corporal; FFMI – Índice de massa magra; FMI – Índice de massa gorda; FPP – Força de prensão palmar			

Procedeu-se à avaliação da relação entre o estado nutricional, adesão à dieta mediterrânea e prática de atividade física. Os resultados revelaram que não há associação entre os diferentes parâmetros de avaliação do estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânea e prática de atividade física. No Gráfico 2 encontra-se esquematizada a associação entre cada um dos parâmetros de avaliação do estado nutricional e a adesão à dieta mediterrânea e prática de atividade física.

Gráfico 2 - Associação entre estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física



CAPÍTULO V – Discussão

8. Discussão

No presente estudo, o diagnóstico histológico mais prevalente foi o cancro da mama invasivo de nenhum tipo especial, em 95,1% das doentes, resultado esperado, uma vez que este é o tipo histológico de cancro da mama mais comum.(34) O mesmo se verifica para o grau histológico, uma vez que o mais frequente foi o moderadamente diferenciado, correspondendo a 60,7% da amostra. Este resultado está de acordo ao reportado na literatura, sendo o grau histológico mais prevalente entre doentes diagnosticados com cancro da mama.(25)

A prevalência de excesso de peso (pré-obesidade e obesidade) foi bastante elevada, correspondendo a 70,4%, dos quais 39,3% corresponde a pré-obesidade e 31,1% corresponde a obesidade. Este resultado vai ao encontro do que seria esperado devido à tendência crescente na prevalência de pré-obesidade e obesidade. O *National Health Statistics Report*, publicado em 2021, reportou que 41,9% da população apresenta obesidade.(243) A nível nacional, os valores são mais baixos, sendo que 34,8% da população apresenta pré-obesidade e 22,3% da população apresenta obesidade. No caso particular da população de indivíduos do sexo feminino, os resultados não variam muito do panorama nacional, sendo que 24,3% apresentam obesidade e 30,7% apresentam pré-obesidade.(198) Sabe-se que a obesidade é um fator de risco modificável associado a carcinogénese da mama, pelo que seria de esperar que numa amostra de doentes com este diagnóstico, a sua prevalência fosse significativa. No que respeita à associação entre o excesso de peso e o risco de cancro da mama consoante o *status* hormonal das doentes, está reportado na literatura que maior IMC está associado a menor risco de cancro da mama pré-menopausa e que, por outro lado, está associado a aumento do risco de cancro da mama pós-menopausa.(8,113,124) Contudo, na nossa amostra, quando agrupadas as doentes consoante o seu *status* hormonal, não se verificaram diferenças significativas na distribuição do IMC entre os dois subgrupos.

O aumento ponderal após o diagnóstico de cancro da mama é bastante frequente.(51,52) Este aumento de peso pode dever-se a alterações no estilo de vida, nomeadamente no que respeita aos hábitos alimentares e à prática de atividade física.(244) Contudo, segundo o reportado por dois estudos de coorte realizados em

2021, as alterações aos hábitos alimentares ocorrem no sentido de melhorar a qualidade da dieta, sendo que os doentes envolvidos nestes estudos apresentaram aumento do consumo de produtos hortofrutícolas e diminuição do consumo de carne vermelha(244,245), doces e gordura(244). No que respeita à prática de atividade física no estudo de *Paepke et al.*, 36% dos doentes apresentaram diminuição dos níveis de atividade física após o diagnóstico de cancro da mama, pelo que pode influenciar o aumento de peso.(244) Os resultados deste estudo revelaram, que tal como esperado, houve aumento ponderal significativo entre o diagnóstico e o início dos tratamentos de quimioterapia. Contudo, é importante ter em consideração que 31,1% das doentes já tinham realizado cirurgia prévia à quimioterapia, pelo que o tempo entre o diagnóstico e o início da quimioterapia difere.

A composição corporal pode ser influenciada por diversos fatores, entre eles, a idade, o *status* hormonal e o subtipo histológico de cancro da mama.(41,48) Neste sentido, procedeu-se à associação destas variáveis com o IMC, o FMI e o FFMI. Contudo, os dados não revelaram influência destes fatores na composição corporal nem no IMC.

A composição corporal, nomeadamente no que respeita os valores de massa magra e de massa gorda, é considerada como fator de prognóstico em doentes oncológicos, tendo influência na progressão da doença, tolerância aos tratamentos e mortalidade.(15,48,55) Baixos níveis de massa muscular estão associados a maior risco de mortalidade e a diminuição da qualidade de vida de doentes com cancro da mama.(122) Por outro lado, o excesso de massa gorda está associado ao aumento de substâncias pró-inflamatórias que contribuem para o desenvolvimento e progressão do cancro.(23,71)

Os valores baixos de FFMI e, por outro lado, elevados de FMI são frequentemente utilizados para avaliar o estado nutricional e predizer *outcomes* clínicos.(98) Nesta amostra de 61 doentes, 24,1% das doentes apresentaram valores baixos de FFMI e 79,3% apresentaram valores de FMI acima do desejável.

A obesidade avaliada pelo IMC apresenta algumas limitações uma vez que não reflete a composição corporal.(73) Deste modo, é fundamental proceder-se a avaliação da composição corporal. A avaliação através de BIA torna-se vantajosa por permitir avaliar os diferentes compartimentos da composição corporal, e assim,

distinguir obesidade de obesidade sarcopénica.(19,68,89) A sarcopenia, bem como a obesidade sarcopénica, são condições clínicas muito prevalentes em doentes oncológicos e associadas a aumento do estado pró-inflamatório e consequente progressão do cancro da mama.(73,76,89)

A sarcopenia é caracterizada pela depleção de massa magra com diminuição da capacidade e/ou força muscular.(19,89) Neste estudo, 24,1% das doentes apresentavam depleção de massa magra, mas apenas 4,9% apresentou diminuição da força muscular, avaliada pela força de preensão palmar. Adicionalmente, 49,2% das doentes cumprem as recomendações de atividade física. Uma hipótese para os resultados obtidos neste estudo é a prática de atividade física, uma vez que está associada a melhoria da composição corporal e manutenção da força muscular.(71)

A dieta mediterrânica tem um papel muito importante na prevenção do cancro, nomeadamente o cancro da mama.(142) A elevada adesão à dieta mediterrânica verificou-se em apenas 11,5% das doentes. Estes dados são ligeiramente inferiores aos reportados pela Direção-Geral da Saúde e pelo IAN-AF, que referem uma elevada adesão a este padrão alimentar em 26% e 18,2%, respetivamente.(197,198) No que diz respeito à associação entre a idade e a adesão à dieta mediterrânica, os resultados obtidos vão ao encontro do reportado pelo estudo da Direção-Geral da Saúde, que refere maior adesão à dieta mediterrânica no grupo etário mais jovem, independentemente do sexo.(197) *Maso et al.*, também reportou que a maior adesão à dieta mediterrânica ocorre em doentes mais jovens, nomeadamente com idade inferior a 45 anos ($p= 0,028$). (200) Contrariamente, os resultados do IAN-AF revelam que a maior adesão à dieta mediterrânica se encontra na faixa etária com idade superior ou igual a 65 anos.(198)

Dos princípios base da dieta mediterrânica, abordados no questionário PREDIMED, o que apresentou melhor pontuação por parte das doentes foi a utilização de azeite como principal fonte de gordura, com 93,4% de respostas positivas, tal como verificado no estudo de *Gregório et al.* Contudo, apenas 32,8% das doentes referem consumir a quantidade de azeite recomendada. Por outro lado, os grupos alimentares que apresentaram pior pontuação foram o vinho, com apenas 3,3% dos doentes a referirem consumo de, pelo menos, 7 copos por semana, seguido das leguminosas, em que só 24,6% das doentes cumprem a recomendação. Apesar do consumo de

vinho, particularmente de vinho tinto, ser preconizado na dieta mediterrânica, sabe-se que o consumo de álcool está associado ao aumento de risco de cancro da mama, pelo que o seu consumo deve ser moderado.(14,141) No estudo da Direção-Geral da Saúde, os principais grupos alimentares com menor adesão são as leguminosas, a fruta, os frutos oleaginosos e os hortícolas.(197)

A prática de atividade física tem vindo a ser associada a efeitos benéficos na mortalidade geral, mortalidade específica por cancro da mama e risco de recidiva.(207,216) Aproximadamente metade dos doentes, 49,2%, cumpre as recomendações da Organização Mundial da Saúde para a prática de atividade física, definidas em 600METs por semana.(232) Estes dados, aproximam-se dos dados obtidos por *Godinho-Mota et al.* em 2018, sendo que no seu estudo 46,5% das doentes com cancro da mama cumpria as recomendações de atividade física.(11) Contrariamente ao verificado no presente estudo, quer os resultados do IAN-AF como do Inquérito Nacional de Saúde, referem que apenas cerca de 30% da população portuguesa (27,1% e 35%, respetivamente) apresenta um estilo de vida ativo. Contudo, é de ressaltar que a proximidade aos resultados de *Godinho-Mota* e discrepância aos resultados do IAN-AF bem como do Inquérito Nacional de Saúde pode estar associada à população envolvida em cada um dos estudos, uma vez que o primeiro envolveu população oncológica e os outros dois envolveram a população em geral.(11,198,205) Neste sentido surge a hipótese da população oncológica estar mais sensibilizada para a prática de atividade física uma vez que é um fator associado à diminuição do risco de mortalidade e de recidiva em doentes com cancro da mama.(207,215) Em 2021, *Paepke et al.* estudou possíveis alterações ao estilo de vida após o diagnóstico de cancro no foro ginecológico, tendo verificado que 89% dos doentes alterou o seu estilo de vida. No que respeita à prática de atividade física, os resultados deste estudo revelaram que cerca de um quarto da sua amostra (27%) reportou aumento da prática de atividade física após o diagnóstico.(244)

Quando associada a idade ao cumprimento das recomendações de atividade física, não se verificaram associações estatisticamente significativas ($p= 0,186$). Contudo, e tal como nestes dois estudos, indivíduos menos ativos e que não cumprem as recomendações de atividade física apresentam, tendencialmente, idade mais avançada.(198,205)

No que respeita à prática de atividade física recreativa de diferentes intensidades, *Cannioto et al.* refere que níveis baixos e moderados de atividade física estão associados a benefícios semelhantes na mortalidade, enquanto que a prática de atividade física de intensidade vigorosa está associada a maiores benefícios.(207) No presente estudo verificou-se que apenas 32,8% das doentes pratica atividade física recreativa, sendo que destes apenas 6,6% correspondem a atividade física de intensidade vigorosa.

A associação entre a prática de atividade física e a adesão à dieta mediterrânica permitem a diminuição do risco de doenças crónicas não transmissíveis.(246) Nesta amostra de doentes não se verificou associação entre a adesão à dieta mediterrânica e o cumprimento das recomendações de atividade física ($p= 0,104$).

Da associação entre o estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânica e cumprimento das recomendações de atividade física não se verificaram associações significativas. Contudo, quando associados separadamente, o IMC apresenta associação significativa com o cumprimento das recomendações de atividade física ($p= 0,049$), sendo que doentes que não cumprem as recomendações de atividade física apresentam, em média, maior IMC. Esta associação era expectável uma vez que a prática regular de atividade física contribui para a manutenção de um peso saudável.(71) Em indivíduos saudáveis sabe-se que a prática regular de atividade física contribui para a otimização da composição corporal, nomeadamente no que respeita ao FMI e FFMI, contudo, esta relação não se verificou no nosso estudo ($p= 0,062$ e $p= 0,201$, respetivamente).(71) Este resultado pode ser consequência das alterações metabólicas inerentes à doença oncológica, tal como aos tratamentos realizados, uma vez que algumas doentes já tinham realizado cirurgia.(11,48,49,53) Também *Westerterp et al.* refere que o principal fator para a manutenção da adequada composição corporal, é a prática de atividade física.(247) A prática de atividade física ao longo da vida está associada a diminuição do risco de cancro da mama e apresenta efeitos benéficos nos *outcomes* clínicos dos doentes.(8,207,211,212) Deste modo, indivíduos que habitualmente praticam atividade física, na presença de doença, podem apresentar maior disponibilidade para a manutenção ou aumento de um estilo de vida ativo. No estudo de Paepke et al. 64% dos doentes revelaram manutenção ou aumento da prática de atividade física (37% e 27%, respetivamente).(244)

Adicionalmente à prática de atividade física, os próprios tratamentos a que os doentes são submetidos, nomeadamente a quimioterapia, estão associados a alteração da composição corporal.(11,48,49) Contudo, contrariamente ao papel benéfico da atividade física na composição corporal, a quimioterapia pode promover a diminuição de massa magra e de força muscular e aumento de peso e de massa gorda.(11,48,49) Neste sentido, é importante ter particular atenção aos doentes que antes de iniciar os tratamentos de quimioterapia apresentam valores de composição corporal que estão associados a mais efeitos secundários e piores *outcomes* clínicos.

Apesar de não se verificar associação estatisticamente significativa entre o estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânica e a prática de atividade física, é reportado por diversos autores, que um adequado estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânica e o cumprimento das recomendações de prática de atividade física estão associados a diminuição do risco de cancro da mama, mortalidade geral, mortalidade específica por cancro da mama e diminuição da recidiva.(246,248,249) Neste sentido, *Cereda et al.* reportou que menores níveis de FFMI estão associados a maior mortalidade.(122) Adicionalmente, *Van den Berg et al.* refere que o aumento do IMC bem como de massa gorda estão associados a maior risco de toxicidade aos tratamentos. Inversamente, o aumento da massa magra está associado a menor risco de toxicidade aos tratamentos.(81) *Di Maso et al.* estudou o impacto da adesão à dieta mediterrânica no cancro da mama, tendo verificado que a elevada adesão a este padrão alimentar está associada a maior taxa de sobrevivência ($p= 0,013$). (200) No que concerne à prática de atividade física, *Cannioto et al.* reportou que o cumprimento das recomendações de atividade física antes do diagnóstico está associado a diminuição da mortalidade ($p= 0,02$). (207)

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente, por ser uma análise transversal, não permitiu estabelecer uma relação causal entre o estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânica, a prática de atividade física e os tratamentos de quimioterapia. Os estudos em que se verificou algum tipo de associação foram sobretudo coortes prospetivas em amostras alargadas de doentes. O desenho deste estudo no que diz respeito ao fator tempo também não possibilitou a avaliação de um maior número de doentes. Adicionalmente, a pandemia por COVID-

19, foi outro fator a condicionar o decorrer do estudo, tendo obrigado ao atraso de algumas avaliações.

No entanto, é de referir o caráter inovador deste trabalho, ao terem sido incluídas três variáveis com um papel fundamental no desenvolvimento, progressão e *outcomes* das doentes com cancro da mama, nomeadamente o estado nutricional, a dieta mediterrânica e a prática de atividade física, variáveis pouco referidas conjuntamente por outros autores. O facto de as medições antropométricas terem sido efetuadas pelo investigador com formação avançada nesta área, torna mais fidedigna a avaliação, comparativamente com alguns estudos alargados, em que estas variáveis foram reportadas pelos próprios participantes.

CAPÍTULO VI – Conclusão

9. Conclusão

O presente estudo apresentava como objetivo caracterizar o estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânica e a prática de atividade física em mulheres com cancro da mama antes de iniciarem tratamento de quimioterapia.

A avaliação do estado nutricional, nomeadamente através do FFMI, revelou 24,1% (n= 14) casos com depleção de massa magra. Por outro lado, o cálculo do IMC e do FMI permitiu detetar muitos casos, representativos de mais de metade da amostra, de excesso de peso e de massa gorda, representada por níveis elevados destes parâmetros. Adicionalmente não deve ser menosprezada a presença de sarcopenia nesta população de doentes. Apesar de nesta amostra não se verificarem os critérios para o diagnóstico de sarcopenia, é importante a análise da composição corporal para uma melhor avaliação do estado nutricional.

Neste estudo verificou-se uma baixa adesão à dieta mediterrânica por parte das doentes. No que respeita à prática de atividade física, aproximadamente metade da amostra cumpre as recomendações da Organização Mundial da Saúde, mas que não se reflete na composição corporal.

Ao analisar a relação entre o estado nutricional, a adesão à dieta mediterrânica e a prática de atividade física, não se verificaram relações significativas, contudo, da associação isolada do estado nutricional com a adesão à dieta mediterrânica e com o cumprimento das recomendações de atividade física, verifica-se associação significativa entre este último e o IMC. Neste sentido, poderia fazer sentido a criação de um programa multidisciplinar com recurso a intervenção nutricional e prática de atividade física com vista a melhorar os *outcomes* clínicos, uma vez que também são influenciados por hábitos de estilo de vida.

Com este estudo esperamos conseguir alertar para a importância de serem estabelecidos protocolos de avaliação do estado nutricional em doentes com cancro da mama antes de iniciarem os tratamentos de quimioterapia, intervindo no sentido de melhorar o seu estado nutricional com vista a potenciar a resposta à terapêutica, mas também o estado de saúde no global.

10. Referências bibliográficas

1. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med.* 2019;8(8):1211.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;
3. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition.* 2017;36(1):11–48.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
5. Monticciolo DL. Current Guidelines and Gaps in Breast Cancer Screening. *Journal of the American College of Radiology [Internet].* 2020;17(10):1269–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.05.002>
6. Chalasani P, Kiluk J v. Breast Cancer. *MedScape [Internet].* 2021;70(8):515–7. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
7. Globocan Observatory W. Cancer Fact Sheets. Portugal [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-factsheets.pdf>
8. WCRF/AICR. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer [Internet]. American Institute for Cancer Research. 2018. Available from: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf>
<http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/breast-cancer-report-2017.pdf>
<http://dietandcancerreport.org>
9. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global trend of breast cancer mortality rate: A 25-year study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2019;20(7):2015–20.
10. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7–33.

11. Godinho-Mota JCM, Mota JF, Gonçalves LV, Soares LR, Schincaglia RM, Prado CM, et al. Chemotherapy negatively impacts body composition, physical function and metabolic profile in patients with breast cancer. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2021;40(5):3421–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.11.020>
12. Gouveia P, Pinto D, Cardoso MJ. Tratamento Cirúrgico do Cancro da Mama. In: Permanyer Portugal, editor. 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. 2nd ed. Lisboa; 2017. p. 16–20.
13. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2020;20(8):417–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>
14. Jia T, Liu Y, Fan Y, Wang L, Jiang E. Association of Healthy Diet and Physical Activity With Breast Cancer: Lifestyle Interventions and Oncology Education. *Front Public Health*. 2022;10(March).
15. Aleixo GFP, Deal AM, Nyrop KA, Muss HB, Damone EM, Williams GR, et al. Association of body composition with function in women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(2):411–21.
16. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. Vol. 51, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 1252–61.
17. Shaikh A al, Braakhuis AJ, Bishop KS. The Mediterranean Diet and Breast Cancer: A Personalised Approach. *Healthcare*. 2019;7(3):104.
18. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. *Environ Health*. 2017;16(1):1–61.
19. Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med*. 2019;8(8):1211.
20. Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2017 Jul;130(1):e1–16. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201707000-00050>
21. Desai P, Aggarwal A. Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(4):611–23.

22. Kizildag Yirgin I, Has D, Arslan G, Aydin EC, Sari M, Onder S, et al. Comparison between body composition parameters and response to neoadjuvant chemotherapy by using pre-treatment PET CT in locally advanced breast cancer. *Eur J Radiol Open* [Internet]. 2020;7:100286. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100286>
23. Wilczyński J, Sobolewski P, Zieliński R, Kabała M. Body composition in women after radical mastectomy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):1–9.
24. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health* [Internet]. 2020;8(8):e1027–37. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30215-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30215-1)
25. Chalasani P, Kiluk J V. Breast Cancer. *MedScape*. 2021;70(8):515–7.
26. Practice Bulletin Number 179: Breast Cancer Risk Assessment and Screening in Average-Risk Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 Jul;130(1):e1–16.
27. Silva Loewenthal C, Marques JC. Papel das Técnicas de Imagem ao Longo do Espetro do Cancro da Mama. In: Permanyer Portugal, editor. *100 Perguntas Chave no Cancro da Mama*. 2nd ed. Lisboa; 2017. p. 8–10.
28. Desai P, Aggarwal A. Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(4):611–23.
29. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018 Nov 15;16(11):1362–89.
30. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YCT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update from the American Cancer Society. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1599.
31. Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016 Feb 16;164(4):279.
32. Schünemann HJ, Lerda D, Quinn C, Follmann M, Alonso-Coello P, Rossi PG, et al. Breast cancer screening and diagnosis: A synopsis of the european breast guidelines. *Ann Intern Med*. 2020;172(1):46–56.

33. Norma N.º 051/2011 da Direção-Geral da Saúde. Abordagem Imagiológica da Mama Feminina. Direção-Geral da Saúde [Internet]. 2011. Available from: www.dgs.pt
34. André S. Caracterização e classificação em subtipos do carcinoma da mama (cancro da mama). In: Permyer Portugal, editor. 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. 2nd ed. Lisboa; 2017. p. 1–7.
35. Jenkins S, Kachur ME, Rechache K, Wells JM, Lipkowitz S. Rare Breast Cancer Subtypes. *Curr Oncol Rep*. 2021 May 23;23(5):54.
36. Afonso N, Dionísio MR. Tratamento Sistémico do Cancro da Mama Luminal/HER2 Negativo. In: Permyer Portugal, editor. 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. 2nd ed. Lisboa; 2017. p. 53–62.
37. Gervásio H, Paulo J v., Coelho JL, Braga SA, Batista MV, Matias T. Cancro da Mama Triplo Negativo. In: Permyer Portugal, editor. 100 Perguntas Chave no Cancro da Mama. 2nd ed. Lisboa; 2017. p. 41–52.
38. Desai P, Aggarwal A. Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options. Vol. 37, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2021. p. 611–23.
39. Montemurro F, Nuzzolese I, Ponzzone R. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? Vol. 21, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 1071–82.
40. Fernandes I, Cortes P, Afonso A, Ferreira A, Martins A, Lopes AR, et al. Manual de Oncologia SPO - Abordagem e Tratamento do Cancro da Mama. 1st ed. Sociedade Portuguesa de Oncologia; 2020.
41. Jung GH, Kim JH, Chung MS. Changes in weight, body composition, and physical activity among patients with breast cancer under adjuvant chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing* [Internet]. 2020 Feb;44:101680. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.101680>
42. Fang Q, Huang J, Gan L, Shen K, Chen X, Wu B. Weight gain during neoadjuvant chemotherapy is associated with worse outcome among the patients with operable breast cancer. *J Breast Cancer*. 2019;22(3):399–411.
43. Montemurro F, Nuzzolese I, Ponzzone R. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in early breast cancer? *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(9):1071–82.

44. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014 Feb;38(2):196–204.
45. Kim DH. Nutritional issues in patients with cancer. *Intest Res*. 2019;17(4):455–62.
46. Kadakia KC, Symanowski JT, Aktas A, Szafranski ML, Salo JC, Meadors PL, et al. Malnutrition risk at solid tumor diagnosis: the malnutrition screening tool in a large US cancer institute. *Supportive Care in Cancer*. 2022 Mar 1;30(3):2237–44.
47. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study [Internet]. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
48. Iwase T, Wang X, Shrimanker TV, Kolonin MG, Ueno NT. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021;186(2):273–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06092-5>
49. van den Berg MMGA, Kok DE, Visser M, de Vries JHM, de Kruif JTCM, de Vries Y, et al. Changes in body composition during and after adjuvant or neo-adjuvant chemotherapy in women with breast cancer stage I–IIIB compared with changes over a similar timeframe in women without cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(4):1685–93.
50. Limon-Miro AT, Valencia ME, Lopez-Teros V, Guzman-Leon AE, Mendivil-Alvarado H, Astiazaran-Garcia H. Bioelectric impedance vector analysis (Biva) in breast cancer patients: A tool for research and clinical practice. *Medicina (Lithuania)*. 2019;55(10):1–8.
51. Basen-Engquist KM, Raber M, Carmack CL, Arun B, Brewster AM, Fingeret M, et al. Feasibility and efficacy of a weight gain prevention intervention for breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a randomized controlled pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2020;28(12):5821–32.
52. Gandhi A, Copson E, Eccles D, Durcan L, Howell A, Morris J, et al. Predictors of weight gain in a cohort of premenopausal early breast cancer patients receiving

- chemotherapy. *Breast* [Internet]. 2019;45:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.02.006>
53. Williams GR, Rier HN, McDonald A, Shachar SS. Sarcopenia & aging in cancer. Vol. 10, *Journal of Geriatric Oncology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 374–7.
 54. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
 55. Aleixo GFP, Shachar SS, Deal AM, Nyrop KA, Muss HB, Chen YT, et al. The association of body composition parameters and adverse events in women receiving chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(3):631–42.
 56. Borges TC, Gomes TLN, Pimentel GD. Sarcopenia as a predictor of nutritional status and comorbidities in hospitalized patients with cancer: A cross-sectional study. *Nutrition*. 2020;
 57. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition*. 2017;36(5):1187–96.
 58. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005;9(SUPPL. 2):64–73.
 59. Williams GR, Chen Y, Kenzik KM, McDonald A, Shachar SS, Klepin HD, et al. Assessment of Sarcopenia Measures, Survival, and Disability in Older Adults Before and After Diagnosis With Cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e204783.
 60. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):489–95.
 61. Baklaci M, Eyigör S, Tanlgör G, Inbat MÖ, Kabayel SÇ. Assessment of Muscle Strength and Volume Changes in Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema. *Oncol Res Treat*. 2020;43(11):584–90.
 62. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(5):19–24.

63. Rockson SG. Lymphedema after Breast Cancer Treatment. Solomon CG, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Nov 15;379(20):1937–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1803290>
64. Merchant SJ, Chen SL. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment. Vol. 21, *Breast Journal*. Blackwell Publishing Inc.; 2015. p. 276–84.
65. McLaughlin SA, Brunelle CL, Taghian A. Breast cancer-related lymphedema: Risk factors, screening, management, and the impact of locoregional treatment. Vol. 38, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2020. p. 2341–50.
66. Li W, Li M, Wang T, Ma G, Deng Y, Pu D, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) score is a prognostic factor in patients with resected breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-63610-7>
67. Aleixo GFP, Williams GR, Nyrop KA, Muss HB, Shachar SS. Muscle composition and outcomes in patients with breast cancer: meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;177(3):569–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05352-3>
68. Castillo-Martinez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, Perez-Camargo DA, Reyes-Torres CA, Avila EAD, et al. Nutritional assessment tools for the identification of malnutrition and nutritional risk associated with cancer treatment. *Revista de Investigacion Clinica*. 2018 May 1;70(3):121–5.
69. Omarini C, Palumbo P, Pecchi A, Draisci S, Balduzzi S, Nasso C, et al. Predictive role of body composition parameters in operable breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9563–9.
70. Kabat GC, Kim MY, Lee JS, Ho GY, Going SB, Beebe-Dimmer J, et al. Metabolic obesity phenotypes and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2017 Dec 1;26(12):1730–5.
71. Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW. Weight Management and Physical Activity for Breast Cancer Prevention and Control. *ASCO Educational Book* [Internet]. 2019;e22–33. Available from: <https://doi.org/>

72. Abe R, Kumagai N, Kimura M, Iirosaki A, Nakamura T, Hirosaki M, et al. Biological Characteristics of Breast Cancer in Obesity. Vol. 120, Tohoku J. exp. Med. 1976.
73. Iwase T, Parikh A, Dibaj SS, Shen Y, Shrimanker TV, Chaintikun S, et al. The prognostic impact of body composition for locally advanced breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):1–11.
74. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: Systematic review and meta-Analysis. Vol. 123, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010. p. 627–35.
75. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JAE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: A secondary analysis of the women’s health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2015 Aug 1;1(5):611–21.
76. Poggiogalle E, Mendes I, Ong B, Prado CM, Mocciaro G, Mazidi M, et al. Sarcopenic obesity and insulin resistance: Application of novel body composition models. *Nutrition*. 2020 Jul 1;75–76.
77. Iwase T, Sangai T, Nagashima T, Sakakibara M, Sakakibara J, Hayama S, et al. Impact of body fat distribution on neoadjuvant chemotherapy outcomes in advanced breast cancer patients. *Cancer Med*. 2016 Jan 1;5(1):41–8.
78. Iwase T, Sangai T, Fujimoto H, Sawabe Y, Matsushita K, Nagashima K, et al. Quality and quantity of visceral fat tissue are associated with insulin resistance and survival outcomes after chemotherapy in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Jan 1;179(2):435–43.
79. Bradshaw PT, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Albers KB, Chen WY, et al. Adipose Tissue Distribution and Survival Among Women with Nonmetastatic Breast Cancer. *Obesity*. 2019 Jun 1;27(6):997–1004.
80. Dibaba DT, Ogunsina K, Braithwaite D, Akinyemiju T. Metabolic syndrome and risk of breast cancer mortality by menopause, obesity, and subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Feb 28;174(1):209–18.
81. van den Berg MMGA, Kok DE, Posthuma L, Kamps L, Kelfkens CS, Buist N, et al. Body composition is associated with risk of toxicity-induced modifications of

- treatment in women with stage I–IIIB breast cancer receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2019;173(2):475–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-5014-5>
82. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition* [Internet]. 2017;33:297–303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.07.015>
 83. di Sebastiano KM, Mourtzakis M. A critical evaluation of body composition modalities used to assess adipose and skeletal muscle tissue in cancer. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2012 Oct;37(5):811–21.
 84. Kuriyan R. Body composition techniques. Vol. 148, *Indian Journal of Medical Research*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2018. p. 648–58.
 85. Sergi G, de Rui M, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):591–7.
 86. Prado CMM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: A new era for nutritional assessment and intervention. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014 Nov 11;38(8):940–53.
 87. Messina C, Albano D, Gitto S, Tofanelli L, Bazzocchi A, Ulivieri FM, et al. Body composition with dual energy X-ray absorptiometry: From basics to new tools. Vol. 10, *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. AME Publishing Company; 2020. p. 1687–98.
 88. Borga M, West J, Bell JD, Harvey NC, Romu T, Heymsfield SB, et al. Advanced body composition assessment: From body mass index to body composition profiling. *Journal of Investigative Medicine*. 2018;66(5):887–95.
 89. Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Battaglini CL, Williams GR. Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Sarcopenia in Patients with Cancer: A Systematic Review. *Oncologist*. 2020;25(2):170–82.
 90. Franssen FME, Rutten EPA, Groenen MTJ, Vanfleteren LE, Wouters EFM, Spruit MA. New reference values for body composition by bioelectrical impedance analysis in the general population: Results from the UK biobank. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(6):448.e1-448.e6.

91. Bera TK. Bioelectrical Impedance Methods for Noninvasive Health Monitoring: A Review. *J Med Eng.* 2014;1–28.
92. Mialich MS, Maria J, Sicchieri F, Afonso A, Junior J. Analysis of Body Composition : A Critical Review of the Use of Bioelectrical Impedance Analysis. *International Journal of Clinical Nutrition*, 2014, Vol 2, No 1, 1-10. 2014;2(1):1–10.
93. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer.* 2008;8:1–7.
94. Mattiello R, Amaral MA, Mundstock E, Ziegelmann PK. Reference values for the phase angle of the electrical bioimpedance: Systematic review and meta-analysis involving more than 250,000 subjects. *Clinical Nutrition.* 2020 May 1;39(5):1411–7.
95. Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis: Phase angle and impedance ratio. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(5):330–9.
96. Ramos da Silva B, Mialich MS, Cruz LP, Rufato S, Gozzo T, Jordao AA. Performance of functionality measures and phase angle in women exposed to chemotherapy for early breast cancer. *Clin Nutr ESPEN [Internet].* 2021;42:105–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.02.007>
97. Merchant RA, Seetharaman S, Au L, Wong MWK, Wong BLL, Tan LF, et al. Relationship of Fat Mass Index and Fat Free Mass Index With Body Mass Index and Association With Function, Cognition and Sarcopenia in Pre-Frail Older Adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 24;12.
98. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition.* 2017;
99. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med.* 2019;8(1):86–101.
100. Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care [Internet].* 2008 Sep;11(5):566–72. Available from: <https://journals.lww.com/00075197-200809000-00003>

101. Mazzocchi G. Body composition: Where and when. *Eur J Radiol* [Internet]. 2016;85(8):1456–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.10.020>
102. Xiao J, Purcell SA, Prado CM, Gonzalez MC. Fat mass to fat-free mass ratio reference values from NHANES III using bioelectrical impedance analysis. *Clinical Nutrition*. 2018 Dec 1;37(6):2284–7.
103. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One*. 2009 Sep 15;4(9).
104. Cereda E, Caraccia M, Klersy C, Cappello S, Turri A, Borioli V, et al. Validation of a new prognostic body composition parameter in cancer patients. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2021;40(2):615–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.011>
105. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*. 2015 Jun;34(3):335–40.
106. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019 Feb 1;38(1):1–9.
107. Frenzel AP, Pastore CA, González MC. Influencia de la composición corporal en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama. *Nutr Hosp*. 2013;28(5):1475–82.
108. Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: a controlled population study. *Clinical Nutrition*. 2005 Feb;24(1):133–42.
109. Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation: Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition*. 2003;19(7–8):597–604.
110. Kyle UG, Pirlich M, Lochs H, Schuetz T, Pichard C. Increased length of hospital stay in underweight and overweight patients at hospital admission: A controlled population study. *Clinical Nutrition*. 2005 Feb;24(1):133–42.

111. Benoist S, Brouquet A. Nutritional assessment and screening for malnutrition. *J Visc Surg.* 2015;152(Supplement 1):S3–7.
112. Mili N, Paschou SA, Goulis DG, Dimopoulos MA, Lambrinoudaki I, Psaltopoulou T. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. *Endocrine.* 2021 Dec 1;74(3):478–97.
113. Houghton SC, Eliassen H, Tamimi RM, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE. Central Adiposity and Subsequent Risk of Breast Cancer by Menopause Status. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):900–8.
114. Godinho-Mota JCM, Martins KA, Vaz-Gonçalves L, Mota JF, Soares LR, Freitas-Junior R. Visceral adiposity increases the risk of breast cancer: A case-control study. *Nutr Hosp.* 2018;35(3):576–81.
115. Carolina A, Vasques J, Frandsen Paez De Lima Rosado LE, Rosado GP, de Cassia R, Ribeiro L, et al. Diferentes Aferições do Diâmetro Abdominal Sagital e do Perímetro da Cintura na Predição do HOMA-IR. 2008; Available from: <http://www.arquivosonline.com.br>
116. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio : report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. World Health Organization; 2011. 39 p.
117. Shin KNL, Mun CY, Shariff ZM. Nutrition indicators, physical function, and health-related quality of life in breast cancer patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2020;21(7):1939–50.
118. Perez CS, das Neves LMS, Vacari AL, de Cássia Registro Fonseca M, de Jesus Guirro RR, de Oliveira Guirro EC. Reduction in handgrip strength and electromyographic activity in women with breast cancer. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31(3):447–52.
119. Bering T, Mauricio SF, da Silva JB, Davisson Correia MIT. El estado nutricional y metabólico de las mujeres con cáncer de mama. *Nutr Hosp.* 2015 Nov 30;31(2):751–8.
120. Bielemann RM, Gigante DP, Horta BL. Birth weight, intrauterine growth restriction and nutritional status in childhood in relation to grip strength in adults: From the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort. *Nutrition.* 2016 Feb 1;32(2):228–35.

121. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. 2014;69 A(5):547–58.
122. Cereda E, Pedrazzoli P, Lobascio F, Masi S, Crotti S, Klersy C, et al. The prognostic impact of BIA-derived fat-free mass index in patients with cancer. *Clinical Nutrition*. 2021 Jun 1;40(6):3901–7.
123. Ramos da Silva B, Rufato S, Mialich MS, Cruz LP, Gozzo T, Jordao AA. Metabolic syndrome and unfavorable outcomes on body composition and in visceral adiposities indexes among early breast cancer women post-chemotherapy. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2021;44:306–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.001>
124. Recalde M, Davila-Batista V, Díaz Y, Leitzmann M, Romieu I, Freisling H, et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Med*. 2021 Dec 1;19(1).
125. Barberio AM, Alareeki A, Viner B, Pader J, Vena JE, Arora P, et al. Central body fatness is a stronger predictor of cancer risk than overall body size. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-08159-w>
126. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):798–804.
127. Schoemaker MJ, Nichols HB, Wright LB, Brook MN, Jones ME, O'Brien KM, et al. Association of Body Mass Index and Age with Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1–10.
128. Schvartsman G, Gutierrez-Barrera AM, Song J, Ueno NT, Peterson SK, Arun B. Association between weight gain during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer and survival outcomes. *Cancer Med*. 2017;6(11):2515–22.
129. Atalay C, Küçük AI. The impact of weight gain during adjuvant chemotherapy on survival in breast cancer. *Turk J Surg*. 2015;31(3):124–7.

130. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera E v., Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Vol. 25, *Annals of Oncology*. Elsevier Ltd; 2014. p. 1901–14.
131. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a Determinant of Chemotherapy Toxicity and Time to Tumor Progression in Metastatic Breast Cancer Patients Receiving Capecitabine Treatment. *Clinical Cancer Research*. 2009 Apr 15;15(8):2920–6.
132. Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, Castillo A, Slattery ML, Sternfeld B, et al. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes and Control*. 2008;19(10):1319–28.
133. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, Buzdar AU, Kau SW, Bondy M, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4072–7.
134. Daniele N di, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity [Internet]. Vol. 8, *Oncotarget*. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget/
135. Dernini S, Berry EM, Serra-Majem L, la Vecchia C, Capone R, Medina FX, et al. Med Diet 4.0: The Mediterranean diet with four sustainable benefits. *Public Health Nutr*. 2017 May 1;20(7):1322–30.
136. Vineis P, Wild CP. Global cancer patterns: Causes and prevention. *The Lancet*. 2014;383(9916):549–57.
137. D’Alessandro A, de Pergola G, Silvestris F. Mediterranean Diet and cancer risk: an open issue. *Int J Food Sci Nutr*. 2016 Aug 17;67(6):593–605.
138. Serra-Majem L, Román-Viñas B, Sanchez-Villegas A, Guasch-Ferré M, Corella D, la Vecchia C. Benefits of the Mediterranean diet: Epidemiological and molecular aspects. *Mol Aspects Med*. 2019 Jun 1;67:1–55.
139. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. *Nutrients*. 2015 Nov 5;7(11):9139–53.

140. de Lorgeril M, Salen P, Rabaeus M. New and traditional foods in a modernized Mediterranean diet model. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Jul 1;72:47–54.
141. Mentella MC, Scaldaferri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and mediterranean diet: A review. *Nutrients.* 2019 Sep 1;11(9).
142. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017 Sep 26;9(10).
143. Demetriou CA, Hadjisavvas A, Loizidou MA, Vineis P, Kyriacou K. The Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk. In: *The Mediterranean Diet: An Evidence-based Approach [Internet].* Second Edi. Elsevier Inc.; 2020. p. 381–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818649-7.00035-7>
144. Porciello G, Montagnese C, Crispo A, Grimaldi M, Libra M, Vitale S, et al. Mediterranean diet and quality of life in women treated for breast cancer: A baseline analysis of DEDiCa multicentre trial. *PLoS One.* 2020;15(10):1–16.
145. World Cancer Research Found/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Wholegrains, vegetables and fruit and the risk of cancer. 2018.
146. Kwan HY, Chao X, Su T, Fu X, Tse AKW, Fong W fun, et al. The anticancer and antiobesity effects of Mediterranean diet. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Jan 2;57(1):82–94.
147. Martucci M, Ostan R, Biondi F, Bellavista E, Fabbri C, Bertarelli C, et al. Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm. *Nutr Rev.* 2017 Jun 1;75(6):442–55.
148. de Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and breast cancer: A literature review on prevention, treatment and recurrence. *Nutrients.* 2019;11(7):1–28.
149. Battino M, Forbes-Hernández TY, Gasparini M, Afrin S, Cianciosi D, Zhang J, et al. Relevance of functional foods in the Mediterranean diet: the role of olive oil, berries and honey in the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019 Mar 26;59(6):893–920.

150. Maruca A, Catalano R, Bagetta D, Mesiti F, Ambrosio FA, Romeo I, et al. The Mediterranean Diet as source of bioactive compounds with multi-targeting anti-cancer profile. *Eur J Med Chem*. 2019 Nov;181:111579.
151. Kunimasa K, Ikekita M, Sato M, Ohta T, Yamori Y, Ikeda M, et al. Nobiletin, a citrus polymethoxyflavonoid, suppresses multiple angiogenesis-related endothelial cell functions and angiogenesis in vivo. *Cancer Sci*. 2010 Nov;101(11):2462–9.
152. Aune D, Chan DSM, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DAN, Vieira R, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*. 2012 Jun;23(6):1394–402.
153. Mudryj AN, Yu N, Aukema HM. Nutritional and health benefits of pulses. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2014 Nov;39(11):1197–204.
154. Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, et al. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2015 Apr 9;7(4):2589–621.
155. Divella R, Daniele A, Savino E, Paradiso A. Anticancer Effects of Nutraceuticals in the Mediterranean Diet: An Epigenetic Diet Model. *Cancer Genomics - Proteomics*. 2020 Jun 23;17(4):335–50.
156. Moral R, Escrich E. Influence of Olive Oil and Its Components on Breast Cancer: Molecular Mechanisms. Vol. 27, *Molecules*. MDPI; 2022.
157. Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the predimed trial a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(11):1752–60.
158. Buckland G, Travier N, Agudo A, Fonseca-Nunes A, Navarro C, Lagiou P, et al. Olive oil intake and breast cancer risk in the Mediterranean countries of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. 2012 Nov 15;131(10):2465–9.
159. World Cancer Research Found/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Meat, fish and dairy products and the risk of cancer. 2018.

160. di Ciaula A, Wang DQH, Molina-Molina E, Lunardi Baccetto R, Calamita G, Palmieri VO, et al. Bile Acids and Cancer: Direct and Environmental-Dependent Effects. *Ann Hepatol.* 2017 Nov;16:S87–105.
161. World Cancer Research Found/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Recommendations and public health and policy implications. 2018.
162. World Cancer Research Found/American Cancer Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Other dietary risk exposures and the risk of cancer. 2018.
163. López-Suárez A. Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors. *Metabolism.* 2019 Mar;92:136–46.
164. World Cancer Research Found/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Alcoholic drinks and the risk of cancer. 2018.
165. Hernández Á, Estruch R. The Mediterranean Diet and Cancer: What Do Human and Molecular Studies Have to Say about It? *Nutrients.* 2019 Sep 9;11(9):2155.
166. Delgado AM, Issaoui M, Chammem N. Analysis of main and healthy Phenolic compounds in foods. *J AOAC Int.* 2019;102(5):1356–64.
167. Zhou Y, Zheng J, Li Y, Xu DP, Li S, Chen YM, et al. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrients.* 2016 Aug 22;8(8):515.
168. el Khawand T, Courtois A, Valls J, Richard T, Krisa S. A review of dietary stilbenes: sources and bioavailability. *Phytochemistry Reviews.* 2018 Oct 5;17(5):1007–29.
169. Barker D. Lignans. Vol. 24, *Molecules.* MDPI AG; 2019.
170. Ward HA, Kuhnle GG, Mulligan AA, Lentjes MA, Luben RN, Khaw KT. Breast, colorectal, and prostate cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk in relation to phytoestrogen intake derived from an improved database. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2010 Feb 1;91(2):440–8.
171. Turati F, Carioli G, Bravi F, Ferraroni M, Serraino D, Montella M, et al. Mediterranean diet and breast cancer risk. *Nutrients.* 2018;10(3):1–11.

172. van den Brandt PA, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017 May 15;140(10):2220–31.
173. Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ*. 2013 Jun 27;346(jun27 5):f3706–f3706.
174. Couto E, Sandin S, Löf M, Ursin G, Adami HO, Weiderpass E. Mediterranean Dietary Pattern and Risk of Breast Cancer. *PLoS One*. 2013 Feb 4;8(2):e55374.
175. Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2013 Jun 15;132(12):2918–27.
176. Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2010 Sep 1;92(3):620–5.
177. Bougnoux P, Germain E, Chajès V, Hubert B, Lhuillery C, le Floch O, et al. Cytotoxic drugs efficacy correlates with adipose tissue docosahexaenoic acid level in locally advanced breast carcinoma. *Br J Cancer*. 1999;79(11/12):1765–9.
178. Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, Pala V, Berrino F, Trichopoulou A, et al. Dietary Fat Intake and Development of Specific Breast Cancer Subtypes. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014 May;106(5).
179. Farvid MS, Stern MC, Norat T, Sasazuki S, Vineis P, Weijenberg MP, et al. Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2018 Dec 1;143(11):2787–99.
180. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012 Aug 14;7(8).

181. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *New England Journal of Medicine*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
182. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ*. 1995 Dec 2;311(7018):1457–60.
183. Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Chiuchiù M, Verducci G, Fruttini D. Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study. 3. Trend of food and nutrient intake from 1960 to 1991. *Eur J Clin Nutr*. 1999 Nov 1;53(11):854–60.
184. Gerber MJ, Scali JD, Michaud A, Durand MD, Astre CM, Dallongeville J, et al. Profiles of a Healthful Diet and its Relationship to Biomarkers in a Population Sample from Mediterranean Southern France. *J Am Diet Assoc*. 2000 Oct;100(10):1164–71.
185. Goulet J. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. *Atherosclerosis*. 2003 Sep;170(1):115–24.
186. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr*. 2004 Oct 2;7(7):931–5.
187. Fung TT, McCullough ML, Newby P, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul 1;82(1):163–73.
188. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PHM, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *Br Med J*. 2005 Apr 30;330(7498):991–5.
189. Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. A Short Screener Is Valid for Assessing Mediterranean Diet Adherence among Older Spanish Men and Women. *J Nutr*. 2011 Jun 1;141(6):1140–5.

190. Estruch R, Ngel Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Martínez-García M, et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jun 4;145(1):1–11. Available from: www.predimed.org
191. Rumawas ME, Dwyer JT, McKeown NM, Meigs JB, Rogers G, Jacques PF. The Development of the Mediterranean-Style Dietary Pattern Score and Its Application to the American Diet in the Framingham Offspring Cohort. *J Nutr*. 2009 Jun 1;139(6):1150–6.
192. Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009 Dec;170(12):1518–29.
193. Benítez-Arciniega AA, Méndez MA, Baena-Díez JM, Rovira Martori MA, Soler C, Marrugat J, et al. Concurrent and construct validity of Mediterranean diet scores as assessed by an FFQ. *Public Health Nutr*. 2011 Nov 11;14(11):2015–21.
194. Agnoli C, Krogh V, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, et al. A Priori-Defined Dietary Patterns Are Associated with Reduced Risk of Stroke in a Large Italian Cohort. *J Nutr*. 2011 Aug 1;141(8):1552–8.
195. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Marcucci R, Casini A. Validation of a literature-based adherence score to Mediterranean diet: the MEDI-LITE score. *Int J Food Sci Nutr*. 2017 Aug 18;68(6):757–62.
196. Afonso L, Moreira T, Oliveira A. Índices de adesão ao padrão alimentar mediterrânico – a base metodológica para estudar a sua relação com a saúde. *Rev Fatores Risco*. 2014 Jun 24;31:48–55.
197. Gregório MJ, Mendes de Sousa S, Chkoniya V, Graça P. Estudo de adesão ao padrão alimentar mediterrânico. Lisboa; 2020.
198. Ramos E, Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Alarcão V, et al. Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física, IAN-AF 2015-2016, Relatório de resultados. Porto; 2019.
199. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to Mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr*. 2021 Apr 8;60(3):1561–86.

200. di Maso M, Maso LD, Augustin LSA, Puppo A, Falcini F, Stocco C, et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Mortality after Breast Cancer. *Nutrients*. 2020 Nov 27;12(12):3649.
201. Gardeazabal I, Romanos-Nanclares A, Martínez-González M, Castelló A, Sánchez-Bayona R, Pérez-Gómez B, et al. Mediterranean dietary pattern is associated with lower incidence of premenopausal breast cancer in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Public Health Nutr*. 2020 Dec 24;23(17):3148–59.
202. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med*. 2015 Dec 16;4(12):1933–47.
203. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: Case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014;111:1454–62.
204. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: World Health Organization; 2020.
205. INE. Inquérito Nacional de Saúde 2019. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística, I.P.; 2020.
206. Programa Nacional para a Promoção da Atividade Física 2020. Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2020.
207. Cannioto RA, Hutson A, Dighe S, McCann W, McCann SE, Zirpoli GR, et al. Physical activity before, during, and after chemotherapy for high-risk breast cancer: Relationships with survival. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(1):54–63.
208. Chan DSM, Abar L, Cariolou M, Nanu N, Greenwood DC, Bandera E v., et al. World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project—systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes and Control [Internet]*. 2019;30(11):1183–200. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01223-w>
209. Peterson LL, Ligibel JA. Physical Activity and Breast Cancer: an Opportunity to Improve Outcomes. *Curr Oncol Rep*. 2018 Jul 30;20(7):50.

210. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb 30;137(3):869–82.
211. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med.* 2016 Jun 1;176(6):816.
212. Guo W, Fensom GK, Reeves GK, Key TJ. Physical activity and breast cancer risk: results from the UK Biobank prospective cohort. *Br J Cancer.* 2020 Mar 3;122(5):726–32.
213. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, et al. Recreational Physical Activity and the Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *JAMA.* 2003 Sep 10;290(10):1331.
214. van Mackelenbergh M, Schmidt T, Wesch D, Mundhenke C. Physical activity influences the immune system of breast cancer patients. *J Cancer Res Ther.* 2017 Sep;13(3):392–298.
215. Paresh O, Kamen C, Sharp S, Golden A, Neri E, Spiegel D, et al. Physical Activity and Survival in Women With Advanced Breast Cancer. *Cancer Nurs.* 2018 Jul;41(4):E31–8.
216. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol (Madr).* 2015 May 28;54(5):635–54.
217. McTiernan A. Weight, physical activity and breast cancer survival. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2018 Nov 26;77(4):403–11.
218. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Jun;51(6):1252–61.
219. Zhong S, Jiang T, Ma T, Zhang X, Tang J, Chen W, et al. Association between physical activity and mortality in breast cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2014 Jun 23;29(6):391–404.

220. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical Oncology*. 2011 Sep 22;28(3):753–65.
221. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Med Sci Sports Exerc*. 2003 Aug;35(8):1381–95.
222. Armstrong T, Bull F. Development of the World Health Organization Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *J Public Health (Bangkok)*. 2006 Apr 2;14(2):66–70.
223. Ahmad S, Harris T, Limb E, Kerry S, Victor C, Ekelund U, et al. Evaluation of reliability and validity of the General Practice Physical Activity Questionnaire (GPPAQ) in 60–74 year old primary care patients. *BMC Fam Pract*. 2015 Dec 2;16(1):113.
224. Finger JD, Tafforeau J, Gisle L, Oja L, Ziese T, Thelen J, et al. Development of the European Health Interview Survey - Physical Activity Questionnaire (EHIS-PAQ) to monitor physical activity in the European Union. *Archives of Public Health*. 2015 Dec 2;73(1):59.
225. Zuazagoitia A, Montoya I, Grandes G, Arieteleanizbeascoa Ms, Arce V, Martinez V, et al. Reliability and validity of the 7-day Physical Activity Recall interview in a Spanish population. *Eur J Sport Sci*. 2014 Jan 25;14(sup1):S361–8.
226. Ruiz-Casado A, Alejo LB, Santos-Lozano A, Soria A, Ortega MJ, Pagola I, et al. Validity of the Physical Activity Questionnaires IPAQ-SF and GPAQ for Cancer Survivors: Insights from a Spanish Cohort. *Int J Sports Med*. 2016;37(12):979–85.
227. Keating XD, Zhou K, Liu X, Hodges M, Liu J, Guan J, et al. Reliability and Concurrent Validity of Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Oct 26;16(21):4128.
228. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam T, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2011 Dec 21;8(1):115.
229. Bauman A, Ainsworth BE, Bull F, Craig CL, Hagströmer M, Sallis JF, et al. Progress and Pitfalls in the Use of the International Physical Activity

- Questionnaire (IPAQ) for Adult Physical Activity Surveillance. *J Phys Act Health*. 2009 Jan;6(s1):S5–8.
230. Sember V, Meh K, Sorić M, Starc G, Rocha P, Jurak G. Validity and Reliability of International Physical Activity Questionnaires for Adults across EU Countries: Systematic Review and Meta Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 30;17(19):7161.
231. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): Nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health*. 2009;6(6):790–804.
232. WHO. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) Analysis Guide. Geneva: World Health Organization. 2012;1–22.
233. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:138–54.
234. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: Multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(23):1821–32.
235. Beasley JM, Kwan ML, Chen WY, Weltzien EK, Kroenke CH, Lu W, et al. Meeting the physical activity guidelines and survival after breast cancer: Findings from the after breast cancer pooling project. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jan;131(2):637–43.
236. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA [Internet]*. 2005 May 25;293(20). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
237. Direção-Geral da Saúde. Avaliação Antropométrica no Adulto. Orientação nº 017/2013 de 05/12/2013. 2013.
238. WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva; 2008 Dec.
239. Lee SH, Gong HS. Measurement and Interpretation of Handgrip Strength for Research on Sarcopenia and Osteoporosis. *J Bone Metab*. 2020;27(2):85.
240. Rodríguez-García WD, García-Castañeda L, Orea-Tejeda A, Mendoza-Núñez V, González-Islas DG, Santillán-Díaz C, et al. Handgrip strength: Reference


- values and its relationship with bioimpedance and anthropometric variables. *Clin Nutr ESPEN*. 2017 Jun;19:54–8.
241. Afonso L, Moreira T, Oliveira A. Índices de adesão ao padrão alimentar mediterrânico – a base metodológica para estudar a sua relação com a saúde. *Revista Fatores de Risco*. 2014 Jun 17;31:48–55.
242. Pestana MH, Gageiro JN. *Análise de Dados para Ciências Sociais. A Complementaridade do SPSS. 6ª Edição Edição revista e aumentada. 6ª Edição Revista E Corrigida*. 2014.
243. Bryan S, Afful J, Carroll M, Te-Ching C, Orlando D, Fink S, et al. NHR 158. National Health and Nutrition Examination Survey 2017–March 2020 Pre-pandemic Data Files. Hyattsville, MD; 2021 Jun.
244. Paepke D, Wiedeck C, Hapfelmeier A, Kiechle M, Brambs C. Lifestyle modifications after the diagnosis of gynecological cancer. *BMC Womens Health*. 2021 Dec 1;21(1).
245. Tan SY, Wong HY, Vardy JL. Do cancer survivors change their diet after cancer diagnosis? *Supportive Care in Cancer*. 2021 Nov 1;29(11):6921–7.
246. Caprara G. Mediterranean-Type Dietary Pattern and Physical Activity: The Winning Combination to Counteract the Rising Burden of Non-Communicable Diseases (NCDs). *Nutrients*. 2021 Jan 28;13(2):429.
247. Westerterp KR, Yamada Y, Sagayama H, Ainslie PN, Andersen LF, Anderson LJ, et al. Physical activity and fat-free mass during growth and in later life. *Am J Clin Nutr*. 2021 Nov 8;114(5):1583–9.
248. la Torre G, de Carlo I, Sestili C, Cocchiara RA, Lia L, di Bella O, et al. Non-adherence to Mediterranean diet and synergy with lifestyle habits in the occurrence of breast cancer: a case-control study in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jul;25(13):4535–9.
249. Dilnaz F, Zafar F, Afroze T, Zakia UB, Chowdhury T, Swarna SS, et al. Mediterranean Diet and Physical Activity: Two Imperative Components in Breast Cancer Prevention. *Cureus*. 2021 Aug 19;
250. WHO. Questionário global de atividade física (GPAQ). Geneva: World Health Organization. 2002;1–3.

251. Afonso L, Moreira T, Oliveira A. Índices de adesão ao padrão alimentar mediterrânico – a base metodológica para estudar a sua relação com a saúde. *Revista Fatores de Risco*. 2014 Jun 17;31:48–55.

ANEXOS

Anexo I – Questionário Global de Atividade Física

Figura 1 - Questionário Global de Atividade Física


	<p>Estado Nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física em mulheres com cancro da mama</p> <p>INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA FRANCISCO GENTIL, EPE FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA</p>
---	--

Questionário de Atividade Física – GPAQ

Questões		Resposta
Atividades no trabalho		
1	O seu trabalho envolve atividade de intensidade vigorosa que leva a grandes aumentos na respiração ou batimentos cardíacos como transportar ou levantar cargas pesadas, escavação ou construção durante pelo menos 10 minutos de forma contínua?	Sim Não – salte para a questão 4
2	Numa semana típica, em quantos dias faz atividades de intensidade vigorosa como parte do seu trabalho?	N.º dias ____
3	Quanto tempo gasta a fazer atividades de intensidade vigorosa no trabalho num dia típico?	Horas: Minutos __ : __
4	O seu trabalho envolve atividade de intensidade moderada que leva a pequenos aumentos na respiração ou batimentos cardíacos, como caminhada rápida ou transportar cargas leves durante pelo menos 10 minutos de forma contínua?	Sim Não – salte para a questão 7
5	Numa semana típica, em quantos dias faz atividades de intensidade moderada como parte do seu trabalho?	N.º dias ____
6	Quanto tempo gasta a fazer atividades de intensidade moderada no trabalho num dia típico?	Horas: Minutos __ : __
Deslocação entre lugares – para as próximas questões, exclua as atividades físicas já mencionadas acima		
7	Camina ou anda de bicicleta durante pelo menos 10 minutos para se deslocar entre lugares?	Sim Não – salte para a questão 10
8	Numa semana típica, em quantos dias caminha ou usa a bicicleta por pelo menos 10 minutos continuamente para se deslocar entre lugares?	N.º dias ____
9	Quanto tempo gasta a caminhar ou andar de bicicleta para se deslocar num dia típico?	Horas: Minutos __ : __

Fonte: (250)

Figura 2 - Questionário Global de Atividade Física (continuação)

	Estado Nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física em mulheres com cancro da mama INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA FRANCISCO GENTIL, EPE FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA
---	---

Questões		Resposta
Atividades recreativas – para as próximas questões, exclua as atividades físicas já mencionadas acima		
10	Faz algum desporto, exercício ou atividade recreativa (lazer) de intensidade vigorosa que causa grande aumento na respiração ou batimentos cardíacos, como correr, durante pelo menos 10 minutos de forma contínua?	Sim Não – salte para a questão 13
11	Numa semana típica, em quantos dias pratica desporto, exercícios ou atividades recreativas (lazer) de intensidade vigorosa?	N.º dias ____
12	Quanto tempo gasta a praticar desporto, exercício ou atividades recreativas (lazer) de intensidade vigorosa num dia típico?	Horas: Minutos __ : __
13	Faz algum desporto, exercício ou atividade recreativa (lazer) de intensidade moderada que causa grande aumento na respiração ou batimentos cardíacos, como caminhada rápida/ciclismo/natação, durante pelo menos 10 minutos de forma contínua?	Sim Não – salte para a questão 16
14	Numa semana típica, em quantos dias pratica desporto, exercícios ou atividades recreativas (lazer) de intensidade moderada?	N.º dias ____
15	Quanto tempo gasta a praticar desporto, exercício ou atividades recreativas (lazer) de intensidade moderada num dia típico?	Horas: Minutos __ : __
Comportamento Sedentário		
16	Quanto tempo costuma passar sentado ou deitado num dia típico?	Horas: Minutos __ : __

Obrigada pela sua participação!

Fonte: (250)

Anexo II – Questionário PREDIMED

Tabela 20 - Questionário PREDIMED

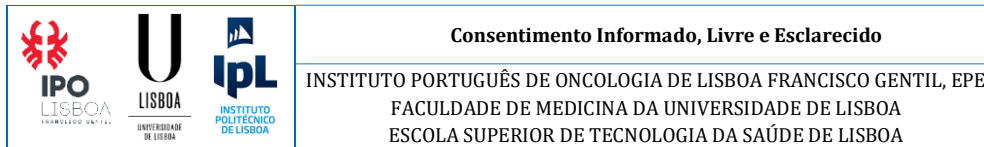
Questões	Critério para 1 ponto
1. Utiliza azeite como principal gordura culinária?	Sim
2. Que quantidade de azeite consome num dia (incluindo uso para fritar, temperar saladas, refeições fora de casa, etc.)?	≥ 4 colheres de sopa
3. Quantas porções de produtos hortícolas consome por dia? (1 porção: 200g; considere acompanhamentos como metade d uma porção)	≥ 2 porções por dia (≥ 1 porção crua ou em salada)
4. Quantas peças de fruta (incluindo sumos de fruta natural) consome por dia?	≥ 3 por semana
5. Quantas porções de carne vermelha, hambúrguer ou produtos cárneos (presunto, salsicha, etc.) consome por dia? (1 porção: 100-150g)	< 1 por semana
6. Quantas porções de manteiga, margarina ou natas consome por dia? (1 porção: 12g)	< 1 por semana
7. Quantas bebidas açucaradas ou gaseificadas bebe por dia?	< 1 por semana
8. Quantos copos de vinho bebe por semana?	≥ 7 copos por semana
9. Quantas porções de leguminosas consome por semana? (1 porção: 150g)	≥ 3 por semana
10. Quantas porções de peixe ou marisco consome por semana? (1 porção: 100-150g de peixe ou 4-5 unidades ou 200g de marisco)	≥ 3 por semana
11. Quantas vezes por semana consome produtos de pastelaria ou doces comerciais (não caseiros), como bolos, bolachas, biscoitos?	< 3 por semana
12. Quantas porções de oleaginosas (nozes, amêndoas, incluindo amendoins) consome por semana? (1 porção: 30g)	≥ 3 por semana
13. Consome preferencialmente frango, peru ou coelho em vez de vaca, porco, hambúrguer ou salsicha?	Sim
14. Quantas vezes por semana consome hortícolas, massa, arroz ou outros pratos confeccionados com um refogado (tomate, cebola, alho-francês ou alho e azeite)?	≥ 2 por semana

Fonte: (251)

APÊNDICES

Apêndice I – Consentimento informado, livre e esclarecido

Figura 3 - Consentimento Informado, Livre e Esclarecido



Estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física em mulheres com cancro da mama

O ganho de peso durante os tratamentos de quimioterapia é muito frequente em mulheres com cancro da mama. O estado nutricional, os hábitos alimentares e a prática de atividade física têm impacto nos *outcomes* clínicos, podendo influenciar a eficácia dos tratamentos. Estamos a realizar um estudo no âmbito de uma Tese de Mestrado em Nutrição Clínica com o objetivo de caracterizar uma amostra de doentes com cancro da mama propostas para quimioterapia através da avaliação do estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física. A recolha e armazenamento da informação decorrerá ao longo de seis meses. Participam no estudo doentes do sexo feminino com idade superior ou igual a 18 anos.

Para participar neste estudo é necessário:


- Realizar avaliação da composição corporal com recurso a uma bioimpedância elétrica;
- Realizar força de prensão palmar com recurso a um dinamómetro;
- Responder a dois questionários com o intuito de avaliar os hábitos alimentares e a prática de atividade física;
- Recolher informação do processo clínico relativa aos seguintes dados: idade, estado de menopausa, dados sobre o diagnóstico e tipo de quimioterapia.

Os investigadores garantem o direito à sua privacidade e à confidencialidade de todos os dados inerentes à realização do presente estudo.

A sua participação no presente estudo é totalmente **voluntária** podendo recusar participar ou desistir em qualquer momento. Na eventualidade de necessitar de informações adicionais pode contactar o investigador responsável.

Muito obrigada pela sua colaboração!

Figura 4 - Consentimento Informado, Livre e Esclarecido (continuação)

	<p align="center">Consentimento Informado, Livre e Esclarecido</p> <p align="center">INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA FRANCISCO GENTIL, EPE FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA</p>
---	---

Parte declarativa do profissional

Confirmando que expliquei à pessoa abaixo indicada, de forma adequada e inteligível, os procedimentos que o estudo envolve.

Respondi a todas as questões que me foram colocadas e assegurei-me de que houve um período de reflexão suficiente para a tomada da decisão.

Expliquei o carácter Voluntário da participação, a recusa ou a retirada do consentimento e a possibilidade de pedir para interromper ou mesmo desistir de participar caso sinta necessidade ou vontade de o fazer, sem que daí advinha qualquer prejuízo no contexto da sua assistência clínica.

Informei que se encontra assegurada a privacidade dos dados pessoais coletados mediante a pseudonimização dos mesmos, garantida pela atribuição de um código cuja chave de descodificação é restrita ao Investigador Principal do projeto ou quem ele designar para o assistir e / ou em sua substituição, bem como a se encontra acautelada a confidencialidade e a proteção dos dados pessoais de acordo com o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) entrado em vigor em 25 de Maio de 2016 e plenamente aplicável a partir de 25 de Maio de 2018, (Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho de 27/04/16), de 27 de abril, publicado no Jornal Oficial da União Europeia, no dia 4 de Maio de 2016, e na Lei n.º 58/2019, de 8 de Agosto.

Nome Legível do Investigador Principal: _____
Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / ___
Contacto Telefónico: _____ E-mail: _____

Parte declarativa da pessoa que consente

Declaro ter compreendido os objetivos do que me foi proposto e explicado pelo profissional de saúde que assina este documento.

Foi-me dada oportunidade de fazer todas as perguntas sobre o assunto e para todas elas ter obtido resposta esclarecedora, ter-me sido garantido que não haverá prejuízo para os meus direitos assistenciais se eu recusar esta solicitação, e ter-me sido dado tempo suficiente para refletir sobre esta proposta.


Autorizo Não autorizo

Nome Legível: _____
Assinatura: _____ Data: ___ / ___ / ___

Nota: Este documento é feito em duas vias – uma para o processo/estudo e outra para ficar na posse de quem consente.

Apêndice II – Folha de recolha de dados

Figura 5 - Folha de recolha de dados

 Estado nutricional, adesão à dieta mediterrânica e prática de atividade física em mulheres com cancro da mama	
N.º Caso	
DADOS CLÍNICOS	
Idade	
Status Hormonal	
Subtipo Histológico	
Tratamento	
Estadio	
Metástase à distância	
Presença de Nódulos Linfáticos Envolvidos	
AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	
DATA	
Peso Habitual (kg)	
Peso Atual (kg)	
Altura (m)	
IMC (kg/m ²)	
Água Corporal Total (L)	
% Água Corporal Total	
Massa Gorda (kg)	
% Massa Gorda	
Massa Muscular (kg)	
Massa Isenta Gordura (kg)	
Força Preensão Palmar (kgf)	
Perímetro da Cintura (cm)	
Perímetro da Anca (cm)	
Índice de Massa Magra (kg/m ²)	
Índice de Massa Gorda (kg/m ²)	