

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXCESSO DE PESO, ADIPOCINAS SÉRICAS
(ADIPONECTINA E PAI -1) E MOLÉCULAS DE ADESÃO (ICAM-1 E
VCAM-1) EM MULHERES EM RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO NA
CIDADE DE PORTO ALEGRE

Caroline Isoppo de Souza

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Silveira Graudenz

Dissertação de Mestrado

2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXCESSO DE PESO, ADIPOCINAS SÉRICAS
(ADIPONECTINA E PAI -1) E MOLÉCULAS DE ADESÃO (ICAM-1 E
VCAM-1) EM MULHERES EM RASTREAMENTO MAMOGRÁFICO
NA CIDADE DE PORTO ALEGRE

Caroline Isoppo de Souza

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Silveira Graudenz

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2011

S729a Souza, Caroline Isoppo de

Associação entre excesso de peso, adipocinas séricas (adiponectina e PAI -1) e moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) em mulheres em rastreamento mamográfico na cidade de Porto Alegre / Caroline Isoppo de Souza ; orient. Márcia Silveira Graudenz. – 2011.

100 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Obesidade 2. Sobrepeso 3. Adiponectina 4. Molécula 1 de adesão de célula vascular 5. Molécula 1 de adesão intercelular 6. Inibidor 1 de ativador de plasminogênio 7. Neoplasias da mama I. Graudenz, Márcia Silveira II. Título.

NLM: WD 210

“É melhor tentar e falhar, que se preocupar e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão, que se sentar fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, que em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco, em conformidade viver...”

Martin Luther King

Prêmio Nobel da Paz, 1964.

Dedico este trabalho aos meus pais,
por todo o amor e dedicação para comigo,
por terem sido a peça fundamental para que eu
tenha me tornado a pessoa que sou hoje.

Ao meu noivo pelo carinho, dedicação e apoio
dispensados em todos os momentos que precisei.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me dado forças e iluminado meu caminho para que eu pudesse concluir mais uma etapa da minha vida.

Aos meus pais, Hilda e Margenath, por sempre acreditarem na minha capacidade e estarem sempre torcendo e rezando para que meus objetivos sejam alcançados.

Ao meu amor, Leonardo, pelo apoio, dedicação e incentivo para concretização deste trabalho e também pela compreensão pelas minhas ausências e angústias.

Aos meus irmãos, pelo carinho e atenção que sempre estiveram comigo, por todos os conselhos e pela confiança em mim depositada.

À minha orientadora, Dra. Márcia Silveira Graudenz, pelos ensinamentos, pela atenção dispensada e pela confiança em mim depositada.

Às nutricionistas do Hospital Ernesto Dornelles, pela paciência e compreensão durante esta caminhada, bem como pela amizade e companheirismo.

Às professoras Dra. Daniela Rosa e Dra. Lidia Medeiros, pelo apoio e orientações, exemplos de dedicação.

À professora Dra. Patrícia Prolla, pelo exemplo de seriedade e competência profissional.

À equipe do Núcleo Mama Porto Alegre, especialmente à Dra. Maira Caleffi, pela oportunidade de aprendizagem, credibilidade e exemplo de força, determinação e luta pela causa câncer de mama.

À minha colega e parceira de pesquisa, Betina Ettrich, pela amizade, apoio e carinho nos momentos de incertezas. À você, minha profunda gratidão.

Às colegas de pesquisa, Juliana Giacomazzi e Gabriela Cibeira, pela colaboração e amizade durante este trabalho.

Ao Laboratório Nobel, especialmente ao Dr. Eurico Camargo Neto, quem autorizou as realizações das análises laboratoriais, pela confiança, generosidade e disponibilidade, minha imensa gratidão; e ao Sr. André, pela colaboração na realização desta pesquisa.

Às voluntárias, sem as quais seria inviável a consecução do presente estudo, pela confiança e disponibilidade dispensadas.

Às minhas irmãs de coração, Maria Amália, Isabel, Marta, Lizandre e Betinha, pela fé, incentivo, carinho e conselhos nos momentos de angústias.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus amigos e familiares, pelo carinho e compreensão nos momentos em que a dedicação aos estudos foi exclusiva, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esse trabalho fosse realizado.

A todos os citados, MINHA ETERNA GRATIDÃO!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE GRÁFICOS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 Estudo do tecido adiposo e das adipocinas	3
2.1.1 Tecido adiposo	3
2.1.2 Adipocinas (adipocitocinas)	5
2.1.2.1 Adiponectina (Apn)	7
2.1.2.2 Inibidor 1 de Ativador de Plasminogênio (PAI-1)	11
2.2 Estudo das moléculas de adesão	14
2.2.1 Molécula 1 de Adesão Intercelular (ICAM-1)	16
2.2.2 Molécula 1 de Adesão de Células Vasculares (VCAM-1)	17
2.3 Obesidade	19
2.3.1 Indicadores antropométricos	20
2.3.2 Obesidade geral e central.....	21
2.3.3 Dados epidemiológicos mundiais e nacionais da obesidade	23
2.3.4 Fatores preditores do excesso de peso	26
2.4 Caracterização do processo de inflamação	30
2.5 Associação entre a obesidade e o processo de inflamação	32
2.6 Considerações sobre o câncer de mama	35
2.6.1 Dados epidemiológicos.....	35
2.6.2 Fatores de correlação entre o câncer de mama e a obesidade	36
2.6.3 Relação entre a dieta alimentar e o câncer de mama	37
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	40
3.1 Justificativa	40
3.2 Objetivo Geral	40
3.3 Objetivos Específicos	41

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
5. MANUSCRITO – Adipokines and adhesion molecules and its relationship with measures of obesity, food consumption and insulin resistance in a population control in mammography screening Porto Alegre, Brazil (artigo formatado segundo as normas do periódico “The Breast”).....	51
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
7. ANEXOS	67
7.1 Índice de Massa Corporal	67
7.2 Ficha de anamnese do NMPOA	68
7.3 Ficha de levantamento de dados do NMPOA	71
7.4 Questionário de frequência alimentar	72
7.5 Termo de consentimento	80
7.5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pesquisa	80
7.5.2 Documento de Consentimento	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acrp 30	- <i>Adipocyte Complement-Related Protein of 30 kDa</i> (Adiponectina)
APM1	- <i>Adipose Most Abundant Gene Transcript 1</i> (Adiponectina)
Apn	- Adiponectina
CAM	- <i>Cell Adhesion Molecules</i> (Moléculas de Adesão Celular)
CM	- Câncer de Mama
DAC	- Doença Arterial Crônica
DP	- Desvio Padrão
DM	- <i>Diabetes mellitus</i>
fAd	- <i>Full-Length Adiponectin</i> (Adiponectina de Alto Peso Molecular)
gAd	- <i>Globular Domain of Adiponectin</i> (Domínio Globular da Adiponectina)
GBP-28	- <i>Gelatin Binding Protein-28</i> (Adiponectina)
GJA	- Glicemia de jejum alterada
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM	- <i>Intercellular Adhesion Molecule</i> (Molécula de Adesão Intercelular)
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i>
IG	- Índice Glicêmico
IGF	- <i>Insulin-Like Growth Factor</i>
IL	- Interleucina
IL-6	- Interleucina 6
IMC	- Índice de Massa Corporal
INCA	- Instituto Nacional do Câncer
LDL-C	- <i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i> (Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol)
MAdCAM-1	- <i>Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule – 1</i> (Molécula de Adesão Celular a Adressina Mucosa Vascular – 1)
MCP	- <i>Monocyte Chemoattractant Protein</i> (Proteína Quimiotática de Monócitos)
M-CSF	- <i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> (Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos)

NCAM	- <i>Neural Cell Adhesion Molecule</i> (Moléculas de Adesão de Célula Neural)
NCEP	- <i>National Cholesterol Education Program</i>
NCEP ATP III	- <i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III</i>
NF-kB	- <i>Nuclear Factor-KappaB</i> (Fator Nuclear Kappa-B)
NgCAM	- <i>Neuron Glial Cell Adhesion Molecule</i> (Moléculas de Adesão Celular Neurais)
NMPOA	- Núcleo Mama Porto Alegre
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PAI	- <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i> (Inibidor de Ativador de Plasminogênio)
PCR	- Proteína C Reativa
PECAM-1	- <i>Platelet-Endothelial Cell Adhesion Molecule-1</i>
POF	- Pesquisa de Orçamentos Familiares
PSF	- Programa da Saúde da Família
RFLP	- <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de DNA)
RNA	- Ácido Ribonucléico
RR	- Risco Relativo
sICAM-1	- Molécula 1 de Adesão Intercelular Solúvel
sVCAM-1	- Molécula 1 de Adesão de Célula Vascular Solúvel
TAB	- Tecido Adiposo Branco
TAG	- <i>Triacylglycerol</i> (Triacilglicerol)
TAM	- Tecido Adiposo Marrom
TAV	- Tecido Adiposo Visceral
TDG	- Tolerância diminuída à glicose
TNF	- <i>Tumor Necrosis Factor</i> (Fator de Necrose Tumoral)
TNF- α	- Fator de Necrose Tumoral alfa
TNF- β	- Fator de Necrose Tumoral beta
t-PA	- <i>Tissue-Type Plasminogen Activator</i> (Tecdual do Plasminogênio Ativador)
u-PA	- <i>Urokinase-Type Plasminogen Activator</i> (Plasminogênio Tipo Uroquinase Ativador)

- VCAM - *Vascular Cell Adhesion 1* (Molécula de Adesão de Células Vasculares)
- VLA-4 - Very Late Antigen-4 (Antígeno de Ativação Muito Tardia-4)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Efeitos das adipocinas na homeostase vascular.....	6
Tabela 2 - Definições da síndrome metabólica de acordo com diferentes entidades.....	22

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Histologia do tecido adiposo	4
Figura 2 - Papel das adipocinas na resistência insulínica e disfunção endotelial	7
Figura 3 - Representação da estrutura Apn	8
Figura 4 - A Apn nas suas configurações monomérica, dimérica e oligomérica	8
Figura 5 - Relação entre o processo inflamatório crônico e o desenvolvimento de doenças crônicas	23
Figura 6 - Mecanismo proposto para indução da inflamação a partir da hipóxia sofrida pela expansão do tecido adiposo na obesidade	23
Figura 7 - Ciclo vicioso entre inflamação e obesidade	23

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Evolução de indicadores na população com mais de 20 anos de idade, por sexo, no Brasil – períodos 1974-75, 1989, 2002-2003 e 2008-2009 (Fonte: IBGE – POF, 2008-2009)	23
---	----

RESUMO

A obesidade tem sido apontada como fator de risco para desenvolvimento de carcinoma de mama em mulheres pós-menopáusicas e está associada a pior prognóstico. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre o perfil antropométrico (índice de massa corporal e razão cintura/quadril), frequência e quantidade calórica de consumo alimentar, perfil lipídico e glicemia de jejum com os níveis séricos de adipocinas (Adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) em uma coorte de mulheres em rastreamento mamográfico sem câncer de mama do Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA).

O NMPOA é um projeto de pesquisa público-privado financiado pela Associação Hospitalar Moinhos de Vento em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre, que tem como objetivo reduzir em 20% a incidência de câncer de mama.

Cento e quarenta e cinco mulheres sem câncer de mama participaram deste estudo. Todas foram submetidas à avaliação antropométrica, questionário alimentar e dosagens séricas de adipocinas e moléculas de adesão.

Encontramos uma alta prevalência de fatores de risco, incluindo: 39,3% das mulheres com IMC superior a 30 kg/m²; 46,9% com hipertensão arterial; 14,5% com Diabetes Mellitus tipo 2; 31,7% com dislipidemia e 88,3% apresentaram razão cintura/quadril (RCQ) $\geq 0,8$. Foi encontrada correlação linear entre os níveis séricos de PAI-1 e triglicerídeos, entre níveis de séricos de PAI-1 e RCQ, e também correlação linear entre níveis séricos de VCAM-1 e IMC.

Em resumo, a amostra de pacientes controle da coorte de prevenção de câncer de Mama do NMPA apresenta perfil de alto risco para doenças relacionadas à obesidade (76% excesso de peso) e níveis séricos dos biomarcadores (PAI-1 e VCAM-1) correlacionados com os indicadores de obesidade e sobrepeso (triglicerídeos, IMC e RCQ).

ABSTRACT

Obesity has been identified as a risk factor for developing of breast carcinoma in postmenopausal women and is associated with worse prognosis. The study aims to investigate the relationship between anthropometric profile (body mass index and waist/hip ratio), food intake frequency, lipid profile and fasting glycemia with serum levels of adipokines (Apn and PAI-1) and adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) in a cohort of women in mammographic screening without breast cancer from the Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA).

The NMPOA is a public-private research project funded by the Associação Hospitalar Moinhos de Vento in partnership with the Porto Alegre City Health Department, which aims to reduce by 20% the incidence of breast cancer.

One hundred and forty-five women without breast cancer participated in this study. All underwent anthropometric assessment, dietary questionnaire and serum adipokines and adhesion molecules.

We found a high prevalence of risk factors in our sample, including 39.3% of women with a BMI above 30 kg/m²; 46.9% had hypertension; 14.5% had type 2 diabetes mellitus, 31.7% had dyslipidemia and 88.3% of women had waist/hip ratio (WHR) an index $\geq 0,8$. Linear correlation was found between serum of PAI-1 and triglycerides between levels of serum of PAI-1 and WHR and also linear correlation between serum of VCAM-1 and BMI.

In short, the control sample of the NMPA breast cancer prevention cohort presents a high risk profile for obesity-related diseases (76% of overweight or obesity) and serum biomarcadores (PAI-1 e VCAM-1) correlated with indicators of obesity and overweight (triglycerides, BMI, WHR).

1. INTRODUÇÃO

O Tecido Adiposo Branco (TAB), antes considerado mero e passivo depósito de triacilglicerol e ácidos graxos livres, hoje é estudado como importante órgão endócrino e parácrino, produtor de diversas substâncias pró-inflamatórias. Esta mudança deu-se a partir da descoberta de uma ampla gama de proteínas secretadas pelo TAB, denominadas adipocinas. Tal descoberta deu espaço a um novo conceito sobre a função biológica do TAB, consolidando a ideia de que ele não é apenas um armazenador e fornecedor de energia, mas sim, um órgão dinâmico envolvido em uma variedade de processos metabólicos e fisiológicos (AHIMA, 2000).

Dentre as adipocinas secretadas pelo TAB, destacam-se a adiponectina (Apn) e o inibidor 1 do ativador de plasmogênio (PAI-1). A primeira é especificamente secretada pelos adipócitos e circula em níveis relativamente elevados na corrente sanguínea. Estudos recentes sugerem que a adiponectina exibe potentes efeitos anti-inflamatórios e ateroprotetores no tecido vascular, além de possuir ação sensibilizadora para a insulina e desempenhar uma função no desenvolvimento e na progressão de vários tipos de câncer, especialmente os relacionados à obesidade. Com relação ao PAI-1, trata-se de um marcador extremamente importante da complexa rede de interações existentes entre o sistema fibrinolítico, a inflamação, os processos oxidantes e antioxidantes, o tecido adiposo, a síndrome metabólica e as doenças ateroscleróticas. Desta forma, em um futuro próximo, os níveis circulantes de PAI-1 podem tornar-se um parâmetro biológico a ser considerado na avaliação prognóstica, no acompanhamento e no tratamento de doenças cardiovasculares e ateroscleróticas. Esta adipocina tem papel relevante na adesão, migração e angiogênese tumoral e níveis elevados de PAI-1 estão associados com pior prognóstico em câncer de mama. As moléculas de adesão celular (CAM) são glicoproteínas expressas na superfície celular, onde mediam o contato entre duas células ou entre células e a matriz extracelular. O processo de adesão é essencial e ocorre em vários eventos biológicos. Dentre as moléculas de adesão celular existentes, destacam-se no presente estudo a molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) e a molécula 1 de adesão de células vasculares (VCAM-1). Estudos recentes têm demonstrado que o aumento das concentrações séricas destas moléculas está associado com a obesidade, alguns

tipos de câncer, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e arterosclerose.

Com base no exposto acima e sendo que há muito que compreender sobre a complexa rede de interações existentes entre obesidade, nutrição e doenças metabólicas será relevante o estudo destas adipocinas e moléculas de adesão em mulheres em rastreamento mamográfico.

Este trabalho destina-se a investigar a relação entre perfil antropométrico, frequência de consumo alimentar, perfil lipídico e glicemia de jejum com os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1). O objetivo é descrever o comportamento os níveis séricos das adipocinas e moléculas de adesão estudadas em relação aos fatores antropométricos, bioquímicos e nutricionais elencados. Trata-se de um estudo observacional e de corte transversal elaborado com mulheres em rastreamento mamográfico e sem câncer de mama, pertencentes ao Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA).

O NMPOA é um projeto de pesquisa financiado pela Associação Hospitalar Moinhos de Vento em parceria com a Secretaria de Saúde iniciado em 2004, que tem como objetivo reduzir em 20% a incidência de câncer de mama na cidade de Porto Alegre. Este programa consiste em acompanhar e tratar a doença durante 10 anos uma coorte de 10.000 mulheres, sendo acompanhadas por equipe multidisciplinar e tem à disposição toda a cobertura para exames de mamografia, ecografia, procedimento cirúrgico, quimioterapia e radioterapia, caso sejam necessários.

No que tange ao problema, nosso estudo procura responder às seguintes questões: Existe uma correlação direta ou indireta entre os níveis circulantes das adipocinas e das moléculas de adesão estudadas e o IMC das pacientes em rastreamento mamográfico sem câncer de mama? Existe uma correlação direta ou indireta entre os níveis circulantes das adipocinas e das moléculas de adesão estudadas e a frequência de consumo alimentar das referidas pacientes? Existe associação entre o perfil lipídico e a glicemia de jejum das pacientes analisadas com os níveis séricos das adipocinas e moléculas de adesão estudadas?

Reforçando a ideia exposta anteriormente, o tecido adiposo não é mais considerado um órgão que possui apenas a função de armazenar energia na forma de lipídeos. É um órgão que possui uma atuação dinâmica e está envolvido em uma ampla gama de processos biológicos no corpo humano. Ele exerce função de isolamento térmico e de secreção de substâncias biologicamente ativas. Por ser esta uma nova visão da importância do tecido adiposo é oportuno e conveniente que tal assunto seja alvo de estudo com uma crescente frequência.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estudo do tecido adiposo e das adipocinas

2.1.1 Tecido adiposo

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. As células adiposas, ou simplesmente adipócitos, são um dos diversos tipos de células que compõem o tecido adiposo, sendo as únicas especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol (TAG) em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional. Essas células possuem todas as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos (lipogênese), estocando TAG em períodos em que a oferta de energia é abundante e mobilizando-os pela lipólise quando há déficit calórico. A regulação desses processos ocorre por meio de nutrientes e sinais aferentes dos tradicionais sistemas neurais e hormonais, de acordo com as necessidades energéticas do indivíduo (AHIMA, 2000).

Nos mamíferos, existem dois tipos de tecido adiposo: o marrom e o branco. O tecido adiposo marrom (TAM) é especializado na produção de calor (termogênese) e, portanto, participa ativamente na regulação da temperatura corporal. Já o tecido adiposo branco (TAB) apresenta funções mais abrangentes. Por constituir depósitos localizados em diversas regiões do organismo, seja por meio do envolvimento ou da infiltração de órgãos e estruturas internas, o TAB oferece proteção mecânica contra choques e traumatismos externos, permitindo um adequado deslizamento entre vísceras e feixes musculares. O TAB possui ainda a capacidade de armazenar energia com pouca necessidade de água, o que lhe dá o status de importante sistema tamponante para o balanço energético (KERSHAW, 2004).

Sabe-se que o tecido adiposo é um órgão que possui diversas funções, podendo-se destacar: isolamento térmico; barreira física ao trauma; armazenamento energético; e secreção

de proteínas e péptidos bioativos com ação local e à distância (PRINS, 2002).

Recentemente, o tecido adiposo foi identificado como um órgão endócrino, o que lhe conferiu o *status* de tecido produtor de uma complexa variedade de substâncias bioativas, as adipocinas, também chamadas de adipocitocinas (TRAYHURN; WOOD, 2007).

O tecido adiposo é considerado uma fonte de mediadores pró-inflamatórios que contribuem para a lesão vascular, resistência insulínica e aterogênese. As adipocinas incluem: TNF-alfa, IL-6, leptina, inibidor 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1), angiotensinogênio, resistina e proteína C-reativa (PCR). Algumas delas possuem ação protetora contra inflamação vascular e resistência insulínica (BERGMAN; MITTELMAN, 1998).

Com a descoberta das adipocinas, ampla gama de proteínas secretadas pelo TAB, um novo conceito sobre a função biológica deste tecido vem surgindo, consolidando a ideia de que ele não é um simples fornecedor e armazenador de energia. O TAB é um órgão dinâmico envolvido em uma variedade de processos metabólicos e fisiológicos (KERSHAW, 2004).

Segundo Lau (2002), os níveis circulantes de adipocinas são elevados em pacientes obesos e com resistência insulínica, com exceção da adiponectina que é expressa de maneira inversa. Ainda segundo Lau (2002), as adipocinas são mais produzidas no tecido adiposo abdominal do que em outros locais e a perda de peso está associada à diminuição dos níveis de tais substâncias. No entanto, estas assertivas são objetos de investigação do presente estudo.

A seguir, encontra-se uma figura que apresenta a histologia do tecido adiposo branco.

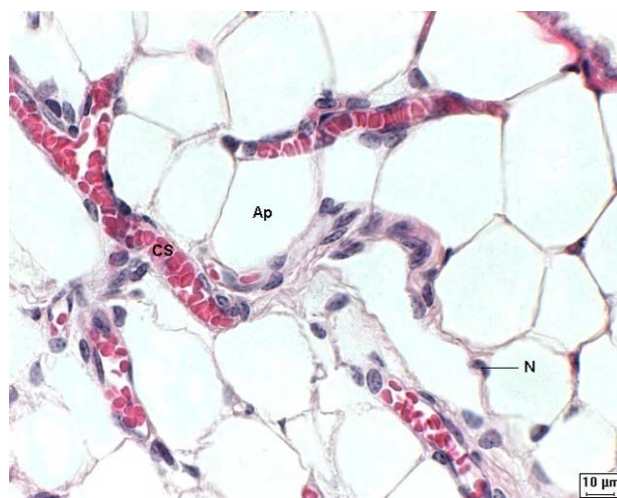


Figura 1 - Histologia do tecido adiposo (GUERRE-MILLO, 2004)

Cs: capilar sanguíneo; Ap: adipócito; N: núcleo.

2.1.2 Adipocinas (adipocitocinas)

Na secreção de adipocinas, podemos destacar a adiponectina, o PAI-1, a leptina e a resistina, as quais demonstram atuar na obesidade e em patologias decorrentes dela, como na hipertensão arterial, nas dislipidemias e nos problemas cardíacos, dentre outras (CASTAÑEDA, 2002).

As adipocinas são proteínas de baixo peso molecular, que desempenham funções importantes na homeostasia energética, na sensibilidade à insulina, na resposta imunológica e nas doenças vasculares (FANTUZZI, 2005). Segundo Guimarães (2007), as adipocinas possuem atuação em vários processos fisiológicos, como na ingestão alimentar, na sensibilidade à insulina e na coagulação sanguínea.

Alterações na secreção das adipocinas, decorrentes da hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, podem estar relacionadas ao processo fisiopatológico da obesidade. Além de apresentarem uma variada estrutura protéica e diversas funções fisiológicas, as principais fontes de adipocinas são o tecido adiposo subcutâneo e o tecido adiposo visceral. Existem evidências de que o aumento da massa de tecido adiposo em associação com alterações da produção de adipocina, influenciem no aumento das expressões de fator de necrose tumoral α (TNF- α), de interleucina 6 (IL-6) e de inibidor 1 do ativador de plasminogênio (PAI-1), bem como na diminuição da expressão de adiponectina no tecido adiposo (ALDHAHI, 2003). A condição pró-inflamatória associada a essas alterações sugere ligação entre a resistência a insulina e a disfunção endotelial no estágio inicial do processo de aterosclerose, especialmente em indivíduos obesos e em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2.

Segundo Guimarães (2007), a redução da massa de tecido adiposo, por redução de peso associada a exercício físico, reduz os níveis de TNF- α , IL-6 e PAI-1 e aumenta os níveis de adiponectina, além de melhorar a sensibilidade à insulina e à função endotelial.

O quadro a seguir procura resumir os efeitos das adipocinas, incluindo a adiponectina e o PAI-1 (alvos prioritários da presente investigação), na homeostase vascular.

ADIPOCINA	EFEITOS PRODUZIDOS NA HOMEOSTASE VASCULAR
Adiponectina	Inibe a expressão de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina. Inibe a transformação de macrófagos em células espumosas.
Angiotensinogênio	Diminui a proliferação e a migração de células musculares lisas vasculares. Diminui a disponibilidade de óxido nítrico. Inibe a angiogênese. Estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 e M-CSF.
Proteína C-reativa	Diminui a disponibilidade de óxido nítrico. Aumenta a liberação de IL-6. Estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, selectinas nas células endoteliais. Inibe a angiogênese. Aumenta a captação de LDL-C nas células endoteliais. Estimula a apoptose das células endoteliais. Aumenta a proliferação e a migração de células musculares lisas e reestenose.
IL-6	Estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, E-selectina. Aumenta a proliferação e a migração de células musculares lisas.
Leptina	Aumenta a produção de óxido nítrico. Aumenta a proliferação e a migração de células musculares lisas e de células endoteliais. Aumenta a apoptose das células musculares lisas. Aumenta a angiogênese. Aumenta a liberação de MCS-F. Aumenta o acúmulo de colesterol em condições de hiperglicemia.
PAI-1	Aumenta a trombogênese. Aumenta a restenose.
Resistina	Aumenta a liberação de endotelina-1. Aumenta a expressão de moléculas de adesão.
TNF-alfa	Diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico. Diminui vasodilatação. Estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 e selectinas nas células endoteliais e nas células musculares lisas. Aumenta a apoptose de células endoteliais.

Tabela 1- Efeitos das adipocinas na homeostase vascular

Da mesma forma, na figura abaixo podemos verificar um esquema que trata do papel das adipocinas na resistência insulínica e na disfunção endotelial

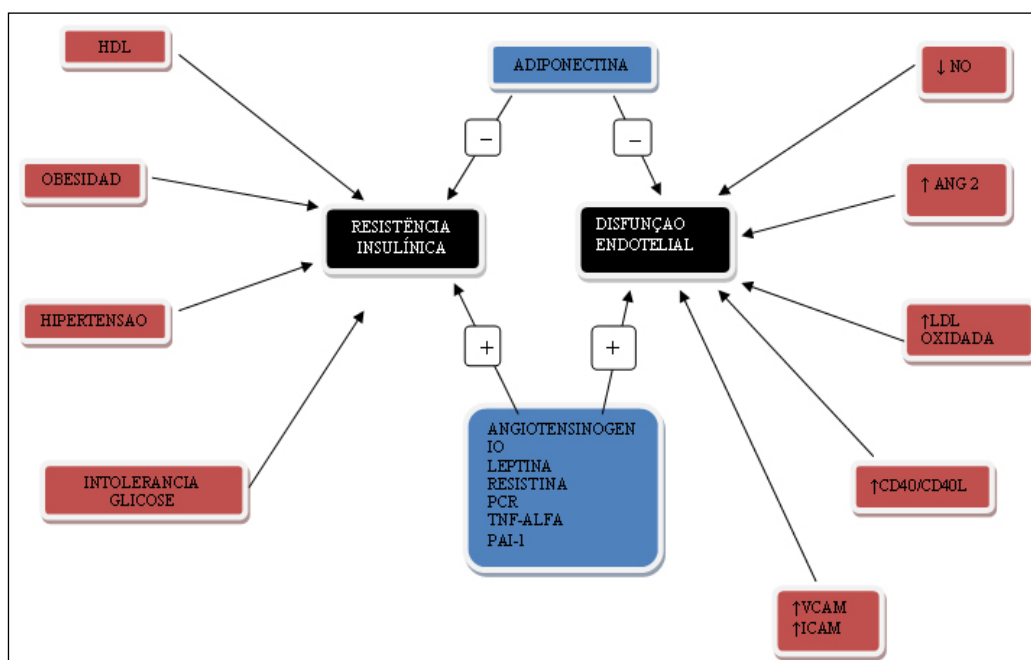


Figura 2 - Papel das adipocinas na resistência insulínica e disfunção endotelial (REILLY, 2007)

2.1.2.1 Adiponectina (Apn)

É uma proteína relativamente nova. Seu homólogo humano foi descoberto em 1996, recebendo a denominação de APM1 (adipose most abundant gene transcript 1) também conhecida como Acrp 30 (*adipocyte complement related protein*), Adipsina, GBP-28 (*gelatin binding protein-28*) ou adipQ, sendo que sua designação mais conhecida é adiponectina (Apn) (BERG, 2002; DIEZ, 2003).

A adiponectina foi originalmente identificada como uma proteína expressa e produzida por adipócitos 3T3-L1 de rato (SCHERER, 1995). Secretada somente no tecido adiposo como produto do gene apM1 que é expresso em abundância no tecido adiposo branco, adipócitos diferenciados, de aproximadamente 30 kDa, localizados no cromossomo 3q27.

A Apn é um peptídeo com 244 resíduos de aminoácidos, dispersos por quatro diferentes domínios: um peptídeo sinalizador no terminal N, uma região variável (sem homologia entre diferentes espécies), uma região colagênica (homóloga aos colágenos VIII e X) e um domínio globular no terminal C (BERG, 2002).

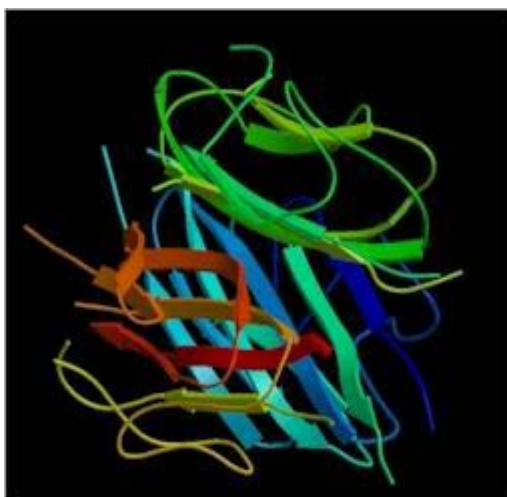


Figura 3 - Representação da estrutura Apn (NEDVIDKOVA, 2005)

Depois de sintetizada, a adiponectina sofre glicosilações e hidroxilações, dando origem a oito diferentes isoformas. Seis delas são glicosiladas, nomeadamente no domínio globular (WANG, 2002). A Apn glicosilada revelou-se funcionalmente mais potente que o seu equivalente bacteriano não glicosilado. (CHANDRAN, 2003; NEDVIDKOVA, 2005).

A unidade básica da adiponectina é formada por três moléculas ligadas pelos domínios globulares. Estes trímeros ligam-se então pelos domínios globulares em pares (Apn de baixo peso molecular) ou em oligómeros de quatro ou seis trímeros (Apn de alto peso molecular) (GUERRE; MILLO, 2004).

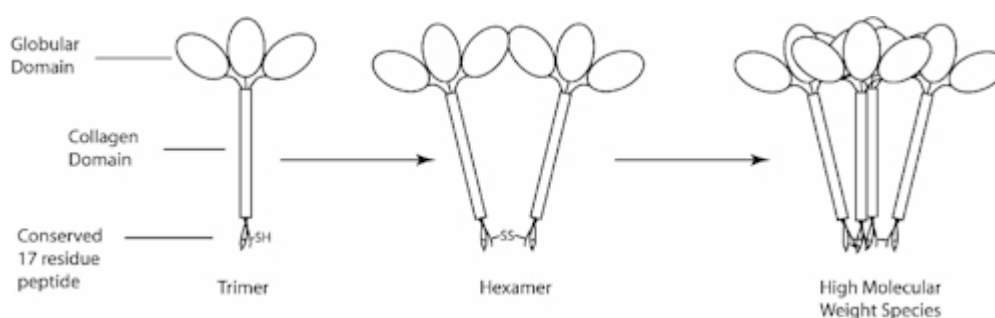


Figura 4 - A Apn nas suas configurações monomérica, dimérica e oligomérica (GUERRE-MILLO, 2004)

Níveis de adiponectina no plasma geralmente variam de 3 a 30 $\mu\text{g/ml}$ em humanos saudáveis, representando cerca de 0,01% das proteínas plasmáticas e sua meia-vida é de 2,5 h na corrente sanguínea. Em obesos, esses níveis estão significativamente reduzidos, com correlação negativa entre IMC e níveis plasmáticos de adiponectina (OUCHI, 2003). A razão para a redução dos níveis de adiponectina em obesos parece estar relacionada às citocinas pró-

inflamatórias, como a IL-6, que estão aumentadas nos obesos, podendo causar uma redução na expressão de RNA-mensageiro produtor de adiponectina e sua liberação pelos adipócitos (OUCHI, 2000).

Por ser a única proteína específica do tecido adiposo, negativamente regulada pela obesidade, a concentração sérica da adiponectina é inversamente proporcional ao tecido adiposo visceral (TAV), bem como ao tecido adiposo subcutâneo abdominal, sendo que apenas o TAV é fator inverso independente para a variação de sua secreção, conforme Wajchenberg (2000). Desta forma, a concentração sérica de adiponectina pode apresentar menor concentração em pacientes obesos e com diabetes, podendo ser influenciada por variações de sexo, idade e raça (SZMITKO, 2007).

Os níveis plasmáticos desta proteína estão negativamente correlacionados com o IMC, o percentual de gordura, a concentração de leptina, a resistência à insulina, a hipertensão arterial, os níveis de LDL e triglicerídeos (YAMAMOTO, 2002). Os níveis plasmáticos de RNA mensageiro da adiponectina também estão reduzidos na obesidade e em estados de resistência à insulina, e correlacionam-se negativamente com a porcentagem de gordura corpórea, distribuição de gordura central, insulina plasmática em jejum, tolerância oral à glicose, e com fatores de risco cardiovascular associados à obesidade, incluindo pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total, triglicérides, LDL-colesterol e ácido úrico (MATSUZAWA, 2004; KAZUMI, 2002; ARITA, 1999).

Ao contrário de outras adipocitocinas, esta relação inversa entre a concentração de adiponectina plasmática e a massa de gordura corporal verifica-se não só em obesos, mas também em pessoas com peso normal. Redução de peso na obesidade produz uma elevação de níveis de adiponectina plasmática (YANG; 2001). A perda de gordura diminui a IL-6 e TNF- α que são potentes inibidores da expressão e secreção da adiponectina (BRUUN, 2003). A concentração plasmática de adiponectina apresenta-se menor em obesos do que a observada em eutróficos. Grande correlação negativa tem sido encontrada entre adiponectina e IMC, tanto em humanos quanto em animais (OUCHI, 2003). O estudo de Arita (1999) foi o primeiro caso clínico em humanos que encontrou esse padrão, identificado hoje como hipoadiponectinemia. Conforme Nishizawa *et al* (2002), mulheres apresentam 35% mais adiponectina plasmática do que seus pares do gênero masculino; uma possível explicação para esse perfil são que os andrógenos podem reduzir as concentrações de adiponectina plasmática em homens.

Estudos mostram que, ao contrário de outras substâncias secretadas pelo tecido adiposo, as adiponectinas agem como fator protetor para doenças cardiovasculares e aumentam a sensibilidade à insulina. Sua ação anti-inflamatória e antiaterogênica dá-se pela diminuição da expressão da molécula 1 de adesão (via redução da expressão de TNF e atividade da resistina), diminuição da quimiotaxia ao macrófago para formação de células gordurosas e inibição da sinalização inflamatória no tecido endotelial (ARNER, 1995; FRAYN, 2003; KAWANAMI, 2004). A Apn aumenta a sensibilidade à insulina por meio do incremento da oxidação de ácidos graxos e da captação e utilização de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo. Ela reduz a liberação de glicose hepática, melhorando o controle dos níveis séricos de glicose, ácidos graxos livres e triglicerídeos (GRAVILA, 2003; MATTISON, 2003; RAJALA, 2003).

Interessante ressaltar que as tiazolidinodionas, usadas para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2, aumentam os níveis circulantes de adiponectina, a qual pode influenciar positivamente no incremento da sensibilidade à insulina e na proteção vascular (YU, 2002; PHILLIPS, 2003; OSEI, 2004; MIYAZAKI, 2004). As mudanças iniciais dos níveis circulantes de adiponectina em resposta ao tratamento com tiazolidinodiona aumentam a proporção de complexos de alto peso molecular, sugerindo que eles possam ter influência na sensibilidade à insulina (TONELLI, 2004). O tratamento com Metformina®, que também melhora a sensibilidade à insulina, não leva ao aumento da adiponectina (JUNG, 2005). Esse dado sugere que a melhora da sensibilidade à insulina induzida pelas tiazolidinedionas ocorre por meio do aumento dos níveis de adiponectina.

Os avanços recentes sugerem que a adiponectina também desempenha uma função importante no desenvolvimento e na progressão de vários tipos de câncer, especialmente os relacionados à obesidade, tornando-se assim uma boa candidata a biomarcador para o câncer (BARB, 2006; KELESIDIS, 2006).

Chu e colaboradores (2006) demonstraram que a adiponectina estava diminuída em mulheres obesas na pós-menopausa em comparação a mulheres obesas e não obesas na pré-menopausa.

Coforme Tworoger (2007) níveis mais baixos de adiponectina podem implicar em risco aumentado para câncer de mama na pós-menopausa. Mecanismos subjacentes incluem a inibição da proliferação celular, promoção de apoptose, regulação dos fatores tumorigênicos relacionados à supressão da angiogênese. As vias de sinalização que ligam a adiponectina

com a tumorigênese poderiam fornecer alvos potenciais de droga para o futuro. No entanto, prova mais convincente é necessária para elucidar totalmente o papel exato da adiponectina no câncer de mama, já que os seus mecanismos e possíveis efeitos benéficos permanecem controversos (MATSUZAWA, 2010). Durante a última década, as adipocinas produzidas em abundância no tecido adiposo (especialmente a adiponectina) receberam maior atenção de estudiosos devido à suas atuações no processo inflamatório, na aterosclerose e na diabetes (SUN, 2009).

Estudos também indicam que baixos níveis séricos de adiponectina estão associados a um risco aumentado para a ocorrência do câncer de mama e os tumores que afetam mulheres com os níveis de adiponectina sérica baixa são mais propensos a mostrar um fenótipo biologicamente mais agressivo (MIYOSHI, 2003; CHEN, 2006). A associação entre a obesidade e o risco de câncer de mama pode ser parcialmente explicada pela adiponectina (TWOROGGER, 2007; HANCKE, 2010).

As ações da adiponectina nos vasos compreendem a redução na expressão de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina e inibição da transformação de macrófagos em células espumosas e a proliferação e migração de células musculares lisas (OUCHI, 2001).

Esta adipocina, tem sido, até hoje, a principal candidata a estabelecer a ligação entre a obesidade com a resistência à insulina, incidência de doenças ateroscleróticas e câncer especialmente os relacionados à obesidade.

2.1.2.2 Inibidor 1 de Ativador de Plasminogênio (PAI-1)

O PAI-1 é uma glicoproteína de cadeia simples, membro da superfamília dos inibidores de serino-protease (serpins). É composto de 379 aminoácidos, com peso molecular de aproximadamente 50 kDa. Considerado um inibidor de plasminogênio, que inibe a fibrólise e assim, juntamente com o fibrogênio, funciona como perpetuador do estado trombótico. O PAI-1 é produzido principalmente pelo fígado; porém, como também é secretado pelos adipócitos, é produzido pelo tecido adiposo, sendo esta uma fonte importante para indivíduos obesos (VAGUE, 1997). No entanto, mRNA plasminogênio foi encontrado em vários tecidos de camundongos, incluindo: rins; adrenais; cérebro; testículos; coração; pulmão; útero; baço; timo; e intestino. Portanto, apoia os grandes papéis funcionais desempenhados pelo sistema ativador de plasminogênio (ZHANG, 2002).

A fibrinólise é o resultado de interações entre vários ativadores de plasminogênio e inibidores que constituem a cascata enzimática que leva à degradação de fibrina. O sistema ativador de plasminogênio tem função fundamental no amplo processo fisiológico e patológico, incluindo: coagulação; fibrinólise; inflamação; e cicatrização de feridas. Também promove a formação de trombos e a ruptura de placas aterogênicas instáveis e, por meio da inibição da produção de plasmina, é capaz de alterar o balanço entre fibrinólise e fibrinogênese, contribuindo desta forma para a remodelação da arquitetura vascular e do processo aterosclerótico. A plasmina é uma protease serina que desempenha um papel fundamental na cascata de fibrinólise, que é responsável na degradação final da fibrina e de proteína da matriz extracelular (KRUIHOF, 1987).

A ativação do plasminogênio em plasmina é mediada por dois tipos de ativadores: plasminogênio tipo uroquinase ativador (u-PA) e tecidual do plasminogênio ativador (t-PA). A atividade de ambos é regulada pelos Inibidores de Ativadores de Plasmogênio (PAI). Os principais tipos de PAI são: Inibidor 1 de Ativador de Plasmogênio (PAI-1) - inicialmente chamado de célula endotelial PAI; Inibidor 2 de Ativador de Plasmogênio (PAI-2) - também conhecido como PAI placentário; e Inibidor 3 de Ativador de Plasmogênio (PAI-3) - que é idêntico ao inibidor da proteína C (KRUIHOF, 1987; HEEB, 1987)

As concentrações de PAI-1 variam de acordo com raça, etnia e gênero, embora as diferenças na composição corporal e distribuição do tecido adiposo podem ser responsáveis por grande parte desta variabilidade (LUTSEY, 2006; KRISHNAMURTI, 1988).

Vários fatores são capazes de afetar a síntese e secreção de PAI-1, como por exemplo: a resistência à insulina; o IMC elevado; e os lipídios plasmáticos, que certamente desempenham um importante papel na determinação de níveis de plasma circulante de PAI-1 (BASTARD, 2000; FESTA, 1999).

O avanço da idade relaciona-se diretamente com o aumento da expressão de PAI-1. No entanto, provavelmente o fator idade está associado a maior resistência à insulina e de risco aterotrombóticos (MARI, 2008). Segundo Ho (1995), o tabagismo está associado ao aumento de concentrações de PAI-1, independentemente da idade.

A expressão de PAI-1 é regulada por citocinas (TNF- α , TGF- β e interleucinas) e por hormônios (glicocorticóides, insulina, adrenalina e angiotensina II). O PAI-1 também é fortemente induzido pela endotoxina (lipopolissacarídeo) de bactérias Gram-negativas, as

quais são capazes de alterar profundamente o sistema fibrinolítico e determinar um estado protrombótico (SCHLEEF, 1988).

Yamamoto e colaboradores (2002), demonstraram que a magnitude da indução de mRNA PAI-1 pelo stress é particularmente reforçada no tecido adiposo, indicando os adipócitos como atores principais. O excesso de depósitos de gordura pode aumentar a indução de estresse mediado pelo PAI-1 e, conseqüentemente, causar eventos trombóticos em indivíduos obesos (YAMAMOTO, 2005).

Estudos (LYON, 2003; WAJCHENBERG, 2002) vêm demonstrando uma forte correlação, em indivíduos obesos, entre elevados níveis de PAI-1 e outras condições relacionadas à síndrome metabólica (hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia de jejum, e altas concentrações de LDL-colesterol).

O papel fisiológico do PAI-1 é de inibição da ativação de plasminogênio, sendo considerado indicador de prognóstico para o câncer de mama (BYON, 2009). Não existe um mecanismo único para explicar porque a elevação do PAI-1 resulta em diminuição da sobrevida dos pacientes com câncer de mama, mas há uma série de estudos que sugerem papéis alternativos para PAI-1 fora do papel tradicional do inibidor de protease (PRINS, 2002; TRAYHURN; WOOD, 2007).

Estudo indica que, já que o PAI-1 contribui diretamente para a ocorrência de trombose arterial, anormalidades da fibrinólise também estariam associadas a esta complicação (HAMSTEN, 1987). Sendo assim, esta adipocina pode tornar-se um parâmetro biológico a ser considerado na avaliação prognóstica, no acompanhamento e no tratamento de doenças cardiovasculares.

2.2 Estudo das moléculas de adesão

As moléculas de adesão celular (CAM) são glicoproteínas expressas na superfície celular, onde mediam o contato entre duas células (ambas homotípicas e interações heterotípicas) ou entre células e a matriz extracelular. O processo de adesão é essencial e ocorre em vários eventos biológicos como: morfogênese; crescimento; organização e estabilidade teciduais; inflamação; resposta do hospedeiro às infecções e injúrias; cicatrização; e resposta imunocelular (BLANKENBERG, 2001; BAAR, 2009).

Essas proteínas funcionam ainda como moléculas sinalizadoras e têm participação essencial na regulação da inflamação e na resposta imune. São responsáveis pelas adesões intercelulares, pelas adesões celulares ao epitélio e ao endotélio, e pelo recrutamento e migração seletiva de células inflamatórias dos vasos sanguíneos até o local da inflamação. As citocinas e outros mediadores inflamatórios influenciam na quantidade e na função das CAM. O tipo de CAM depende do mediador e do tipo de célula envolvida. Estas glicoproteínas fazem parte do recrutamento das células inflamatórias, influenciando no desenvolvimento do ateroma da parede vascular. Isto ocorre devido ao fato que, normalmente, os leucócitos circulam no sangue como células de forma livre e não aderentes; no entanto, após receberem estímulos apropriados, apresentam um fenômeno de rolamento na parede vascular, aderindo-se firmemente à superfície endotelial (BLANKENBERG, 2001). As CAM promovem ainda a agregação leucocitária e a conseqüentemente oclusão, isquemia e necrose vascular localizada. Podem ser também responsabilizadas pela agressão direta ao endotélio, com edema, hemorragia e trombose dos microcapilares (FRENETTE, 1996).

Na ausência de inflamação, raramente os leucócitos interagem com o endotélio vascular. O recrutamento de leucócitos para o local da inflamação envolve uma sequência de eventos que são bem coordenados e dinâmicos, nos quais várias CAM e citocinas quimiotáticas (quimocinas, anafilatoxinas, mediadores lipídicos) participam ativamente. A adesão dos leucócitos circulantes ao endotélio vascular é fundamental para uma efetiva defesa contra infecção e lesão. Os leucócitos devem aderir ao endotélio, penetrar na parede do vaso, transpô-la e migrar para o sítio da inflamação (BLANKENBERG, 2001).

As moléculas de adesão estão divididas em quatro superfamílias, dependendo de características moleculares comuns: as do tipo integrinas; do tipo selectinas; do tipo imunoglobulinas; e as do tipo caderinas (KUMAR, 2004; BAHIA, 2006; BAAR, 2009). Todas participam dos processos vitais citados a cima

A superfamília das imunoglobulinas (IgSF) consiste em proteínas da superfície celular que contêm um ou mais domínios IG ou semelhantes à Ig (unidades de homologia Ig). Cerca de 40% dos 150 ou mais polipeptídios que têm sido caracterizados na superfície dos leucócitos pertencem a esta superfamília. Estão incluídos nesta superfamília de Ig: anticorpos; receptores de células T; proteínas MHC; correceptores CD4+, CD8+ e CD28; receptores FC nos linfócitos; e várias moléculas de adesão celular. Os membros desta família incluem uma variedade de moléculas de adesão celular neuronais (tais como a NCAM e a NgCAM) e moléculas expressas no endotélio vascular, importantes na adesão leucócito-endotelial (como a VCAM-1, a PECAM-1, as ICAM-1,-2,-3, e a MAdCAM-1) (DELISSER, 1997).

Encontram-se na literatura estudos que mostram correlações significativas entre os níveis séricos de CAM e os fatores de risco cardiovascular em adultos aparentemente saudáveis (DEMERATH, 2001; ROHDE, 1999). Em indivíduos sem manifestações clínicas de patologia cardiovascular, a ICAM-1 solúvel (sICAM-1) parece ser, entre as CAM, o melhor marcador de lesão endotelial e o que melhor se correlaciona com os vários fatores de risco cardiovascular (DEMERATH, 2001).

Os fatores de risco para a aterosclerose (como hipertensão, Diabetes Mellitus tipo 2, obesidade e dislipidemia) afetam a função endotelial e estimulam a expressão de moléculas de adesão, principalmente a ICAM-1 e VCAM-1, que apresentam um papel importante no desenvolvimento das placas de aterosclerose precoce, bem como no processo trombótico, refletindo em eventos inflamatórios (BOULBOU, 2005; MALIK, 2001; CYBULSKY-GIMBRONE, 1991).

Estudos recentes têm demonstrado que o aumento das concentrações séricas de moléculas de adesão está associado a uma série de condições patológicas como obesidade, alguns tipos de câncer, hipertensão arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares (BOULBOU, 2005; BAHIA, 2006; RUBIO-GUERRA, 2010).

Estas moléculas de adesão serão descritas detalhadamente a seguir.

2.2.1 Molécula 1 de Adesão Intercelular (ICAM-1)

A ICAM-1 é um polipeptídeo simples transmembrana tipo I dos domínios tipo 5-Ig-C2, também conhecida como CD54. É ativada por citocinas que se ligam a integrinas de leucócitos do tipo $\beta 2$ e ao antígeno de macrófago 1 (MAC1). Tem peso molecular de 80-114 kDa em função de seu nível de glicosilação. Esta molécula de adesão pertence a uma super família que contam mais quatro membros (ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4, ICAM-5), que são receptores glicoprotéicos de membrana que contêm um número variável de domínios extracelulares do tipo imunoglobulina e que participam dos mecanismos de adesão (VAN DE STOLPE, 1996).

A ICAM-1 é produzida pela célula endotelial (encontradas no epitélio), nos fibroblastos e em células endoteliais. Esta molécula media a interação de células com a matriz extracelular, atuando no favorecimento da migração e na adesão monocitária. Desta forma, desempenha um papel importante no recrutamento e na retenção de células pró-inflamatórias. Sua produção é induzida por citocinas na disfunção do endotélio, estando envolvida no processo inicial da inflamação. Sua expressão também pode ocorrer por estresse hemodinâmico (KLIMIUK, 2002). Embora sejam moléculas estruturais, podem ser mensuradas *in vivo* por meio de sua forma solúvel (sICAM) (LIBBY, 2002).

A ação pró-inflamatória das ICAM-1, ao permitir migração e adesão monocitária ao endotélio, determina sua reconhecida função na patogênese de variadas doenças vasculares, destacando a aterosclerose. Estudo mostrou (WU, 2009) que indivíduos hipercolesterolêmicos apresentam maior expressão de CD54 e, conseqüentemente, maior risco à lesão endotelial.

Também foi demonstrado (ROHDE, 1998; IYAMA, 1999) que sICAM-1 está correlacionada com a severidade da aterosclerose, sendo que a sua inibição pode retardar a aterogênese, além de que a ICAM-1 pode servir como um preditor de eventos vasculares (RIDKER, 1999).

Pesquisa propõe que, além de atuar como uma molécula de adesão de leucócitos, a ICAM-1 contribui diretamente para a resposta inflamatória dentro da parede dos vasos sanguíneos, aumentando a ativação de células endoteliais e a formação da placa aterosclerótica (LAWSON, 2009).

As ICAM-1 são úteis na avaliação da capacidade antiinflamatória endotelial de alguns medicamentos como as estatinas. A inibição da inflamação relaciona-se à redução do

dano e da disfunção endotelial, além de manter relação direta com a melhoria da função ventricular e a tolerância ao exercício em pacientes com cardiopatia dilatada (LIU, 2009).

Estudo realizado em 2000, com risco relativo no intervalo de confiança de 95%, observou mulheres pós-menopausadas e aparentemente saudáveis, durante um período médio de três anos, para avaliar o risco de eventos cardiovasculares associados aos níveis da linha de base de marcadores da inflamação. Os resultados desse estudo apontaram o PCR como o melhor preditor de doenças cardiovasculares no grupo populacional observado, com risco relativo duas vezes maior que o risco associado à ICAM-1 e IL-6. Este estudo ainda concluiu que, se comparada à predição em modelos baseados nos níveis lipídicos isolados, a predição das doenças cardiovasculares era mais significativa quando a pesquisa dos marcadores de inflamação era incorporada à pesquisa da lipidemia (RIDKER, 2000).

Casella e Cols (2003), não conseguiram demonstrar que marcadores inflamatórios como moléculas de adesão celular (VCAM e ICAM), citocinas (TNF, CD 40) e proteínas de fase aguda (fibrinogênio, soro amiloide A), com exceção da PCR (Proteína C-Reativa) de alta sensibilidade e da IL-6, pois acrescentam valor preditivo maior ou igual que os fatores riscos de Framingham para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Tal fato pode ser justificado por não existirem ainda exames laboratoriais de fácil aplicabilidade e custo baixo que determinem níveis apropriados de exatidão para o uso clínico. Entretanto, muitos desses biomarcadores são importantes na fisiopatologia da aterosclerose e servem como ferramentas fundamentais de pesquisa.

As ICAM-1 despontam como importante arma no controle terapêutico de doenças que envolvem lesão endotelial. A redução de seus valores séricos associa-se à boa resposta ao medicamento utilizado. Porém, seus valores aumentados podem estar associados a outras doenças inflamatórias e proliferativas, o que parece limitar seu valor investigativo (GOMES, 2009).

2.2.2 Molécula 1 de Adesão de Células Vasculares (VCAM-1)

VCAM-1 é uma glicoproteína transmembrana KD-90 expressa pelas células endoteliais ativadas, células musculares lisas da parede vascular e algumas células

dendríticas. Também expressa transitoriamente em células do endotélio vascular em resposta ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e outras citocinas (OSBORN, 1989). Consiste de sete domínios Ig, cujos domínios 1-3 e 4-6 são homólogos. Tem a sua expressão basal muito baixa nas células endoteliais; porém, pode ser aumentada sob a ação de citocinas como a IL-4. Sua fixação maior ocorre por meio do ligante VLA-4 (Very Late Antigen-4 ou $\alpha 4\beta 1$) nos domínios 1 e 4. É uma proteína intrínseca de membrana, expressa por monócitos, linfócitos e eosinófilos. A região promotora do gene da VCAM-1 contém conjunto funcional NF- κ B (Fator nuclear kappa-B). A expressão sustentada de VCAM-1 dura mais de 24 horas. (LEY, 2001).

A expressão endotelial de VCAM-1 desempenha um papel importante na adesão de leucócitos para endotélio na inflamação, podendo atuar no desenvolvimento de aterosclerose e artrite reumatóide (LIBBY, 2002).

Além disso, as células que expressam VCAM-1 ligam as células de melanoma, sugerindo que a VCAM-1 pode funcionar como molécula de adesão para facilitar a metástase (OSBORN, 1989). Um estudo com o objetivo de analisar a relação entre os níveis circulantes de VCAM-1 e E-selectina solúveis e a presença de células cancerosas circulantes em doentes com câncer de mama concluiu que o aumento dos níveis plasmáticos destes marcadores está associado com a presença de células cancerosas circulantes e com estágio avançado de câncer de mama (SILVA, 2006).

2.3 Obesidade

A obesidade pode ser compreendida como um agravo de caráter multifatorial envolvendo desde as questões biológicas até as históricas, ecológicas, econômicas, sociais, culturais e políticas (IACOBELLIS, 2005), sendo reconhecida como doença desde 1985 (GREENWAY, 2000).

O determinante mais imediato do acúmulo excessivo de gordura e, por consequência, da obesidade, é o balanço energético positivo. O balanço energético pode ser definido como a diferença entre a quantidade de energia consumida e a quantidade de energia gasta na realização das funções vitais e de atividades em geral. O balanço energético positivo acontece quando a quantidade de energia consumida é maior do que a quantidade gasta. Os fatores que levam um indivíduo ao balanço energético positivo variam de pessoa para pessoa. Embora existam evidências sugerindo a influência genética no desenvolvimento da obesidade, esses mecanismos ainda não estão plenamente esclarecidos. Acredita-se que fatores genéticos possam estar relacionados à eficiência no aproveitamento, armazenamento e mobilização dos nutrientes ingeridos; ao gasto energético, em especial à taxa metabólica basal (TMB); ao controle do apetite; e ao comportamento alimentar (SICHIERI, 2003).

Esta patologia apresenta uma etiologia multifatorial, pois pode ser classificada de duas maneiras (DÂMASO, 2003):

- Exógena: influenciada por fatores externos de origens comportamental, dietética e/ou ambiental, que representam em torno de 95% ou mais dos casos (alimentação, estresse e inatividade física).

- Endógena: relacionada a componentes genéticos, neuropsicológicos, endócrinos e metabólicos, que representam aproximadamente 5% dos casos (genéticos, endócrinos, psicogênicos, medicamentoso, neurológicos e metabólicos).

De acordo com a *World Health Organization* (WHO, 2003) obesidade integra o conjunto das Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) cujo bloco inclui a diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, infarto do miocárdio e alguns tipos de cânceres. Esse bloco de doenças constitui um dos principais problemas de saúde no mundo, sendo alvo de revisão no prosseguimento deste estudo sobre os indicadores

antropométricos mais utilizados na obesidade, o tipo de obesidade que oferece mais risco à saúde, a epidemiologia, e os fatores preditivos para ganho de peso.

2.3.1 Indicadores antropométricos

A obesidade, enquanto doença resultante do acúmulo do excesso de gordura corpórea, tem sido tradicionalmente diagnosticada pelo indicador antropométrico IMC, que é traduzido pela razão do peso pela altura ao quadrado (WHO, 2003). Em estudos de população, esse indicador antropométrico, é sem dúvida, o método de avaliação da adiposidade corporal mais amplamente utilizado na avaliação do estado nutricional dos indivíduos. O IMC constitui medida útil para avaliar o excesso de gordura corporal por apresentar boa correlação com a gordura corporal e com as alterações metabólicas associadas à obesidade geral. Independentemente de sexo e idade, adultos com IMC entre 25,0 - 29,9 kg/m² devem ser classificados como sobrepeso e IMC igual ou superior a 30 kg/m² como obesos, sendo excesso de peso considerado a somatória de ambos (WHO, 2003). Esta categorização está disposta no Anexo 1 do presente estudo. Contudo, o IMC não descreve a ampla variação que ocorre na composição corporal de indivíduos, desconsiderando a idade e a relação entre IMC e indicadores de composição corporal, como por exemplo, a gordura corporal.

A circunferência da cintura é o método mais comumente usado na literatura para avaliar a adiposidade visceral. Os valores da circunferência da cintura de 88 cm para mulheres e 102 cm para homens, associados à presença de risco cardiovascular muito elevado, integram os critérios do *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATPIII). Da mesma forma, as razões entre as medidas da circunferência da cintura e do quadril (RCQ) maior que 0,95 para homens e maior que 0,85 para mulheres, que caracterizam a distribuição central de gordura, têm sido utilizadas para identificar indivíduos com maior risco cardiovascular.

Por outro lado, estudos que utilizam tomografia computadorizada e ressonância magnética têm destacado o papel do tecido adiposo na etiologia de complicações metabólicas. No entanto, na indisponibilidade destes métodos mais avançados para avaliação nutricional, a medida de circunferência da cintura e a sua razão em relação à circunferência do quadril têm sido utilizadas como indicadores da obesidade central (JANSSEN, 2002).

2.3.2 Obesidade geral e central

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), o excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região abdominal é uma obesidade do tipo central, visceral ou androgênica.

A obesidade visceral reduz a captação da glicose mediada pela insulina e está diretamente relacionada à resistência insulínica. O mecanismo está relacionado com as adipocinas produzidas pelo tecido adiposo, que modulam a relação entre o metabolismo e a função vascular, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-6, que contribuem para a resistência à insulina e a disfunção vascular. O sistema renina-angiotensina também é ativado no tecido adiposo, levando à hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina, fibrinólise e aceleração da progressão da aterosclerose (SUGERMAN, 2005). Os ácidos graxos livres liberados da gordura visceral e os lipídios intermediários atuam no aumento do estresse oxidativo.

A obesidade visceral está associada a uma maior mortalidade que a obesidade periférica. Tal associação decorre do fato de o tecido adiposo visceral ser metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo, o que ocasiona uma maior produção de glicose e, conseqüentemente, aumenta nos indivíduos o risco de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 e hiperinsulinismo. Também conduz a uma série de alterações metabólicas que incluem: hipertrigliceridemia; valores normais ou marginalmente anormais de LDL-colesterol; e diminuição nas concentrações de HDL-colesterol (DESPRÉS, 1995).

Segundo estudo (ZIMMET, 2008), a obesidade visceral representa uma substancial elevação de risco para Diabetes Mellitus tipo 2 (duas vezes), bem como para doença cardiovascular (duas a três vezes). Está ainda associada à dislipidemia, fibrinólise, aceleração da progressão da aterosclerose e fatores psicossociais.

A síndrome metabólica (SM), também chamada de síndrome X ou síndrome de resistência à insulina, é caracterizada pela associação variável de fatores de risco cardiovasculares, como a obesidade visceral, central ou androgênica, a resistência a insulina, a dislipidemia aterogênica e a HAS (WHO, 1995). Permite identificar pacientes com alto risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) e Diabetes Mellitus tipo 2. Mesmo entre os indivíduos com peso corpóreo dentro da faixa da normalidade, a obesidade central pode elevar o risco de HAS, Diabetes Mellitus tipo 2, aterosclerose, elevação de citocinas inflamatórias (interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa) e de hormônios do

tecido adiposo (lipase, estrogênio, adiponectina e insulina) e, entre as mulheres, o de câncer de mama (ZIMMET, 2008).

Até o momento, observam-se dificuldades na adoção de critérios diagnósticos uniformes para definição da SM. De fato, três entidades: Organização Mundial de Saúde (OMS), *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) e *International Diabetes Federation* (IDF) buscaram desenvolver critérios diagnósticos para SM.

Na tabela a seguir nota-se que: para o critério da OMS, faz-se necessária a resistência à insulina associada a mais dois outros fatores; o NCEP-ATPIII preconiza a presença de três componentes, sem priorizar nenhum deles em especial; já para o IDF, torna-se obrigatória a medida da circunferência abdominal alterada, além de mais dois outros fatores (STEEMBURGO, 2007).

	OMS, 1998	NCEP-ATP III, 2001	IDF, 2006
Diagnóstico de SM firmado por	Resistência à insulina e presença de mais 2 componentes	3 dos 5 componentes	Circunferência abdominal alterada e mais 2 componentes
Componentes			
Resistência à insulina	TDG, GJA, DM tipo 2 ou sensibilidade à insulina diminuída	–	–
Composição corporal	Razão cintura-quadril: Homens > 0,90 cm Mulheres > 0,85 cm e/ou IMC > 30 kg/m ²	Circunferência abdominal: Homens ≥ 102 cm Mulheres ≥ 88 cm	Circunferência abdominal: Homens ≥ 94 cm Mulheres ≥ 80 cm
Lípídeos séricos (mg/dL)	Triglicerídeos ≥ 150 e/ou Homens HDL < 35 Mulheres HDL < 39	Triglicerídeos ≥ 150 e/ou Homens HDL < 40 Mulheres HDL < 50	Triglicerídeos ≥ 150 e/ou Homens HDL < 40 Mulheres HDL < 50 ou uso de hipolipemiantes
Pressão Arterial (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85 ou uso de anti-hipertensivos	≥ 130/85 ou uso de anti-hipertensivos
Glicose sérica (mg/dL)	TDG, GJA ou DM tipo 2	> 110 (incluindo DM)	> 100 (incluindo DM)
Outros	Microalbuminúrica Excreção urinária de albumina ≥ 20 µg/min	–	–
OMS: Organização Mundial da Saúde; NCEP ATP III: <i>National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III</i> ; IDF: <i>International Diabetes Federation</i> ; TDG: Tolerância diminuída à glicose; GJA: Glicemia de jejum alterada; DM: <i>Diabetes mellitus</i> .			

Tabela 2 - Definições da síndrome metabólica de acordo com diferentes entidades (RMMG, 2010)

Tendo em vista que o NCEP-ATPIII não utiliza a resistência à insulina como critério diagnóstico, esse modelo tem sido considerado de maior aplicabilidade clínica do que o da OMS. Por isso, a 1ª Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM (I DBSM) recomenda o uso do NCEP- ATPIII (STEEMBURGO, 2007).

2.3.3 Dados epidemiológicos mundiais e nacionais da obesidade

A ocorrência da obesidade e do sobrepeso é crescente no mundo inteiro (ADAMS, 2006), inclusive no Brasil, podendo ser exposta conforme os dados apresentados a seguir.

2.3.3.1 Dados mundiais

Inicialmente, Monteiro e colaboradores (2000) demonstraram que, conforme aumenta a renda familiar, decresce a desnutrição e aumenta a obesidade, sendo observada a inversão da razão desnutrição/obesidade entre as famílias mais ricas, onde a frequência de crianças obesas triplicou. Entretanto, em uma revisão mais recente realizada por Monteiro (2004), em estudo que engloba diversas partes do mundo, os resultados obtidos demonstraram mudança neste padrão. A obesidade em países em desenvolvimento não é mais uma característica exclusiva de indivíduos com nível socioeconômico mais elevado, sendo prevalente também em indivíduos pertencentes às classes sociais menos abastadas.

A obesidade tem sido considerada como o principal desfecho da transição nutricional com grandes implicações na morbimortalidade da população, sendo reconhecida como um evento epidemiológico de grande relevância (BATISTA FILHO, 2007).

Segundo a WHO (2003), os dados do início do século XX já demonstravam que a obesidade estava relacionada com o aumento da taxa de mortalidade da população relacionada ao surgimento da epidemia de doenças crônicas não transmissíveis. Dentre estas doenças pode-se destacar as doenças cardiovasculares, os cânceres e o Diabetes Mellitus, os quais contribuem com a maior parte dos desfechos desfavoráveis em saúde, como as mortes e as incapacidades decorrentes de infartos do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, complicações oculares, renais e vasculares periféricas, resultando, em muitos casos, em cegueira, insuficiência renal crônica e amputações.

A epidemia de obesidade tem aumentado mundialmente. A WHO (2003) estima que mais de 400 milhões de adultos possuam IMC igual ou superior a 30 kg/m² e, portanto, sejam

obesos. De acordo com Wang e Beydoun (2008), até 2015 estima-se que 75% de adultos americanos estarão com sobrepeso ou obesidade.

Conforme pesquisa recentemente publicada no *New England Journal of Medicine*, a obesidade pode reduzir a expectativa de vida em até quatro anos entre os adultos e, mesmo para quem não fume e tenha boa saúde, o risco de morte pode subir 31% a cada cinco pontos de aumento no Índice de Massa Corporal (IMC). Estes são os principais resultados de um estudo que avaliou dados de 1,46 milhões de adultos brancos, entre 19 e 84 anos (média de 58), em vinte e dois Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos. Este mesmo estudo concluiu que, quando comparadas às pessoas com peso normal, aquelas que apresentam sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9) têm 13% mais risco de morte por diversas causas. Para os obesos, os riscos aumentam mais: 44% se o IMC estiver entre 30 e 34,9; chega a 88% para os que possuem IMC de 35 a 39,9; e alcança 251% se o IMC estiver entre 40 e 49,9. Segundo os autores da pesquisa, “para os brancos não hispânicos, tanto o sobrepeso quanto a obesidade estão associados com aumento da mortalidade por todas as causas”. Eles afirmam que os resultados do trabalho revelaram que “houve mais de cinco vezes mais mortes entre os participantes nas maiores categorias de obesidade do que em estudos anteriores, porque a obesidade severa tem se tornado mais comum” (BERRINGTON, 2010).

2.3.3.2 Dados nacionais

A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada pelo IBGE em parceria com o Ministério da Saúde nos anos de 2008 e 2009, revelou que 49% da população adulta (acima dos 20 anos) está acima do peso, enquanto 14,8% dessa amostragem já se encontra obesa. Os dados obtidos sugerem que a progressão dos índices de excesso de peso e obesidade é mais preocupante nas mulheres, conforme descrito adiante.

A pesquisa indicou ainda que, se o aumento de pessoas com excesso de peso continuar no ritmo atual, em 10 anos 30% dos brasileiros estarão nessas condições. Confirmando-se esta projeção, em uma década alcançaremos o patamar dos Estados Unidos, onde o sobrepeso e a obesidade são problemas de saúde pública.

Segundo a pesquisa, o excesso de peso e a obesidade expressam o desequilíbrio entre ingestão e utilização de calorias pelo organismo humano. O estudo (POF) atribui o aumento nos índices de sobrepeso às mudanças nos padrões alimentares e de atividades físicas da população. Sendo assim, segundo o documento, é necessário que a população tenha mais

acesso a alimentos saudáveis, como frutas e hortaliças, e que sejam feitas "intervenções no espaço urbano visando à promoção da prática regular de atividade física".

A Região Sul do país concentra os maiores percentuais de adultos com excesso de peso: 56,8% dos homens e 51,6% das mulheres. Os números referentes à obesidade na Região Sul também são os maiores do país, atinge 15,9% dos homens e 19,6% das mulheres. Os dados nacionais indicam que o excesso de peso foi mais evidente nos homens com maior rendimento (61,8%) e variou pouco para as mulheres de acordo com as faixas de renda (45-49%). Comparando os dados de 1974 até os dias atuais, a POF identificou um aumento contínuo de excesso de peso e obesidade na população adulta. O excesso de peso nas mulheres aumentou de 28,7% para 48%. Já a obesidade cresceu mais de duas vezes entre as mulheres, elevando-se o índice de 8% para 16,9%. Isso ocorreu em todas as regiões brasileiras. No Sul, onde o excesso de peso era de 36,6% em 1974-75, passou para 47,3% em 1989, caiu para 44,8% em 2002-2003 e voltou a subir em 2008-09, atingindo alarmantes 51,6%. Entre as mulheres, o crescimento é mais acentuado entre os 20% de menor rendimento, passando de 14,6% para 45%. A obesidade passou de 2,4% para 15,1%. Entre os 20% de maior rendimento, o aumento foi de 10,8% para 16,9%, mas houve queda entre 1989 (15,4%) e 2002-2003 (13,5%) (ABESO, 2010). Estes indicadores são mais facilmente visualizados no gráfico a seguir:

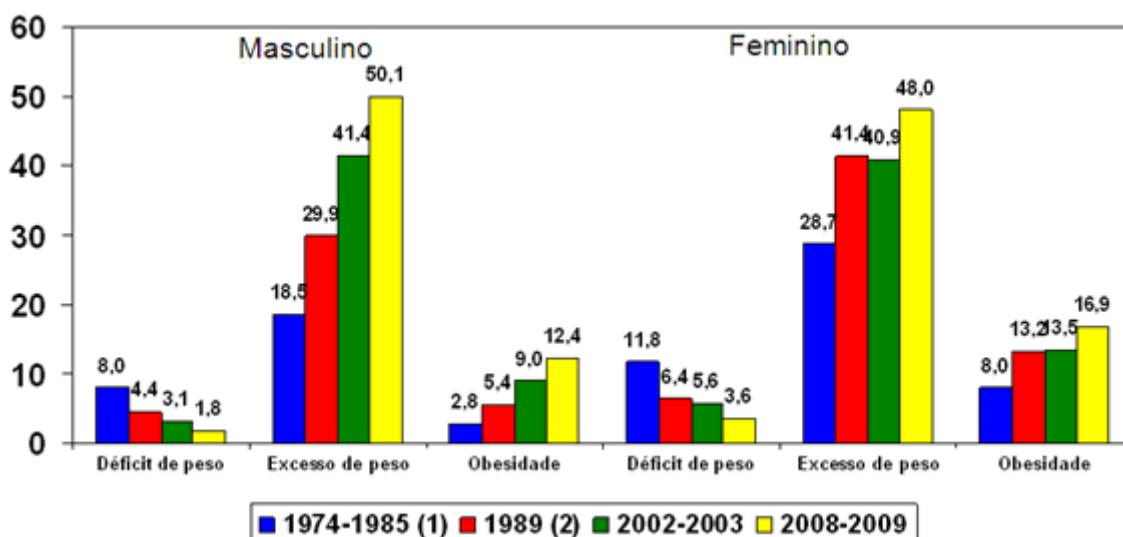


Gráfico 1 - Evolução de indicadores na população com mais de 20 anos de idade, por sexo, no Brasil – períodos 1974-75, 1989, 2002-2003 e 2008-2009 (Fonte: IBGE – POF, 2008-2009)

2.3.4 Fatores preditores do excesso de peso

Os fatores de risco da obesidade e do sobrepeso têm sido creditados às mudanças sociais, culturais, ambientais e comportamentais, expressos especialmente nas mudanças no padrão alimentar e estilo de vida da população, que se caracterizam pela redução da atividade física, prática do tabagismo, consumo excessivo de bebidas alcoólicas e pelo aumento da taxa de urbanização (WHO, 2003). Entre os determinantes biológicos, destacam-se a idade, em especial a faixa etária dos 30 aos 50 anos, e o sexo.

O envelhecimento também está ligado ao ganho de peso, por estar associado a fatores como declínio na taxa metabólica basal em consequência da perda de massa muscular, diminuição na prática de atividades físicas e aumento do consumo alimentar (GRUNDY, 1998).

Vale ressaltar que, embora a influência genética seja reconhecida como fator de risco para a obesidade, particularmente a obesidade abdominal, os fatores do meio ambiente e do estilo de vida são os mais expressivos fatores de risco para a ocorrência do sobrepeso e da obesidade em todo o mundo (WHO, 2003).

A seguir, discorreremos sobre alguns destes fatores preditores de excesso de peso.

2.3.4.1 Menopausa

O excesso de peso é particularmente mais prevalente entre o sexo feminino. Estima-se que aproximadamente 30% das mulheres ocidentais adultas, em especial nos anos que seguem a menopausa, são portadoras de obesidade (LINS, 2001).

Segundo o Comitê Científico da Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Sociedade Internacional de Menopausa, citados por Navarro (2003), a menopausa está associada à interrupção da menstruação, diagnosticada após doze meses da última menstruação, resultante da perda da função folicular ovárica que habitualmente ocorre entre 45 e 55 anos de idade. Desta forma, a menopausa representa o fim da função reprodutora natural, ocasionando um decréscimo importante da produção hormonal feminina.

Nos anos que antecedem a menopausa, as mulheres chegam a ganhar até 0,8 kg/ano, aumento este que, após a menopausa, pode corresponder a 20% da gordura corporal total (BINFA, 2001). Todavia, a maior predisposição de ganho ponderal após a menopausa parece não ser devida somente à deficiência estrogênica, mas principalmente a ingestão de alimentos superior às necessidades energéticas da mulher nessa faixa etária, pela redução do metabolismo basal e pela maior tendência ao sedentarismo decorrentes do próprio processo de envelhecimento (BJÖRNTORP, 1996).

O hipoestrogenismo estaria basicamente implicado na modificação da distribuição da gordura corporal, hipótese esta reforçada pela tendência de acúmulo de gordura abdominal (padrão andróide) entre as mulheres após a menopausa (BINFA, 2001; BJÖRNTORP, 1996). Durante a menacne, período entre a primeira e a última menstruação, o estrogênio estimula a atividade da lipase lipoprotéica, causando lipólise abdominal e acúmulo de gordura com padrão de distribuição ginecóide. Com a menopausa, a diminuição da lipólise abdominal permite maior acúmulo de gordura abdominal, que está reconhecidamente implicada em maior risco cardiovascular e câncer de endométrio e de mama, conforme a Sociedade Brasileira de Cardiologia. O acúmulo de gordura central favorece ainda o aumento da resistência insulínica, o que explica a maior incidência de Diabetes Mellitus tipo 2 após a menopausa (BJÖRNTORP, 1996).

Também no climatério, transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, há aumento de peso relacionado à redução do metabolismo basal, à redução da atividade física regular e ao aumento na ingestão de alimentos calóricos e a depressão. Porém, reduções de cerca de 5 a 10% de peso corporal já estão associados à redução de risco cardiovascular, especialmente por afetar favoravelmente os níveis de colesterol, pressão arterial e glicemia, entre outros.

A obesidade também tem sido associada ao aumento no risco de câncer de mama em mulheres na pós menopausa (WEITZEN, 2006). Sugere-se que, para cada 5 kg de peso adquirido desde o menor peso na vida adulta, o risco de desenvolver esta doença aumenta em 8.0%. (TRENTHAM, 2000). A alta ingestão calórica, especialmente de gorduras saturadas, relaciona-se a um aumento de risco para câncer de mama; no entanto, existem evidências de que modificações na dieta, limitando o consumo diário de gordura para menos de 15-20%, estejam associadas à diminuição do risco para a doença (WANG, 2008).

2.3.4.2 Consumo alimentar

A transição nutricional, segundo Popkin (2001), diz respeito a alterações nos padrões nutricionais, como consequência de modificações na estrutura da dieta dos indivíduos, associadas a mudanças econômicas, sociais, demográficas e relacionadas à saúde. Dietas com alta densidade energética, associadas a um estilo de vida sedentário, destacam-se como fatores determinantes responsáveis pelo aumento da prevalência da obesidade, identificado em diversas partes do mundo.

O consumo de uma dieta rica em gorduras, destacando-se as de origem animal, açúcar e alimentos refinados, reduzida em carboidratos complexos e fibras, denominada dieta ocidental, está positivamente associado à maior ocorrência de doenças cardiovasculares e obesidade. Porém, poucos estudos têm investigado relação entre a influência no consumo alimentar e o desenvolvimento da adiposidade abdominal (HALKJAER, 2006).

Confome pesquisa (NEWBY, 2004), uma dieta rica em fibras e com alimentos de baixo índice glicêmico pode resultar em menores níveis de adiposidade central. Já a elevada ingestão de gordura trans e de carboidratos simples tem sido associada ao ganho na medida da circunferência da cintura (HALKJAER, 2006).

Grande parte dos estudos tem analisado a associação entre risco de doenças crônicas e dieta, sendo esta avaliada pela ingestão de nutrientes ou de alimentos. Porém, as pessoas não os ingerem de forma isolada, mas em refeições compostas de uma variedade de alimentos, com complexas combinações de nutrientes que podem ser observadas somente quando padrões alimentares são considerados. Conceitualmente, padrões alimentares representam um retrato geral do consumo de alimentos e de nutrientes, caracterizados com base no hábito de ingestão usual. Dessa maneira, a análise de padrões poderia predizer melhor o risco de doenças do que a de nutrientes ou de alimentos isolados, visto que o efeito cumulativo de múltiplos nutrientes incluídos em um padrão alimentar seria mais bem detectado (HU, 2002).

A associação de padrões alimentares com excesso de peso tem sido objeto de interesse de vários estudos. Alguns deles apontam associação positiva de padrões alimentares com obesidade global e central (NEWBY, 2004; LIN, 2003; MASKARINEC, 2000; SICHIERI, 2003; WIRFÄLT, 2001). Em outros estudos, entretanto, essa relação não é clara (FUNG, 2001; QUATROMONI, 2002; TOGO, 2004).

Nas sociedades de hábitos ocidentais, o consumo calórico tem derivado predominantemente de alimentos processados, de alta densidade energética, com elevados

teores de lipídios e carboidratos. Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que nos últimos 100 anos o consumo de gorduras tenha aumentado em 67% e o de açúcar em 64%. Já o consumo de verduras e legumes diminuiu 26% e o de fibras 18%. Segundo Young (2002), esse aumento do consumo calórico deve-se principalmente ao crescimento progressivo das porções de alimentos ao longo das últimas décadas.

Estudos mostram que alguns comportamentos alimentares (como o hábito de continuar comendo após sentir-se saciado, o menor número de refeições diárias e o maior número de refeições realizadas fora de casa) estão associados ao aumento do peso corporal, sendo considerados fatores de risco para a ocorrência do sobrepeso e da obesidade (BREWER, 2003).

2.4 Caracterização do processo de inflamação

A inflamação caracteriza-se pelo conjunto de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas em resposta a estímulos agressivos ao organismo. Na resposta de fase aguda, que ocorre logo após a agressão, há aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, com recrutamento de leucócitos no foco da lesão e liberação de mediadores inflamatórios. A transição para a fase crônica é definida pelo desenvolvimento da resposta humoral específica e da resposta imune celular. Embora possa suceder a inflamação aguda, a inflamação crônica, com frequência, começa de maneira insidiosa, como resposta de baixo grau, latente e, muitas vezes, assintomática (KHOVIDHUNKIT, 2004; KUMAR, 2004).

Os mediadores inflamatórios agem de maneira local ou sistêmica, ativando outras células envolvidas com o processo inflamatório (células endoteliais, fibroblastos e células do sistema fagocítico mononuclear), tanto na resposta de fase aguda quanto na crônica ampliando, assim, a resposta inicial ao agente lesivo. Pode ser observada a ocorrência de febre, hipotensão, leucocitose, caquexia, além de alterações no metabolismo de lipídios e lipoproteínas (aumento dos níveis de triglicérides e da secreção de VLDL [lipoproteína de muito baixa densidade] e supressão da oxidação de ácidos graxos) (KHOVIDHUNKIT, 2004; KUMAR, 2004).

Conforme Lahoza e Mostazaa (2007), não existem critérios diagnósticos específicos, pois o estado de inflamação crônica subclínica provoca lesão tissular incipiente por meio da ativação ao longo prazo do sistema imune inato, podendo causar manifestação de doenças crônicas não transmissíveis, como: as cardiovasculares, Diabetes Mellitus, a obesidade, o câncer, entre outras. Segundo autores, o mecanismo pelo qual estes mediadores pró-inflamatórios levam à manifestação dessas doenças parece envolver a atenuação da atividade insulínica, mobilização de gorduras, disfunção endotelial e estresse oxidativo.

Na prática clínica e em estudos associados à patogênese do Diabetes Mellitus tipo 2, da HAS, da obesidade e da aterosclerose, têm sido utilizados vários marcadores inflamatórios. Dentre estes, destacam-se as CAM (E-selectina, P-selectina, ICAM-1 e

VCAM-1), as citocinas (TNF- α), as interleucinas (IL 1-beta, IL-6, IL-8 e IL -10), as proteínas de fase aguda (fibrinogênio, proteína amilóide sérica A e PCR ultra-sensível) e a contagem total de leucócitos (PEARSON, 2003).

Abaixo se encontra uma ilustração que resume a relação entre o processo inflamatório crônico e o desenvolvimento de doenças crônicas.

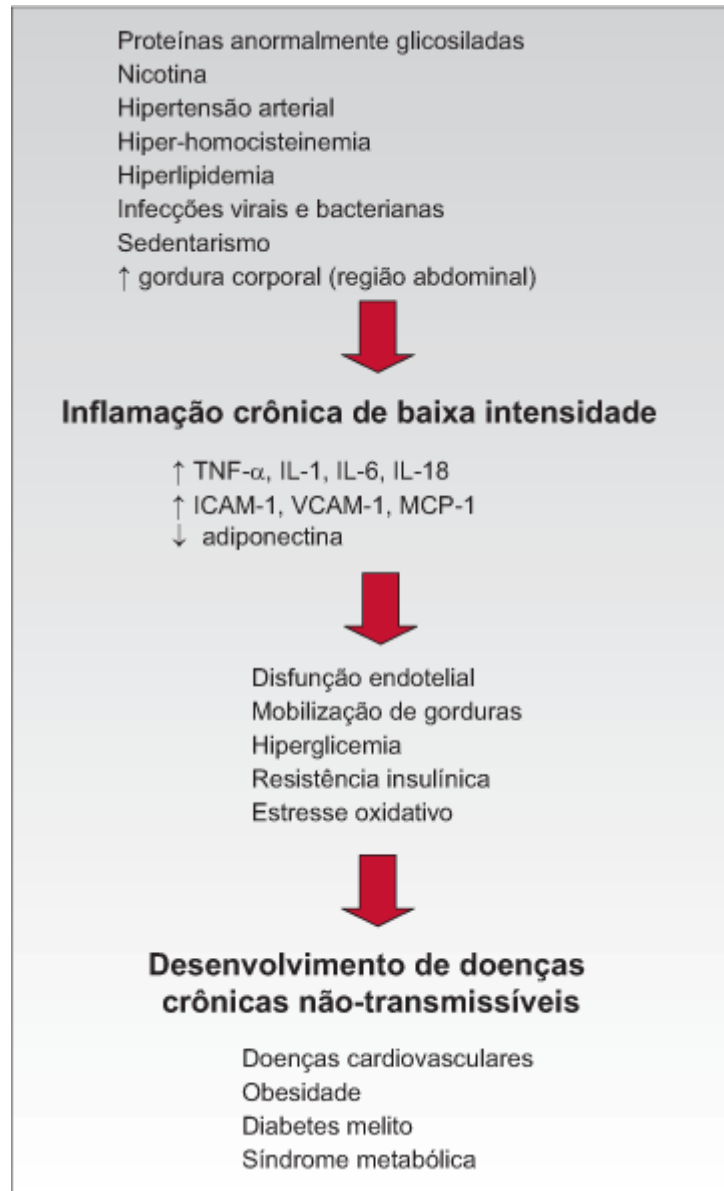


Figura 5 - Relação entre o processo inflamatório crônico e o desenvolvimento de doenças crônicas (GERALDO, 2008)

2.5 Associação entre a obesidade e o processo de inflamação

Segundo revisão feita por Trayhurn e Wood (2005), a obesidade é caracterizada como o estado de inflamação crônica de baixa intensidade. A inflamação responde de forma diretamente proporcional ao aumento da adiposidade corporal. Ou seja, a maior infiltração de macrófagos em proporção ao aumento do tamanho dos adipócitos, pode aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda, dentre elas a MCP-1 (proteína 1 quimiotática de monócitos), já que tanto os adipócitos hipertrofiados, quanto os macrófagos, são capazes de secretar tais citocinas e, assim, contribuir com as conseqüências fisiopatológicas da obesidade (BERG, 2005; YE, 2007; HAJER, 2008).

O acúmulo de gordura, principalmente a visceral, e a inflamação sistêmica, estão associadas a desordens metabólicas como: obesidade; diabetes mellitus tipo 2; hipertensão arterial; dislipidemias; aterosclerose; e outras doenças cardiovasculares (BAYS, 2008; FANTUZZI, 2007).

Existem evidências demonstrando que o estado inflamatório pode ocorrer devido à resistência à ação da insulina e outras desordens associadas à obesidade, como hiperlipidemia e síndrome metabólica (YUDKIN, 1999). Acredita-se que a inflamação seja uma consequência da obesidade; porém, Das (2001) sugeriu que a obesidade é de fato o resultado de uma doença inflamatória.

Nesse sentido, a questão central a ser respondida é: qual a origem dos marcadores inflamatórios na obesidade? Existem três possibilidades: a primeira é aquela que reflete a produção e liberação a partir de órgãos que não o adiposo, principalmente o fígado (e células imunes); a segunda explicação é que o TAB secreta fatores que estimulam a produção de marcadores inflamatórios pelo fígado e outros órgãos (YUDKIN, 1999); a terceira possibilidade é que os próprios adipócitos são uma fonte imediata de alguns, ou muitos, desses marcadores inflamatórios (o aumento do nível circulante desses marcadores inflamatórios refletiria uma produção aumentada da massa adiposa branca). Existe ainda a possibilidade de haver uma combinação dessas três situações (TRAYHURN, 2005).

Ye e colaboradores (2007) realizaram um estudo *in vitro* e com modelos animais com o objetivo de fornecer evidências experimentais de que na obesidade existe a hipóxia e que esta pode contribuir com a inflamação crônica de baixa intensidade e a hipoadiponectinemia. Para testar essa possibilidade, os autores utilizaram um grupo de genes relacionados à inflamação para avaliar a resposta inflamatória. No tecido adiposo de camundongos *ob/ob*, todos esses genes estiveram aumentados, sendo o aumento desses genes e a redução da expressão de adiponectina observados junto à hipóxia. Assim, a hipóxia foi associada à inflamação crônica e à inibição da adiponectina *in vivo* e *in vitro*. Foi demonstrado que a hipóxia é capaz de induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e o decréscimo de adiponectina no tecido adiposo de camundongos magros.

Trayhurn e Wood (2005) sugerem que os adipócitos hipertrofiados comprimiriam a vasculatura do tecido reduzindo a chegada de oxigênio. Como consequência da hipóxia, haveria um estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias a fim de aumentar a angiogênese e o fluxo sanguíneo.



Figura 6 - Mecanismo proposto para indução da inflamação a partir da hipóxia sofrida pela expansão do tecido adiposo na obesidade (TRAYHURN, 2004)

Sabe-se que há diferenciação na expressão e secreção dessas adipocinas de acordo com o compartimento do tecido adiposo, ou seja, a localização dos adipócitos influencia sua característica metabólica. Em geral, o tecido adiposo visceral é conhecido como mais metabolicamente ativo por liberar ácidos graxos livres (AGL) e adipocinas pró-inflamatórias diretamente na veia porta (BAYS, 2008; FANTUZZI, 2007). Percebe-se maior participação do tecido adiposo visceral na indução da inflamação e da obesidade, por liberar citocinas envolvidas no processo de regulação do metabolismo e ingestão alimentar, contribuindo para a expansão do tecido adiposo que, por sua vez, gera a hipóxia, responsável pelo estímulo de

citocinas pró-inflamatórias. Assim, acredita-se haver um ciclo vicioso entre obesidade e inflamação, induzidas por alteração no tecido adiposo, conforme retrata a figura abaixo.



Figura 7 - Ciclo vicioso entre inflamação e obesidade (DAS, 2001)

Desta forma, como o aumento de volume do tecido adiposo induz ao aumento da expressão dos marcadores inflamatórios, um processo reverso tem sido considerado como possível. De acordo com Berg (2005) e Hajar (2008), uma redução do peso corporal está diretamente relacionada à redução dos marcadores inflamatórios, independente da forma como o peso foi perdido.

Assim, o estilo de vida, como comer demais e inatividade física, induzem o acúmulo de gordura visceral, resultando em disfunção dos adipócitos, incluindo o aumento dos níveis de PAI-1, TNF α e a hiposecreção de adipocitocinas protetoras, como a adiponectina. Estes podem ser marcadores biológicos importantes nas doenças relacionadas com estilo de vida, incluindo diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão e aterosclerose, que inclui a chamada síndrome metabólica. A redução de gordura visceral pode ser, portanto, uma medida preventiva essencial para a síndrome metabólica, doença cardiovascular e câncer, principalmente os relacionados com a obesidade.

2.6 Considerações sobre o câncer de mama

O câncer de mama é considerado uma doença multifatorial, sendo que os fatores de risco relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade da primeira gestação a termo acima dos 30 anos, anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal) estão bem estabelecidos em relação ao seu desenvolvimento (Instituto Nacional do Câncer, 2010). Existem alguns possíveis fatores de risco em comum, observados em regiões com alta incidência, como o predomínio de indivíduos de origem caucasiana, menor número médio de filhos, gestações iniciadas em idades mais avançadas, melhor nível socioeconômico, maior uso de terapia de reposição hormonal, tabagismo, etilismo, sedentarismo, hábitos alimentares irregulares, sobrepeso e obesidade (WÜNSCH, 2002; PIVETTA, 2004; WARD, 2004)

2.6.1 Dados epidemiológicos

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres (PORTER, 2006; PALMER, 2007).

Também é o tumor mais frequente em incidência e mortalidade no sexo feminino, correspondendo a 22% de todos os casos de cânceres em mulheres, e 26% dos casos em países desenvolvidos, correspondendo a mais de duas vezes a ocorrência de câncer em mulheres do que em qualquer outro órgão (TAVASSOLI, 2003). Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61%, sendo que para países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 73%. Já nos países em desenvolvimento, a sobrevida média após cinco anos é de 57% dos indivíduos portadores.

Em países desenvolvidos, houve um aumento persistente na incidência de câncer de mama, acompanhado de redução da mortalidade, provavelmente devido à garantia de acesso à

saúde e à adoção de políticas de detecção precoce do tumor (CHU; 1996; TAVASSOLI, 2003).

Apesar de ser considerado um câncer de relativo bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados e pela falta de implementação de terapêutica adequada (INCA, 2010).

O número de novos casos de câncer de mama esperados para o Brasil em 2010 será de 49.240, com um risco estimado de 49 casos a cada 100 mil mulheres, conforme estimativas do INCA (2010), sendo que 12 mil delas não irão sobreviver. A cada ano, surgem cerca de 22% dos casos novos de câncer de mama em mulheres. A taxa de mortalidade no Brasil (24,4%) é quase dez pontos percentuais acima do que a registrada nos Estados Unidos da América (onde é de 15%). O Ministério da Saúde, em levantamento recente, mostrou que o câncer de mama influencia até na mortalidade de mulheres jovens. É a quinta maior causa de mortalidade na faixa-etária entre 10 e 49 anos.

Nas regiões Sul e Sudeste do Brasil encontram-se as maiores taxas de incidência e mortalidade, sendo que no Rio Grande do Sul se estima, para ano de 2010, 4.750 casos novos de câncer de mama, dentre os quais 1.040 somente na capital do estado. Estes dados são considerados alarmantes (INCA, 2010).

2.6.2 Fatores de correlação entre o câncer de mama e a obesidade

Sabe-se que na obesidade os depósitos de gordura corporal estão aumentados, apresentando alteração na expressão de adipocinas, proporcionalmente ao maior volume das células adiposas. A obesidade é considerada um fator de risco para neoplasia maligna da mama.

Pichard (2008) mostra que o excesso de peso influencia na alteração dos níveis de hormônios sexuais no organismo, pois a gordura pode converter o hormônio masculino andrógeno em hormônio feminino estrógeno, sendo que o alto nível deste último pode aumentar o risco para o câncer de mama pós-menopáusicos. Além do estrógeno, o aumento dos níveis séricos de insulina (hiperinsulinemia) e de fatores de crescimento (IGF, do inglês *insulin-like growth factor*) relacionar-se com proliferação celular, colaborando para o desenvolvimento de certos tipos de câncer de mama.

Sabemos que juntamente com a menopausa ocorre a interrupção da produção de estrogênio pelos ovários. Este hormônio continua sendo produzido periféricamente no tecido adiposo por meio da conversão dos androgênios pela enzima aromatase. Quanto maior for o volume de tecido adiposo, maior também será a atividade da aromatase. Encontra-se documentado o fato de que os níveis circulantes de estrogênio são mais elevados nas mulheres com IMC superior a 30, quanto comparado com as mulheres que possuem IMC abaixo de 25. Assim, tumores de mama com receptores hormonais positivos tendem a apresentar um crescimento mais rápido nas mulheres obesas (PALMER, 2007; CARMICHAEL, 2006; MAHONEY, 2008).

Uma análise de oito estudos sobre hábitos de vida e câncer de mama mostrou que, mulheres que ganham peso excessivo na vida adulta e chegam obesas à menopausa têm risco aumentado de desenvolvimento da doença em 1,5 a 2 vezes. Estes trabalhos apontam como fator de risco mais importante o ganho de peso rápido, em relação exclusivamente ao IMC (PORTER, 2006; MAHONEY, 2008).

O câncer de mama (CM) é um dos maiores problemas de saúde em países desenvolvidos e está atingindo proporções semelhantes nos países em desenvolvimento. Constitui a causa mais freqüente de morte entre todas as causas em mulheres abaixo de 50 anos, nas quais se pode encontrar a obesidade associada. Porém, é possível reduzir em 28% os casos de CM por meio de uma dieta equilibrada atrelada à prática regular de exercício físico e manutenção de distância das taxas de obesidade (INCA, 2010).

Sendo assim, a contribuição da dieta e do estado nutricional para o risco de câncer tem sido um foco importante de pesquisa, bem como a política de saúde pública. A dieta desempenha um papel importante na etiologia do câncer e sua prevenção.

2.6.3 Relação entre a dieta alimentar e o câncer de mama

Vários estudos realizados têm mostrado que o câncer é basicamente uma doença evitável e a incidência desta patologia pode ser substancialmente reduzida por meio da modificação dietética. Diferentes tipos de desenhos epidemiológicos, como estudos de correlação, estudos observacionais de coorte, estudos caso-controle e ensaios clínicos controlados em grupos selecionados têm sido empregados para obter provas suficientes das relações causais entre a modificação da dieta e a ocorrência de cânceres (MURTHY, 2009).

Segundo Morris e Zemel (1999), alimentos ricos em carboidratos (particularmente o açúcar refinado) e deficientes em proteínas podem induzir o excessivo consumo destes alimentos calóricos, levando conseqüentemente à obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. Isso ocorre, provavelmente, porque esses alimentos apresentam elevado índice glicêmico (IG). O IG é influenciado pela estrutura do amido, conteúdo de fibras, processamento dos alimentos e estrutura física de outros macronutrientes da refeição. O alto IG estimula a lipogênese, resultando no aumento do tamanho dos adipócitos, enquanto dietas com baixo IG inibem esta resposta. Portanto, o IG dos carboidratos dietéticos é importante, podendo induzir o risco de doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade (BRAND-MILLER, 2002).

A associação da ingestão de carboidratos na dieta com o risco de câncer de mama tem recebido uma atenção especial, baseada na hipótese de que uma ingestão elevada de carboidratos aumenta a resistência à insulina e sua concentração plasmática, condições que podem estar associadas ao risco aumentado de câncer de mama (KAAKS, 2001). A insulina aumenta a proliferação celular, e receptores de insulina são expressos em tecidos normais e malignos da mama; assim, a insulina pode desempenhar um papel importante na etiologia do câncer (GUPTA, 2002).

Estudos relatam que uma dieta baseada em grande ingestão de alimentos com alto IG e alta carga glicêmica (CG) aumenta o risco de diabetes mellitus tipo II em mulheres e pode estar associada a um risco aumentado de câncer de mama. Alguns estudos prospectivos têm demonstrado que o efeito dos carboidratos sobre o risco de câncer mamário pode ser modificado por fatores de risco que estão associados ao metabolismo do estrogênio e da resistência à insulina, como a menopausa, peso corporal e atividade física. Estes estudos sugerem uma associação positiva linear entre a ingestão de carboidratos na dieta e a carga glicêmica com o risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa ou em mulheres com menos de 50 anos (WEN, 2009).

Diferentes tipos de gordura como ácidos graxos saturados, insaturados, poliinsaturados e *trans*, têm sido relacionados ao CM. E o processo tumorigênico pode ser influenciado pela gordura da dieta, e que o ácido linoléico, altamente consumido em países ocidentais, tem sido considerado como um dos indutores da tumorigênese (JAKOVLJEVIC, 2002).

Os fatores dietéticos (fibras, índice glicêmico e carga glicêmica) podem afetar a adiponectina plasmática pela modulação de glicose no sangue, porque uma dieta rica em

alguns tipos de fibras pode reduzir as concentrações de glicose, enquanto que uma dieta com alto índice glicêmico e/ou carga glicêmica podem aumentar a glicose no sangue (BRAND-MILLER, 2003). A glicose sanguínea foi inversamente correlacionada com a expressão de adiponectina no tecido adiposo (YANG, 2003). Em contrapartida, uma dieta enriquecida com glicose reduz acentuadamente a expressão de adiponectina no tecido adiposo (NADERALI, 2003).

Conforme estudo de Jensen (2008), uma dieta com baixo índice glicêmico reduz a atividade plasmática em jejum do PAI-1 em mulheres com sobrepeso, conseqüentemente, pode ser útil para diminuir os efeitos adversos cardiovasculares da obesidade.

3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1 Justificativa

O mundo está vivenciando grande aumento da incidência de obesidade, de hipertensão arterial, do colesterol e do diabete mellitus. A presença desproporcional dessas patologias coincide com o aumento da casuística de morte súbita mundial por causas cardíacas e vasculares. A incidência de câncer de mama é crescente na população, sendo que a obesidade é um dos seus importantes fatores de risco. A partir da recente descoberta de uma ampla gama de proteínas secretadas pelo TAB, as adipocinas, emergiu um novo conceito sobre a visão biológica do TAB, que passou a ser visto como um órgão endócrino dinâmico, envolvido em uma variedade de processos metabólicos e de carcinogênese.

Estudos recentes têm demonstrado que a obesidade está associada à modificações nos níveis séricos das adipocinas secretadas pelo tecido adiposo, e moléculas de adesão celular e estas alterações estão relacionadas a diminuição da resistência à insulina e risco aumentado de câncer de mama. Como um dos fatores de risco modificáveis para o câncer de mama é a obesidade, é relevante e oportuno iniciar a análise da correlação destas adipocinas e moléculas de adesão com medidas de peso, dieta, glicemia e perfil lipídico em mulheres controle sem câncer de mama.

3.2 Objetivo Geral

Descrever os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) e sua relação com fatores antropométricos, nutricionais e bioquímicos em uma amostra de mulheres em rastreamento mamográfico e sem câncer de mama em Porto Alegre.

3.3 Objetivos Específicos

Descrever os níveis séricos das adipocinas (adiponectina e PAI-1) em mulheres em rastreamento mamográfico sem câncer de mama.

Descrever os níveis séricos das moléculas de adesão celular (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres em rastreamento mamográfico sem câncer de mama.

Avaliar a associação entre Índice de Massa Corporal (IMC) com os níveis de adipocinas séricas (PAI-1 e adiponectina) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres em rastreamento mamográfico sem câncer de mama.

Avaliar a associação entre relação cintura/quadril com os níveis de adipocinas séricas (PAI-1 e adiponectina) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres em rastreamento mamográfico sem câncer de mama.

Avaliar a frequência de consumo alimentar e associá-la aos níveis séricos de adipocinas séricas (PAI-1 e adiponectina) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres em rastreamento mamográfico sem câncer de mama.

Associar o perfil lipídico (HDL, LDL, colesterol total, triglicerídeos) e a glicemia de jejum com níveis séricos de adipocinas séricas (PAI-1 e adiponectina) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) em mulheres em rastreamento mamográfico sem câncer de mama.

4. REFERÊNCIAS

- ADAMS, K.F. et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. **N Engl J Med**, v. 355, p. 763-78, 2006.
- AHIMA, R.S.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab**, v. 11, p. 327-32, 2000.
- ALDHAHL, W.; LDHAHI, W.; HAMDY O. Adipokines, Inflammation and endothelium in Diabetes. **Curr Diab Rep**, v. 3 p. 293-8, 2003.
- ARITA, Y. et al. Paradoxical decrease of in adipocyte specific protein, in obesity. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 257, n.1, p. 79-83, 1999.
- ARNER, P. Differences in Lipolysis Between Human Subcutaneous and Omental Adipose Tissues. **Ann Med**, v. 27(7), p. 435-8, 1995.
- ABESO – Associação Brasileira para estudo de Obesidade e de Síndrome Metabólica. <<http://www.abeso.org.br>>. Acessado em 05 de Setembro de 2010.
- BAAR, J. et al. A vasculature-targeting regimen of preoperative docetaxel with or without bevacizumab for locally advanced breast cancer: impact on angiogenic biomarkers. **Clin Cancer Res**. v. 15(10), 2009.
- BAHIA, L. et al. O endotélio na síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 50(2) p. 291-303, 2006.
- BARB, D.; PAZAITOU-PANAYIOTOU, K.; MANTZOROS, C.S. Adiponectin: a link between obesity and cancer. **Expert Opin Investig Drugs**, v. 15, p. 917–31, 2006.
- BASTARD, J.P.; PIERONI, L.; HAINQUE, B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. **Diabetes Metab Res Rev**, v. 16, p. 192–201, 2000.
- BATISTA FILHO, M.; ASSIS, A.M.; KAC, G. Transição nutricional: conceito e características. In: KAC, G.; SICHIERI, R.; GIGANTE, D.P. Epidemiologia Nutricional. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 445-460, 2007.
- BAYS, H.E. et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte visceral adiposity. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 6. n. 3, p. 343-368, 2008.
- BERG, A.H.; COMBS, T.P.; SCHERER, P.E. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. **Trends Endocrinol Metab**, v. 13(2), p. 84-9, 2002.
- _____.SCHERER, P.E. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. **Circ. Res**, v. 96, p.:939-949, 2005.
- BERGMAN, R.; MITTELMAN, S. Central role of the adipocyte in insulin resistance. **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, v. 9, p. 205-21, 1998.
- BERRINGTON, G. A et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. **N Engl J Med**, v. 363(23), p. 2211-9, 2010.
- BINFA, L.; BLÜMEL, M. Obesidad, estrógenos y salud de la mujer. **Rev Chil Obstet Ginecol**, v. 66, n.4, p. 340-6, 2001.
- BJÖRNTORP, P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 20, n.4, p. 291-302, 1996.

- BLANKENBERG, G.S. *et al.* Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 104, p. 1336–42, 2001.
- BOULBOU, M.S.; KOUKOULIS, G.N.; MAKRI, E.D. Circulating adhesion molecules levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension. **Int J Cardiol**, v. 98, 39–44, 2005.
- BRAND-MILLER, J.C. *et al.* Glycemic index and obesity. **Am J Clin Nutr**, 76(suppl):281S-5S, 2002.
- BRUUN, J.M. *et al.* Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 285, p. E527–33, 2003.
- BYON, C.H. *et al.* Free fatty acids enhance breast cancer cell migration through plasminogen activator inhibitor-1 and SMAD4. **Lab Invest**, v.89, n.11, p.1221-8, 2009.
- CARMICHAEL, A.R. Obesity and prognosis of breast cancer. **Obes Rev**, v. 7, p. 333-40, 2006.
- CASELLA FILHO, A. *et al.* Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. **Rev Bras Cardiol Invas**, v. 11, n.3, p. 14-19, 2003.
- CASTAÑEDA, O.L. Adipocitoquinas. **Revista de Endocrinología y Nutrición**, 10(3) 147-150, 2002.
- CHANDRAN, M. *et al.* Adiponectin: more than just another fat cell hormone?. **Diabetes Care**, v. 26, n.8, p. 2442-50, 2003.
- CHEN, D.C. *et al.* Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. **Cancer Lett**, v. 8;237(1) p. 109-14, 2006.
- CHU, M.C. *et al.* A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. **Fertil Steril**, n.86,v.6,p.1669-75,2006.
- CYBULSKY, M.I.; GIMBRONE Jr., M.A. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. **Science**, v. 251, p. 788– 91, 1991.
- DÂMASO, A. **Obesidade**. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 590, p., 2003.
- DAS, U.N. Is Obesity an Inflammatory Condition? **Nutrition**, n.17, p.953–966, 2001.
- DELISSER, H.M.; BALDWIN, H.S.; ALBELDA, S.M. Platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1/CD31): a multifunctional vascular cell adhesion molecule. **Trends in Cardiovascular Med**, 7:203, 1997.
- DEMERATH, E. *et al.* The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. **Ann Hum Biol**, 28(6):664.-78, 2001.
- DESPRES, J.P. *et al.* The insulin-resistance syndrome: Contribution of visceral obesity and therapeutic implications. **Int J Obes**, 19(suppl): S76-S86, 1995.
- DIEZ, J.J.; IGLESIAS, P. The role of the novel adipocyte-derive hormone adiponectin in human disease. **Eur J Endocrinol**, v 148, p. 293-300, 2003.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 285:2486–2497, 2001.
- FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**, v 115, n. 5, p. 911-919, 2005.

_____. Mazzone, T. Adipose Tissue and Atherosclerosis: Exploring the Connection. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 27, p. 996-1003, 2007.

FESTA, A. et al. Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 19, p. 605–610, 1999.

FRENETTE, P.S.; WAGNER, D.D. Adhesion molecules- part II: blood vessels and blood cells. **N Engl J Med**, 335:43-5, 1996.

FRAYN, K.N. et al. Integrative Physiology of Human Adipose Tissue. **Int J Obes**, n. 27, p. 875-88, 2003.

FUNG, T.T.; et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. **Am J Clin Nutr**; 73:61-7, 2001.

GAVRILA, A. et al. Serum Adiponectin Levels are Inversely Associated with Overall and Central Fat Distribution but are not directly regulated by Acute Fasting or Leptin Administration in Humans: Cross-Sectional And Interventional Studies. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, p. 4823-31, 2003.

GERALDO, J.M.; ALFENAS, R.C.G. Role of diet on chronic inflammation prevention and control - current evidences. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, vol. 52, n. 6, 2008.

GRUNDY, M.S. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. **Am J Clin Nutr**, v. 67, p. 563S-572S, 1998

GUERRE-MILLO, M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. **Diabetes Metab**, 30(1):13-9, 2004.

GOMES, M.A.M.; MACEDO, N.C.F.; BISPO, I.G.A. Interleucina-6, moléculas de adesão intercelular-1 e microalbuminúria na avaliação da lesão endotelial. **Rev. SOCERJ**, v. 22, n.6, p 398-403, 2009.

GOMES, F. et al. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n.2, p.255-61, 2010.

GREENWAY, F.; SMITH, R. The future of obesity research. **Nutrition**; v. 16:p. 976-82, 2000.

GUIMARÃES, D.E.D.; SARDINHA, F.L.C.; MIZURINI, D.M. Adipocitocinas: Uma nova visão do tecido adiposo. **Rev Nutr**, Campinas, 20(5), p. 549-559, 2007.

GUPTA, K.; KRISHNASWAMY, G.; KARNAD, A.; PEIRIS, A.N. INSULIN: A NEW FACTOR IN CARCINOGENESIS. **Am J Med Sci U S A**, v. 323:140-5, 2002.

HAJER, G.R; VAN HAEFTEN, T.W; VISSEREN, F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. **Eur Heart J**, p. 1-13, 2008.

HAMSTEN, A. et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. **Lancet**, 2(8549):3–9, 1987.

HANCKE, K. et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. **Breast Cancer Res Treat**, v. 119(2), p. 367-70, 2010.

HEEB, M.J. et al. Immunological identity of heparin-dependent plasma and urinary protein C inhibitor and plasminogen activator inhibitor-3. **J Biol Chem**, v. 262, p. 15813–16, 1987.

IACOLELLIS, G. et al. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. **Obes Res**, v. 13, p. 1116-1122, 2005.

IYAMA, K.; HAJRA, L.; IYAMA, M. Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. **Circ Res**, v. 85, p. 199–207, 1998.

Instituto Nacional do Câncer (Inca). <<http://www.inca.gov.br>>. Acessado em 10 de Agosto de 2010.

JANSSEN, I. et al. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. **Am J Clin Nutr**, v. 75, p. 683–8, 2002.

JENSEN, L. et al. A low-glycemic-index diet reduces plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity, but not tissue inhibitor of proteinases-1 or plasminogen activator inhibitor-1 protein, in overweight women. **Am J Clin Nutr**, v. 87(1), p. 97-105, 2008.

JUNG, H.S. et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism**, 54(3):314-20, 2005.

KAAKS, R.; LUKANOVA, A. P Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. **Proc Nutr Soc**, v. 60, p. 91-106, 2001.

KAWANAMI, D.; MAEMURA, K.; TAKEDA, N. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytocine-endothelial cell interaction. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 314, p. 415-419, 2004.

KAZUMI, T. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. **Diabetes Car**, v. 25(6), p. 971-6, 2002.

KELESIDIS, I.; KELESIDIS, T.; MANTZOROS, C.S. Adiponectin and cancer: a systematic review. **Br J Cancer**, v. 94, p. 1221–5, 2006.

KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, p. 2548-56, 2004.

KLIMIUK, P.A. et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with variants of rheumatoid synovitis. **Ann Rheum Dis**, v. 61: 804-9, 2002.

KRISHNAMURTI, C. et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities in a reference population. **Am J Clin Pathol**, v. 89, p. 747–752, 1988.

KRUITHOF, E.K. et al. Purification and characterization of a plasminogen activator inhibitor from the histiocytic lymphoma cell line U-937. **J Biol Chem**, v. 61, p. 11207–11213, 1987.

KUMAR, R. et al. The dynamics of acute inflammation. **J Theo Biol**, v. 230, p. 145-55, 2004.

LAHOZA, C.; MOSTAZAA, J. M. Atherosclerosis as a systemic disease. **Rev Esp Cardiol**, v. 60, p. 184-95, 2007

LAU, D. et al. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 26: S111, 2002.

LAWSON, C.; WOLF, S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. **Pharmacol Rep**, v. 61(1), p. 22-32, 2009.

LEY, K.; HUO, Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. **J Clin Invest**, v. 107, p. 1209–10, 2001.

- LIBBY, P.; RIDKER, P.M.; MASERI, A. Inflammation and atherosclerosis. **Circulation**, v. 105, p. 1135-43, 2002.
- LIN, H.; BERMUDEZ, O.I.; TUCKER, K.L. Dietary patterns of Hispanic elders are associated with acculturation and obesity. **J Nutr**, v. 133, p. 3651-7, 2003.
- LINS, A.P.M.; SICHIERI, R. Influência da menopausa no índice de massa corporal. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 45, n.3, p. 265-70, 2001.
- LIU, M. et al. Atorvastatin improves endothelial function and cardiac performance in patients with dilated cardiomyopathy: the role of inflammation. **Cardiovasc Drugs Ther**, 2009.
- LUTSEY, P.L.; CUSHMAN, M.; STEFFEN, L.M. Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: The MESA study. **J Thromb Haemost**, v. 4, p. 2629–2635, 2006.
- LYON, C.J.; LAW, R.E.; HSUEH, W. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, v 144, p. 2195-200, 2003.
- MAHONEY, M.C.; BEVERS, T.; LINOS, E. Opportunities and strategies for breast cancer prevention though risk reduction. **CA Cancer J Clin**, v. 3, p. 342-55, 2008.
- MALIK, I.; DANESH, J.; WHINCUP, P. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and metaanalysis. **Lancet**, v. 358, p. 971–5, 2001.
- MARI, D.; COPPOLA, R.; PROVENZANO, R. Hemostasis factors and aging. **Exp Gerontol**, v. 43, p. 66–73, 2008.
- MASKARINEC, G; NOVOTNY, R; TASAKI, K. Dietary patterns are associated with body mass index in multiethnic women. **J Nutr**, v.130, p. 3068-72, 2000.
- MATSUZAWA, Y.; FUNAHASHI, T.; KIHARA, S. Adiponectin and Metabolic Syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 24, p. 29-33, 2004.
- MATSUZAWA, Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders. **Curr Pharm Des**, v. 16, n.17, p. 1896-901, 2010.
- MATTISON, R.; JESEN, M. The Adipocyte as an Endocrine Cell. **Curr Op Endocrinol Diab**, v. 10, p. 317-21, 2003.
- MIYOSHI, Y. et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. **Clin Cancer Res**, v. 15;9(15), p. 5699-704, 2003.
- MONTEIRO, C.A. et al. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: MONTEIRO, C.A., organizador. Velhos e novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e de suas doenças. São Paulo: Editora Hucitec, 2000.
- _____. Socioeconomic status and obesity in adult populations of developing countries: a review. **Bull World Health Organ**, v. 82, n. 12, p. 940-6, 2004.
- MORRIS, K.L.; ZEMEL, M.B. Glycemic index, cardiovascular disease and obesity. **Nutr Rev**, v. 57(9), p. 273-276, 1999.
- MURTHY, N.S. et al. Dietary factors and cancer chemoprevention: An overview of obesity-related malignancies. **J Postgrad Med**, v. 55, p. 45-54, 2009.
- MYIAZAKI, Y. et al. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89: p. 4312-4319, 2004.
- NADERALI, E.K. et al. A fat-enriched, glucose-enriched diet markedly attenuates adiponectin mRNA levels in rat epididymal adipose tissue. **Clin Sci**, 105:403–408, 2003.

- NAVARRO, A. Fisiologia del climatério. Cronologia. Fenomeonologia. Mecanismo. In: Roura, L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Primeira edição. Madrid, Editorial Medica Panamericana, S.A., p. 136-147, 2003.
- NEDERGAARD, J.; BENGTSSON, T.; CANNON, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, p. E444–E452, 2007.
- NEDVIDKOVA, J.; SMITKA, K.; KOPSKY, V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. **Physiol Res**, v. 54, n.2, p. 133-40, 2005.
- NEWBY, P.K. et al. Food patterns measured by factor analysis and anthropometric changes in adults. **Am J Clin Nutr**; 80:504-13, 2004.
- NISHIZAWA, H. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyt-derived protein. **Diabetes**, v. 51, p. 2734-41, 2002.
- OSBORN, L. et al. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. **Cell**, v. 59, p.:1203–11, 1989.
- OSEI, K. et al. Effects of rosiglitazone on plasma adiponectin, insulin sensitivity, and insulin secretion in high risk African Americans with impaired glucose tolerance test and type 2 diabetes. **Metabolism**, v. 53 (12), p. 1552-1557, 2004.
- OUCHI, N.; KIHARA, S.; FUNAHASHI, T. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. **Curr Opin Lipidol**, 14: 561-6, 2003.
- OUCHI, N. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. **Circulation**, v. 103, p. 1057-63, 2001.
- _____. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NFkappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. **Circulation**, v. 102; p. 1296-301, 2000.
- PEARSON, T.A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the american heart association. **Circulation**, v. 107, p. 499-511, 2003.
- PALMER, J.R. et al. A prospective study of body size and breast cancer in black women. **Cancer Epidemiol Biolmarkes Prev**, v.16, n. 9, p. 1795-32, 2007.
- PHILLIPS, S.A. et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy. **Diabetes**, v. 52, p. 667-74, 2003.
- PICHARD, C.; PLU-BUREAU, G.; NEVES, E. A Insulin Resistance, Obesity and Breast Cancer Risk. **Maturitas**, v. 60(1), p. 19-30, 2008.
- PIVETTA, M. Câncer, Esperanças Divididas. **Pesquisa FAPESP**, v. 99, p. 46-53, 2004.
- PORTER, G.A.; INGLÊS, K.M.; WOOD, L.A. Effect of obesity on presentation of Breast Cancer. **Ann Surg Oncol**, v. 13, n.3, p. 327-3, 2006.
- PRINS, J.B. Adipose tissue as an endocrine organ. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 16(4), p. 639-651, 2002.
- QUATROMONI, P.A. et al. Dietary patterns predict the development of overweight in women: The Framingham Nutrition Studies. **J Am Diet Assoc** , v. 102. p. 1239-46, 2002.

RAJALA, M.W.; SCHERER, P.E. Minireview: The Adipocyte-at the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. **Neuroendocrinol**, v. 144(9), p. 3765- 73, 2003.

REILLY, M.P. et al. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. **J Invest Med**, n. 55, p. 26-35, 2007

REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS: RMMG. v. 20(3), p. 335-340, 2010

RIDKER, P.M. et al. C-reactive

protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N Engl J Med**, v.342, p. 836-43, 2000.

RODRIGUES, S.P. et al. Physical activity and breast cancer risk in Mexican women. **Salud Publica Mex**, v. 50, p. 126-135, 2008.

ROHDE, L.E.; LEE, R.T.; RIVERO, J. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 18(1 1):1765-70, 1998.

_____. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 19(7):1595-9, 1999.

RUBIO-GUERRA, A.F. et al. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. **Clin Exp Hypertens**, n.32, v.5, p.308-10, 2010.

SCHERER, P.E. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **J Biol Chem**, v. 270, p. 26746-49, 1995.

SCHLEEF, R.R. et al. Cytokine activation of vascular endothelium. Effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. **J Biol Chem**, v. 263, p. 5797-5803, 1988.

SICHERI, R.; CASTRO, J.F.; MOURA, A.S. Factors associated with dietary patterns in the urban Brazilian population. **Cad Saude Publica**; 19 Suppl S47-53, 2003.

SILVA, H.C.et.al. Soluble VCAM-1 and E-selectin in breast cancer: relationship with staging and with the detection of circulating cancer cells. *Neoplasma*. v. 53 p.538-543, 2006.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. n. 88 (supl 1): 1-18, 2007.

STEEMBURGO, T. Et al. Fatores dietéticos e síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 51, n. 9, p. 1425-33, 2007.

SZMITKO, P.E. et al. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 292(4):H1655-63, 2007.

SUN, Y. et al. Adiponectin, an unlocking adipocytokine. **Cardiovasc Ther**, v. 27, p. 59-75, 2009.

SUGERMAN, H. The pathophysiology of severe obesity and the effects of surgically induced weight loss. **Surg Obes Relat Dis**, 1: 109-19, 1995.

TAVASSOLI, F.A.; DEVILEE, P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. **IARC Press: Lyon**, 2003.

TOGO, P. A longitudinal study of food intake patterns and obesity in adult Danish men and women. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 28, p. 583-93, 2004.

TONELLI, J. et al. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 53, p. 1621-9, 2004.

TWOROGER, S.S. et al. Hankinson SE. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92(4), p. 1510-6, 2007.

TRAYHURN, P.; WOOD, I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. **Biochem Soc Trans**, v. 33(Pt 5), p. 1078-1081, 2007.

_____. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v.92,p.347–355, 2004.

VAGUE, J.; ALESSI, M.C. PAI-1, Obesity, Insulin Resistance and Risk of Cardiovascular Events. **Thromb Haemost**, v. 78, p. 656-60, 1997.

VAN DE STOLPE, A.; VAN DER SAAG, P.T. Intercellular adhesión molecule-1. **J Mol Med**, v. 74, 13–33, 1996.

YAMAMOTO, Y. et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. **Clin Sci**, v. 103, n. 2, p. 137-42, 2002.

_____. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: Implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 99, p. 890–895, 2002.

_____. Obesity enhances the induction of plasminogen activator inhibitor-1 by restraint stress: A possible mechanism of stress-induced renal fibrin deposition in obese mice. **J Thromb Haemost**, v. 3, p. 1495–1502, 2005.

YANG, W.S. et al. Adiponectin mRNA levels in the abdominal adipose depots of nondiabetic women. **Int J Obes Relat Metab Disord**, 27:896–900, 2003.

_____. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 3815–3819, 2001.

YE, J. et al. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, p. E1118–E1128, 2007.

YOUNG, L.R; NESTLE, M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. **Am J Public Health**, v. 92, n. 2, p. 246-9, 2002

YU, J.G. et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. **Diabetes**, v. 5, p. 2968-74, 2002.

WANG, Y. et al. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin: potential role in the modulation of its insulin- sensitizing activity. **J Biol Chem**, v. 277, p. 19521-29, 2002.

WANG, J. et al. Dietary fat, cooking fat, and breast cancer risk in a multiethnic population. **Nutr Cancer**. 60(4): 492-504, 2008.

- WAJCHENBERG, B.L et al. Specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. **Horm Metab Res**, v 34, p. 616-21, 2002.
- WARD, E. et al. Cancer Disparities by Race/Ethnicity and Socioeconomic Status. **CA Cancer J Clin**, v. 54, p. 78-93, 2004.
- WEN, W.; et al. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk in Chinese women. **Am J Clin Nutr**, 89(1):283-9, 2009.
- WIRFÄLT, E.; et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmö Diet and Cancer cohort. **Am J Epidemiol**, v. 154, p. 1150-9, 2001.
- World Health Organization/Food and Agriculture Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: World Health Organization; 2003. (Technical Report Series, 916).
- WU, H. et al. Functional role of CD11c+ monocytes in atherogenesis associated with hypercholesterolemia. **Circulation**, v. 119, p. 2708-717, 2009.
- WUNSCH FILHO, V.E.; MOCAU, J.E. Mortalidade por Câncer no Brasil 1980-1995: Padrões Regionais e Tendências Temporais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 48(3):250-257, 2002.
- ZHANG, L.; SEIFFERT, D.; FOWLER, B.J. Plasminogen has a broad extrahepatic distribution. **Thromb Haemost**, v. 87, p. 493–501, 2002.
- ZIMMET, P.; ALBERTI, G. The metabolic syndrome: progress towards one definition for an epidemic of our time. **Nature**, 4 (5): 239, 2008.

5. MANUSCRITO

ADIPOKINES AND ADHESION MOLECULES AND ITS RELATIONSHIP WITH
MEASURES OF OBESITY, FOOD CONSUMPTION AND INSULIN RESISTANCE IN A
POPULATION CONTROL IN MAMMOGRAPHY SCREENING PORTO ALEGRE,
BRAZIL

¹ Caroline Isoppo de Souza

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 8424 5524; FAX: +55 (55) 3308-8313; e-mail: carol.isoppo@hotmail.com

¹ Betina Ettrich

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9701 5387; FAX: +55 (55) 3308-8313; e-mail: betina.ettrich@gmail.com

¹ Gabriela Hermann Cibeira

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9124 9436; FAX: +55 (55) 3308-7661; e-mail: gabriela.hermann@hmv.org.br

¹ Juliana Giacomazzi

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9979 9555; FAX: +55 (55) 3308-7661; e-mail: jugiacomazzi@gmail.com

^{1,2} Patrícia Ashton-Prolla

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 99585422; FAX: +55 (55) 3308-7661; e-mail:

^{1,2} Daniela Dornelles Rosa

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9995 1617; FAX: +55 (55) 3308-7661; e-mail: dornellesrosa@hotmail.com

² Maira Caleffi

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9866 6172; FAX: +55 (55) 3314-3696; e-mail: maira@hmv.org.br

³ Eurico Camargo Neto

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 99685-306; phone +55 (55) 9968 5306; FAX: +55 (55) 30231933; e-mail: eneto.voy@terra.com.br

¹ Marcia Silveira Graudenz

Porto Alegre/RS – Brazil; CEP 90670-001; phone +55 (55) 51 9555 5519; FAX: +55 (55) 3308-8313; e-mail: marciagra@terra.com.br.

¹ Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Rio Grande do Sul, Brazil;

² Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA), Rio Grande do Sul, Brazil;

³ Laboratório Nobel Sociedade Simples Ltda, Rio Grande do Sul, Brazil.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Obesity is associated to a number of diseases caused by excess of adipose tissue. The aim of this study was to investigate the relationship between anthropometric profile (body mass index and waist/hip ratio), frequency and amount of calories of dietary intake, lipid profile and fasting glycemia with serum levels of adipokines (Adiponectin and PAI-1) and adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) in a cohort of women in mammographic screening without breast cancer.

MATERIALS AND METHODS: One hundred and forty-five women without breast cancer participated in this study. All of them underwent anthropometric assessment, a dietary questionnaire and laboratory tests.

RESULTS: We found a high prevalence of risk factors, including: 39.3% of women with a BMI above 30 kg/m²; 46.9% with hypertension; 14.5% with Type 2 Diabetes Mellitus; 31.7% with dyslipidemia and 88.3% presented waist/hip ratio (WHR) \geq 0.8. A linear correlation was found between serum levels of PAI-1 and triglycerides, between serum levels of PAI-1 and WHR and also between serum levels of VCAM-1 and BMI.

CONCLUSION: The results of this study indicate that the biomarkers (PAI-1 and VCAM-1) are correlated with indicators of obesity and overweight (triglycerides, BMI and WHR).

KEYS WORDS: Obesity; Adiponectin; Plasminogen Activator Inhibitor type-1; Vascular Cell Adhesion Molecule-1; Intercellular Adhesion Molecule-1.

INTRODUCTION

Obesity has been identified as a risk factor for developing of breast carcinoma in postmenopausal women and is associated with worse prognosis¹. Adipose tissue, in turn, is an important source of peripheral conversion of estrogen via the aromatase enzyme and induce mitogenic activity on mammary epithelium. The association between obesity and insulin resistance is well established and there is evidence that insulin and insulin-like growth factors are involved in the development of breast cancer².

Obesity alters adipokines expression³, which are hormones secreted by adipose tissue. The adipokine adiponectin (acrp30, adipoQ, apM1 gene product) seems to exert a potent anti-inflammatory and vascular protective effect. Reduced levels of adiponectin have been implicated in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and breast cancer in postmenopausal women^{4,5,6}.

Another adipokine is the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1). Considered as a biomarker of the interactions between the fibrinolytic system, inflammation, oxidant and antioxidant processes, adipose tissue, metabolic syndrome and atherosclerotic diseases⁷. It has a relevant role in tumoral adhesion, migration and angiogenesis. A recent study of 527 prospective and multiethnic women demonstrated that elevated levels of PAI-1 are associated with worse prognosis in breast cancer⁸.

The soluble cell adhesion molecules are elevated in patients with obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis^{9,10}. In breast cancer, elevated levels of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) are found in stage IV patients and are associated with worse prognosis¹¹.

This study aimed to investigate the relationship between anthropometric profile (body mass index and waist/hip ratio), food intake frequency, lipid profile and fasting glycemia with serum levels of adipokines (Apn and PAI-1) and adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) in a cohort of women in mammographic screening without breast cancer from the Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA)

The NMPOA is a public-private research project funded by the Associação Hospitalar Moinhos de Vento in partnership with the Porto Alegre City Health Department, which aims to reduce by 20% the incidence of breast cancer.

MATERIALS AND METHODS

Patients – We performed an observational and cross-sectional study with 145 women without breast cancer (control group), registered and sequentially treated at NMPOA, belonging to any age group, who agreed to participate of the study by signing a Free and Clarified Consent Term (FCCT), in a period from January to April 2009. This term is according to the resolution 345/05 of the National Health Board. The inclusion criteria were as follows: patient had to be part of NMPOA and could not have breast cancer at the time of registration in the study. Exclusion criteria were: patients who did not sign the (FCCT) and patients who had breast cancer at the time of registration in the study. Information regarding the gynecologic and obstetric history, previous diseases and risk factors for breast cancer and cardiovascular diseases were extracted from the clinical and epidemiological database of NMPOA. This study was approved by the Ethic Committees of Hospital Moinhos de Vento (2009/44) and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (08-649).

Blood collection and analysis of Apn, PAI-1, ICAM-1 and VCAM-1 – All participants recruited had been asked to fast for 12 hours and had 10ml of peripheral blood collected from the antecubital vein. All samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes, and serum was aliquoted and stored at - 80°C. Serum levels of adipokines (Apn and PAI-1) and adhesion molecules (ICAM-1 and VCAM-1) were analyzed by the multiplex immunoassay method in an automatic equipment LINCoplex 200 (LINCO Research EUA), using the commercial kit ‘Kit human cardiovascular disease (CDV) panel 1 LINCoplex’ (LINCO Research, EUA) for simultaneous measurements of Apn, PAI-1, ICAM-1, VCAM-1. For the analysis, samples were thawed, centrifuged at 3000 rpm for 10min and diluted in the appropriate sample matrix in 1 : 400, according to the kit instructions. The intra- and inter-analysis variations of the biomarkers were 9.2% and 15.9% for adiponectin, 11.8% and 12.5% for PAI-1, 7.9% and 9.7% for ICAM-1 and 4.5% and 8.5% for VCAM-1, respectively.

Anthropometric measures and dietary intake - Anthropometric measures (weight, height, waist circumference and hip circumference) were measured according to the recommendations of the Ministry of Health¹². The body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilogram (kg) by height in meters squared (m²) and categorized according to the criteria of the World Health Organization (WHO)¹³. The waist/hip ratio (WHR) was

established by dividing the value of waist circumference by the hip circumference. For women, values ≥ 0.8 are accepted as a risk factor for complications related to obesity. Body weight was measured on a digital platform scale with a capacity of 150kg. Height was measured with a 2m stadiometer attached to the scale, and patients were wearing as little clothing as possible and barefoot. Circumferences were measured with a standard inelastic and flexible tape.

The dietary pattern of the participants were characterized by a validated food consumption questionnaire¹⁴ applied at the time of blood collection and consisted of 103 questions. The dietary intake data obtained were measured through the *DietWin*[®] software, which is specific to calculate diets, and according to the Brazilian Table of Nutrition (BTN)¹⁵.

Statistical analysis – A descriptive analysis of all variables was performed for the quantitative variables, using the mean and standard deviation. The categorical clinical variables were expressed as proportions. The comparison between group means was evaluated by Student's t-test. To measure the association degree between two numerical variables, we used Spearman's correlation coefficient. When there was a linear trend, means were compared using the ANOVA test. We used multivariate analysis through generalized linear models in order to control confounding, using $p < 0.1$ for inclusion of the covariate in the model. The analysis was developed by using a specific software SPSS version 17.0 (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc, Illinois, EUA). The significance level adopted was $p < 0,05$.

RESULTS

Characteristics of population sample studied – The characteristics of the sample, with mean values and standard deviation, are described in Table 1.

Table 1 – Characteristics of the sample (n=145)

Variables	Obtained values
Age (years)	55.74 ($\pm 8,01$)
BMI (kg/m^2)	29.46 ($\pm 5,6$)

WHR	0.88 (±0,06)
Race (%)	
White	76.6
Black	23.4
Family income R\$	1046 (±677)
Menopause age (years)	46 (±5.6)
Post menopausal state (%)	64.5
Number of meals/day	3.94 (±1)
Energy (kcal/day)	2107 (±599)
Fasting glycemia (mg/dl)	105.38 (±26.9)
Triglycerides (mg/dl)	165.63 (±99)
Total cholesterol (mg/dl)	205 (±44)
HDL cholesterol (mg/dl)	53.48 (±15.5)
LDL cholesterol (mg/dl)	115.7 (±40.5)
Education level %	
Illiterate	2.8
Did not complete middle school	60
Completed middle school	17.2
Completed high school	19.3
Higher education	0.7
Diabetes Mellitus, type 2 (%)	14.5
Hypertension (%)	46.9
Dyslipidemia (%)	31.7
Oral hypoglycemic (%)	6.9
Statin (%)	12.4
Physical activity (%)	35.2
BMI (kg/m ²) (%)	
<18,5	0.7
18.5-24.9	22.8
25-29.9	37.2
30-34	24.8
35-39.9	9
≥40	5.5

Serum biomarkers – Serum levels of Adiponectin, PAI-1, VCAM-1 and ICAM-1, with mean values and standard deviation, are described in Table 2.

Table 2 – Values of Adiponectin PAI-1, VCAM-1 and ICAM-1

Variables (ng/ml)	Values found
Adiponectin	279.4 (\pm 61.3)
PAI-1	90.31 (\pm 37.9)
ICAM -1	56.9 (\pm 39.2)
VCAM-1	321 (\pm 60.8)

Adiposity measures and metabolic changes – We found a high prevalence of risk factors in our sample, including 39.3% of women with a BMI above 30 kg/m²; 46.9% had hypertension; 14.5% had type 2 diabetes mellitus, and 31.7% had dyslipidemia. As for the WHR, 88.3% of women had an index \geq 0,8.

Association of dietary intake and correlation between energy versus serum levels of adipokines and adhesion molecules – Food consumption was dichotomized by number of meals. up to 4 and $>$ 4, in order to measure the association of this group variable with the continuous variables using the Student's t-test (Table 3). Likewise, we used the Spearman correlation to assess the amount of kcal/day with the values of adiponectin, PAI-1, ICAM-1 and VCAM-1 (Table 3). No association was found between dietary intake and serum levels of these biomarkers, as well as no correlation was seen between the amount of calories/day ingested and the continuous variables.

Table 3 – Association of dietary intake and energy correlation (kcal/day) with serum levels os adiponectin, PAI-1, ICAM-1 e VCAM-1

Variables	Association with dietary intake	Energy correlation	
	p-value	r_s	p-value
Adiponectin	0.9	0.8	0.31
PAI-1	0.2	-0.01	0.82
ICAM-1	0.7	0.01	0.99
VCAM-1	0.7	-0.05	0.95

Correlation between lipid profile and blood glucose and the levels of serum adipokines and adhesion molecules – The correlation of total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride and glucose with serum levels of adiponectin, PAI-1, ICAM-1 and VCAM-1 showed that there is a linear correlation by ANOVA test between serum levels of PAI-1 and triglycerides ($r^2=0,07$, $\beta = 0,083$ e $p=0,001$) (Table 4). This means that for every 10ng/ml increase of triglycerides, there is an increase of 0.8ng/ml in the PAI-1 serum level, and 7% of the observed variation in the levels of PAI-1 are explained by the triglycerides increase. The other variables placed in the model showed $p>0.1$ and did not follow the linear regression model in the lipid profile analysis.

Table 4 – Correlation of serum adipokines and cell adhesion molecules with metabolic variables

Variables	Adiponectin		PAI-1		ICAM-1		VCAM-1	
	r_s	p-value	r_s	p-value	r_s	p-value	r_s	p-value
Total cholesterol	-0.02	0.79	0.05	0.47	-0.05	0.51	-0.1	0.2
HDL cholesterol	0.05	0.48	0.07	0.37	-0.05	0.51	-0.02	0.8
LDL cholesterol	-0.03	0.7	-0.05	-0.5	-0.01	0.21	-0.04	0.57
Triglycerides	-0.01	0.8	0.26	0.001	0.05	0.5	-0.007	0.9
Fasting glucose	0.07	0.34	0.05	0.48	0.01	0.87	0.1	0.19

Correlation between BMI and serum levels of adipokines and CAM – The correlation between BMI and serum levels of adiponectin, PAI-1, VCAM and ICAM presented a linear correlation by ANOVA test between VCAM-1 serum levels and the BMI ($r^2=0.02$; $\beta=-1.77$; $p= 0.049$). It means that, for an increase of 1 in the BMI, there is a reduction of 1.7ng/ml in the VCAM-1 serum level, and 2% of the variation of this molecule is explained by the MBI (Table 5).

Correlation between WHR and serum levels of adipokines and CAM – The correlation of WHR with serum levels of adiponectin, PAI-1, VCAM and ICAM showed a linear correlation by ANOVA test between PAI-1 serum levels and the WHR ($r^2=0.03$; $\beta = 108.07$; $p= 0.019$). This means that for an increase of 0.1 measurement units of WHR there is an increase of 10.8ng/ml of PAI-1, and 3% of the observed variation in PAI-1 serum level is explained by an increase of WHR (Table 5).

Table 5 – Association between BMI and WHR with adiponectin, PAI-1, ICAM-1 and VCAM-1

Variables	Association with BMI		Association with WHR	
	r_s	p-value	r_s	p-value
Adiponectin	0.04	0.58	-0.04	0.62
PAI-1	0.08	0.3	0.16	0.04
ICAM-1	0.05	0.52	0.05	0.49
VCAM-1	-0.22	0.007	-0.02	0.76

DISCUSSION

In Brazil 49% of the adult population (≥ 20 years old) is overweight, while 14.8% is already obese¹⁶. The south region of the country concentrates the highest percentage of overweight and obese women, 51.6% and 19.6% respectively. The present study is part of a larger project for the prevention of breast cancer in Porto Alegre, and it has found even more alarming results, as 39.3% of women are obese, 37.2% are overweight, and a significant percentage has type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and high WHR.

One possible explanation for the high prevalence of overweight in our sample could be the low level of education, as 60% of women had completed only elementary school. The relationship between education and obesity has been described in other studies, as the one carried out with the Danish population, which concluded that education was the dimension most consistently associated with BMI and obesity¹⁷.

In this work we found three important correlations within the 4 variables studied. The first positive correlation was found between serum levels of PAI-1 and WHR. Sam et al (2009) showed that the increase of visceral adipose tissue (VAT) is directly associated with levels of PAI-1, even after adjusting the BMI. Excess of adipose tissue increases the production of PAI-1, leading to an impairment of the fibrinolytic system¹⁸. Its concentration varies according to race, ethnicity and gender, although the difference in body composition and distribution of adipose tissue may be responsible for much of this variability¹⁹.

The second positive correlation was found between serum levels of PAI-1 and serum triglycerides. The PAI-1 levels correlate significantly with a variety of adiposity measures

(BMI, waist circumference, WHR, total fat, visceral adipose tissue), and also with characteristics of metabolic syndrome (inflammatory markers, insulin, glucose, triglycerides, high density lipoprotein)²⁰. The activity of PAI-1 is associated with insulin sensitivity, regardless of serum triglycerides and other potential confounding factors^{21,22}. Thus, our findings concerning PAI-1 reinforce that the increase of serum levels of this adipokine is related to obesity, and especially with visceral fat^{23,24}, besides being considered a strong risk factor for metabolic syndrome^{25,26}.

The third correlation found in our work was inverse between the BMI and serum levels of VCAM-1. That is, the higher the BMI, the lower were the VCAM-1 serum levels. The fact that our sample represents 76.5% of overweight women, we would expect that our findings were to meet the data in literature, which state that obesity is associated to an increase rather than a decrease of cell adhesion molecules expression, including VCAM-1²⁷. Nevertheless, the mechanisms that explain the pathophysiological mechanisms which make obesity a risk factor for atherosclerotic diseases, and therefore increase the adhesion molecules, are not yet fully understood and the results of the studies are in fact controversial^{28,29,30}.

With regard to ICAM-1, no correlation was found in our study between this adhesion molecule and BMI and WHR. We would expect to find such a correlation, since most of our sample presents overweight and increased WHR. The serum levels of ICAM-1 are positively correlated with obesity, especially the visceral one³¹. Ito et al (2002) demonstrated that serum levels of ICAM-1 decreases after a weight reduction³².

The fact know whether there was weight change in women in our study limited this consideration.

Contrary to expectations, our results showed no correlation between serum levels of adiponectin and the variables of overweight and obesity which were analysed. According to the literature, serum levels of adiponectin are negatively correlated with BMI in male and female individuals^{33,34} and also with visceral fat^{35,36}. Patients with type 2 diabetes mellitus³⁷, hypertension^{38,39} and breast cancer⁴⁰ also show reduced peripheral levels. Biological variations of adiponectin serum concentrations seem to be associated with differences in gender, age and race⁴¹. Women have 35% higher plasma adiponectin than male individuals⁴². A possible explanation for this profile is that androgens may reduce the concentrations of this biomarker in men. The fact that our sample comprises only women could be related to the results found. Another criticism of our findings is that the ratio adiponectin: lectin may be more important than the measure of the absolute level of these

biomarkers, as it was used in this study. Recent studies have shown that the adiponectin:lectin ratio is reduced in women with breast cancer, and the BMI presented a negative and positive correlation, respectively with the levels of serum adiponectin and lectin (Spearman's, $r=-0.333$ and 0.323 , respectively; $P<0.001$ for both) ⁴³.

In conclusion, the study showed a correlation between lipid profile and serum levels of PAI-1 adipokine, and between the anthropometric profile and serum levels of PAI-1 and the adhesion molecule VCAM-1. Among the important risk anthropometric indicators we point out the WHR, which is easily accessible, low cost and useful in determining abdominal obesity. The control sample of the NMPA breast cancer prevention cohort presents a high risk profile for obesity-related diseases (76% of overweight or obesity), measures for weight reduction and the introduction of regular physical exercises are necessary to improve lipid profile and levels of adhesion molecules, therefore reducing the risk of breast cancer.

REFERENCES

- ¹ Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, Thun M. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin.* 2004;54(2):78-93.
- ² Duggan C, Irwin ML, Xiao L, Henderson KD, Smith AW, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Ballard-Barbash R, McTiernan A. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(1):32-9.
- ³ Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: S111.
- ⁴ Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(8):875-88.
- ⁵ Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, Manabe I, Utsunomiya K, Nagai R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;314(2):415-9.
- ⁶ Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Chrousos G, Trichopoulos D. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89 (3):1102-7.
- ⁷ Kruithof EK. Regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene expression by inflammatory mediators and statins. *Thromb Haemost.* 2008;100(6):969-75.
- ⁸ Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, Laughlin GA, Saquib N, Rock CL, Pierce JP. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):54-60.
- ⁹ Miller MA, Cappuccio FP. Cellular adhesion molecules and their relationship with measures of obesity and metabolic syndrome in a multiethnic population. *Int J Obes (Lond).* 2006;30 (8):1176-82.
- ¹⁰ Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Serrano AM, Vargas-Ayala G, Rodriguez-Lopez L, Escalante-Acosta BA. Correlation between the levels of circulating adhesion molecules and atherosclerosis in hypertensive type-2 diabetic patients. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(5):308-10.
- ¹¹ O'Hanlon DM, Fitzsimons H, Lynch J, Tormey S, Malone C, Given HF. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma. *Eur J Cancer.* 2002; 38 (17):2252-7.
- ¹² Brasil. Ministério da Saúde. SISVAN. Sistema de vigilância alimentar e nutricional. Orientações para coleta e análise dos dados antropométricos em serviços de saúde. Normas técnicas. Brasília: o Ministério, 2008.
- ¹³ World Health Organization/Food and Agriculture Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: World Health Organization; 2003. (Technical Report Series, 916).
- ¹⁴ Salvo V, Godoy S, Gimeno A. Reprodutibilidade e validade do questionário de frequência de consumo de alimentos. *Revista de Saúde Pública,* v. 36 (4): 505-512, 2002.

-
- ¹⁵ Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA-UNICAMP.- T113 Versão II. -- 2. ed. -- Campinas, SP: NEPA-UNICAMP, 2006.113p
- ¹⁶ Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamento familiares 2008-2009. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.
- ¹⁷ Groth MV, Fagt S, Stockmarr A, Matthiessen J, Biloft-Jensen A. Dimensions of socioeconomic position related to body mass index and obesity among Danish women and men. *Scand J Public Health*. 2009; 37(4):418-26.
- ¹⁸ Mavri A, Alessi MC, Bastelica D, et al. Subcutaneous abdominal, but not femoral fat expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is related to plasma PAI-1 levels and insulin resistance and decreases after weight loss. *Diabetologia*. 2001;**44**: 2025–2031.
- ¹⁹ Lutsey PL, Cushman M, Steffen LM, Green D, Barr RG, Herrington D, Ouyang P, Folsom AR. Plasma hemostatic factors and endothelial markers in four racial/ethnic groups: the MESA study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(12):2629-35.
- ²⁰ Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*. 2010; 28(5):e72-91.
- ²¹ Byberg L, Siegbahn A, Berglund L, McKeigue P, Reneland R, Lithell H. Plasminogen activator inhibitor-1 activity is independently related to both insulin sensitivity and serum triglycerides in 70-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):258-64.
- ²² Cigolini M, Targher G, Seidell JC, Schiavon R, Manara F, Zenti MG, Mattioli C, De Sandre G. Relationships of plasminogen activator inhibitor-1 to anthropometry, serum insulin, triglycerides and adipose tissue fatty acids in healthy men. *Atherosclerosis*. 1994;106 (2):139-47.
- ²³ Bastelica D, Morange P, Berthet B, Borghi H, Lacroix O, Grino M, Juhan-Vague I, Alessi MC. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:173-178.
- ²⁴ Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004; 92(3):347-55.
- ²⁵ Matsuzawa, Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin. Vasc. Med*. 2005; 5, 34-39.
- ²⁶ Boronat M, Saavedra P, Varillas VF, Nóvoa FJ. Use of confirmatory factor analysis for the identification of new components of the metabolic syndrome: the role of plasminogen activator inhibitor-1 and Haemoglobin A1c. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(4):271-6.
- ²⁷ Bosanská L, Michalský D, Lacinová Z, Dostálová I, Bártlová M, Haluzíková D, Matoulek M, Kasalický M, Haluzík M. The influence of obesity and different fat depots on adipose tissue gene expression and protein levels of cell adhesion molecules. *Physiol Res*. 2010;59 (1):79-88.
- ²⁸ Ferri C, Desideri G, Valenti M *et al*. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension*. 1999; 34:568-73.
- ²⁹ Ceriello A, Falletti E, Bortolotti N *et al*. Increased circulating intercellular adhesion molecule-1 levels in type II diabetic patients: The possible role of metabolic control and

oxidative stress. *Metabolism*. 1996; 45:498-501.

³⁰ Rohde LEP, Hennekens CH, Ridker PM. Cross-sectional study of soluble intercellular adhesion molecule-1 and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19:1595-9.

³¹ Pontiroli AE, Pizzocri P, Koprivec D, Vedani P, Marchi M, Arcelloni C, Paroni R, Esposito K, Giugliano D. Body weight and glucose metabolism have a different effect on circulating levels of ICAM-1, E-selectin, and endothelin-1 in humans. *Eur J Endocrinol.* 2004 ;150 (2):195-200.

³² Ito H, Ohshima A, Inoue M *et al.* Weight reduction decreases soluble cellular adhesion molecules in obese women. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2002; 29:399-404.

³³ Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257: 79–83.

³⁴ Bedi D, Clarke KJ, Dennis JC, Zhong Q, Brunson BL, Morrison EE, Judd RL. Endothelin-1 inhibits adiponectin secretion through a phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate/actin-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;345 (1):332-9.

³⁵ Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003; 46(4):459-69.

³⁶ Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Kishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001; 50: 2094–2099.

³⁷ Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H2031–H2041.

³⁸ Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(1):72-5.

³⁹ Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogihara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension.* 2004;43(6):1318-23.

⁴⁰ Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, Laughlin GA, Saquib N, Rock CL, Pierce JP. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 1;29(1):54-60.

⁴¹ Szmitko PE, Teoh H, Stewart DJ, Verma S. Adiponectin and cardiovascular disease: state of the art? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(4):H1655-63.

⁴² Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes.* 2002;51 (9):2734-41.

⁴³ Chen DC, Chung YF, Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, Chen HY, Hou MF, Yuan SS. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett.* 2006; 237(1):109-14.

6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo principal do presente estudo foi descrever os níveis séricos de adipocinas (adiponectina e PAI-1) e moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) e sua relação com fatores antropométricos, nutricionais e bioquímicos em uma amostra de mulheres em rastreamento mamográfico e sem câncer de mama pertencentes ao Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA)

O presente estudo mostrou correlação entre perfil lipídico e níveis séricos da adipocina PAI-1, bem como entre o perfil antropométrico e os níveis séricos de PAI-1 e a molécula de adesão VCAM-1. Dentre os indicadores antropométricos de risco importantes destacamos a RCQ que é facilmente acessível, custo baixo e útil na determinação de obesidade abdominal. A amostra de pacientes controle da coorte de prevenção de câncer de Mama do NMPOA apresenta perfil de alto risco para doenças relacionadas à obesidade (76% de sobrepeso ou obesidade), medidas para redução de peso e introdução da prática de exercícios físicos regulares são necessárias para melhorar o perfil lipídico e níveis de moléculas de adesão e com isto diminuir o risco de câncer de mama.

7. ANEXOS

7.1 Índice de Massa Corporal

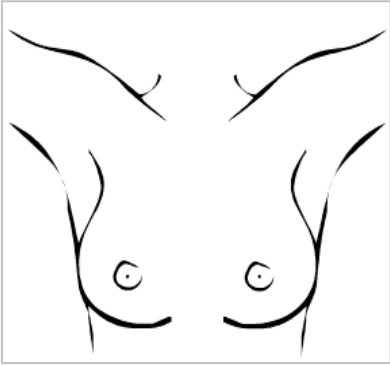




Para a classificação da obesidade foi utilizado o Índice de Massa Corporal (IMC), reconhecido como padrão internacional para avaliar o grau de obesidade (ABESO). O IMC é calculado dividindo o peso (em kg) pela altura ao quadrado (em m).

Categoria	IMC
Abaixo do peso	Abaixo de 18,5
Peso normal	18,5 - 24,9
Sobrepeso	25,0 - 29,9
Obesidade Grau I	30,0 - 34,9
Obesidade Grau II	35,0 - 39,9
Obesidade Grau III	40,0 e acima

7.2 Ficha de anamnese do NMPOA

Identificação:	
Registro: _____	
Endereço: _____	
Nome: _____	
Nome da Mãe: _____	
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ Raça () branca () negra () asiática	
<input type="checkbox"/> Consulta de Rotina Data da 1ª consulta: ____/____/____	
História Atual	
Queixa Principal	Observações
<input type="checkbox"/> Nenhuma	
<input type="checkbox"/> Dor mamária	
<input type="checkbox"/> Nódulo	
<input type="checkbox"/> Derrame papilar	
<input type="checkbox"/> Alteração de imagem	
<input type="checkbox"/> Alteração de pele	
<input type="checkbox"/> Abscesso mamário	
<input type="checkbox"/> Outro	
<input type="checkbox"/> Câncer mamário	
Cirurgia: _____	
T ____ N ____ M ____ E: _____ Data: ____/____/____	
Anatomopatológico: _____	
Exames Apresentados	
<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	
História Gineco Obstétrica	
Menstruação	
Menarca: ____ anos	
Gestações	
Nascimento do 1º filho : ____ anos	
Nº gestações: ____ Parto Normal ____ Cesárea ____ Abortos ____ Mola ____	
Última gestação: ____ anos	
Amamentação ____ meses	

Cirurgias <input type="checkbox"/> Histerectomia Idade: ____ anos <input type="checkbox"/> Ooforectomia <input type="checkbox"/> Uni <input type="checkbox"/> Bi Idade: ____ anos
Menopausa Idade: ____ <input type="checkbox"/> Natural <input type="checkbox"/> Cirúrgica
Reposição Hormonal <input type="checkbox"/> Em uso Nº de meses ____ Qual? _____ <input type="checkbox"/> Estrógeno <input type="checkbox"/> Contínuo <input type="checkbox"/> Sequencial <input type="checkbox"/> Progesterona <input type="checkbox"/> Contínuo <input type="checkbox"/> Sequencial
Contraceção/ Método
Outras doenças
<input type="checkbox"/> Mama Já fez biopsia mama () sim () não () não sei Quantas vezes ? _____ -Realiza auto exames da mama . _____
<input type="checkbox"/> Endométrio
<input type="checkbox"/> Ovário
<input type="checkbox"/> Colo do Útero
Sexualmente Transmissíveis
<input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> HPV (Verrugas) <input type="checkbox"/> Outros _____
Revisão de sistemas
Doenças:
Cirurgia Prévias :
Alergias:
História Familiar
Alguns de seus parentes de 1º grau tem ou teve câncer ? (pai, mãe, irmã, filho ou filha) Se a resposta for sim Indique : Familiar _____ Tipo: _____ Idade de início: _____ Alguns de seus parentes de 1º grau tem ou teve câncer de mama ou ovário? () sim () não () não sei Alguém na sua família tem ou teve câncer nas duas mamas ? () sim () não () não sei Alguns homens da sua família teve câncer de mama? () sim () não () não sei Alguma mulher em sua família teve câncer de mama e ovário () sim () não () não sei Alguma mulher em sua família teve câncer de mama antes dos 50 ? () sim () não () não sei Na sua família, há duas (ou mais) pessoas com câncer de mama e/ou câncer de ovário? () sim () não () não sei Na sua família, há duas (ou mais) pessoas com câncer de mama e/ou intestino ? () sim () não () não sei Encaminhar ao geneticista se ao menos uma das respostas for "sim"

Perfil Psicosocial					
Situação	Início	Término	Observações		
<input type="checkbox"/> Uso de álcool			01 medida = 02 copos de vinho 01 medida= 01 garrafa de cerveja ou 02 latas 01 medida = 02 doses de destilado - fator de risco se o individuo utilizar 07 ou mais medidas por semana		
<input type="checkbox"/> Uso de fumo			Quantos /dia : tipo:		
<input type="checkbox"/> Uso de drogas					
<input type="checkbox"/> Obesidade			Altura : Peso : IMC : peso/alturaxaltura		
<input type="checkbox"/> Depressão					
<input type="checkbox"/> Outros					
Situação familiar					
Exame da Mama					
	LEGENDA	<i>QII -Quadrante Interno Inferior</i> <i>QIS -Quadrante Interno Superior</i> <i>QEI -Quadrante Externo Inferior</i> <i>QES-Quadrante Externo Superior</i> <i>MAM - Mamilo</i> <i>ME - Mama Esquerda</i> <i>MD- Mama Direita</i>	Tipo    	Lesão Nódulo Nodularid Retração Pele alterada	
			Região	Tipo	Dimensõ
HIPÓTESE DIAGNÓSTICA:					
CONDUTA PROPOSTA:					
ENCAMINHAMENTO:					
EVOLUÇÃO:					
DATA:					
DATA:					

7.3 Ficha de levantamento de dados do NMPOA

NÚCLEO MAMA PORTO ALEGRE				NUCLEO MAMA PORTO ALEGRE			
FICHA DE LEVANTAMENTO DE DADOS							
Nome:		DN:		Idade:			
Endereço:		No:		Compl.:			
Bairro:		Fone:					
Escolaridade:		UBS:		Data da Consulta:			
1. Algum de seus parentes de 1o grau teve câncer? (pais, irmãos ou filhos)				sim	não	não sei	
Se positivo informe: Familiar:		Tipo:		Idade:			
Se positivo informe: Familiar:		Tipo:		Idade:			
RISCO TIPO I - HISTÓRIA FAMILIAR				sim	não	não sei	
2. Algum de seus parentes de 1o grau tem ou teve câncer de mama e/ou ovário?							
3. Alguém na sua família tem ou teve câncer nas duas mamas?							
4. Algum homem da sua família teve câncer de mama?							
5. Alguma mulher na sua família teve câncer de mama E ovário (a mesma pessoa)?							
6. Alguma mulher na sua família teve câncer de mama antes dos 50 anos?							
7. Na sua família, há 2 ou mais pessoas com câncer de mama e/ou ovário ?							
8. Na sua família, há 2 ou mais pessoas com câncer de mama e/ou intestino ?							
RISCO TIPO II - AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA				RISCO TIPO III - FUMO		sim	não
9. Peso (kg):				12. Tem hábito de fumar?			
10. Altura (m):				13. Quantos cigarros/dia:			
11. IMC (peso/altura ²):							
RISCO TIPO IV - USO DE BEBIDA ALCOÓLICA				sim	não	1 medida = vinho: 2 copos	
14. Tem hábito de ingerir bebida alcoólica?						cerveja: 1 garrafa ou 2 latas	
15. Quantas medidas por dia?						destilados: 2 doses	
RISCO TIPO V - ANTECEDENTES				sim	não	não sei	
16. Você já teve câncer de mama ou ovário?							
17. Você já fez biópsia de mama?							
18. Houve alteração na sua biópsia?							
19. No de biópsias realizadas:							
EXAME CLÍNICO							
Normal							
Alterado		Nódulo	Derr. papilar	Alt. Pele	Gânglios	Outro. Qual?	
ENCAMINHAMENTOS				Data do Encaminhamento:			
RISCO I	SIM	1 resposta positiva ==>		NMPOA			
RISCO II	SIM	IMC > 25					
RISCO III	SIM	Se fumar					
RISCO IV	SIM	7 ou mais medidas/semana					
RISCO V	SIM	1 resposta positiva ==>		NMPOA			
EXAME CLÍNICO	ALTERADO	alterado ==>		NMPOA			
OBSERVAÇÕES FINAIS				Profissional:			
a) Acompanhamento Anual (sem fatores de risco de 15 a 39 anos ou >70 anos)							
b) Rastreamento mamográfico anual (40-69 anos)							
c) Sintomático				Registro:			

7.4 Questionário de frequência alimentar

Data: _____ *Horário de Início:* _____ *Horário de Término:* _____

Nome do entrevistado: _____ Data

nascimento: _____ Idade: _____ Posto de Saúde: _____

Endereço residencial: _____

Bairro: _____ CEP: _____

Fone (com): _____ Fone (res): _____

Peso: _____ *Altura:* _____ *IMC:* _____

CC: _____ *CQ:* _____ *GEB:* _____

A) DADOS PESSOAIS	
1. Cor: (0) branco (1) negro (2) amarelo (3) mulato (4) outro	_____
2. Estado Civil: (0) solteiro (1) casado/amigado (2) viúvo (3) divorciado/separado	_____
3. Você realiza atividade profissional? (0) não (1) sim Qual? _____ Horário: _____	_____
4. Tem carteira assinada? (0) não (1) sim	_____
5. Qual a última série e grau que você concluiu? _____ (9) não sabe	_____
6. Quantas pessoas moram na sua casa? _____	_____
7. Qual o seu peso habitual? _____ (999) não sabe	_____
8. A Sra. fuma ? (0) não (1) sim	_____
9. Há quanto tempo o Sra. fuma? _____ (999) não se aplica	_____
10. A Sra. já fumou? (0) não (1) sim (9) não se aplica	_____
11. Por quanto tempo fumou? _____ meses (999) não se aplica	_____
12. Há quanto tempo parou de fumar? _____ meses (999) não se aplica	_____
13. Quantas horas em média costuma dormir? _____	_____
14. Quantos filhos a Sra Tem? _____	_____
15. Por quanto tempo a Sra. Amamentou? _____ meses	_____

B) ANTECEDENTES DE DOENÇAS	
16. A Sra. tem diabetes? (0) não (1) sim (9) não sabe	_____
17. A Sra. tem pressão alta? (0) não (1) sim (9) não sabe	_____
18. A Sra . tem algum tipo de dislipidemia? (0) não (1)sim (9) não sabe	_____
19. A Sra se submeteu a algum tipo de cirurgia? (0) não (1) sim Qual?_____	_____
20. Seus pais têm pressão alta? (0) não, nem pai, nem a mãe (1) ambos têm (2) apenas o pai tem (3) apenas a mãe tem	_____
21. Seus pais já tiveram Infarto? (0) não (1) ambos já tiveram (2) o pai teve (3) a mãe teve	_____
22. Seus pais têm câncer? (0) não (1) o pai tem (2) a mãe tem Qual?_____	_____
23. Seus pais tiveram câncer? (0)não (1) ambos já tiveram (2) a mãe já teve (3) o pai já teve	_____
24. Seus pais têm diabetes ? (0) não (1) o pai tem (2)a mãe tem (3) ambos têm Tipo:_____	_____

C) CONDIÇÕES DE SAÚDE	
25. Costuma apresentar enjôo ou vômito? (0) não (1) pós-prandial (2) pré-prandial (3) misto (4) outros -----	_____
26. Você apresenta algum problema gastrointestinal? (0) não (1) pirose (2) distensão (3) flatulência (5) hemorróidas (6) gastrite (7) mais de um dos anteriores (8) outros Qual?_____	_____
27. Como é seu ritmo intestinal? (0) diário (1) alternado (2) > 2 dias (3) > 4 dias	_____
28. Qual a consistência de suas fezes? (0) duras e ressecadas (1) consistência normal (2) pastosa (3) líquida	_____
29. Costuma utilizar algum laxante? (0) não (1) sim Qual?_____	_____
30. Costuma tomar algum diurético? (0) não (1)sim Qual?_____	_____
31. Pratica alguma atividade física? (0) não (1) sim	_____
32. Qual atividade física pratica: _____ (99) não se aplica	_____
33. Quantas vezes por semana pratica atividade física? Quanto tempo de atividade?_____ (9) não se aplica	_____

D) NUTRIÇÃO	
34. Mudou seu hábito alimentar no último mês ? (0) não (1) sim (9) não sabe	_____
35. Como você classifica sua mastigação? (0) lenta (1) adequada (2) rápida (3) muito rápida (9) não sabe	_____
36. Costuma beliscar de dia? (0) não (1) sempre (2) às vezes	_____
37. Costuma beliscar à noite? (0) não (1) sempre (2) às vezes	_____
38. Aos finais de semana você tem alteração do consumo alimentar? (0) não (1) na quantidade (2) na qualidade (3) ambas, quantidade e qualidade	_____
39. A que você atribui as alterações alimentares nos fins de semana? (0) à disponibilidade de tempo (1) ambiente/estar em família ou com amigos (2) ambos (3) outros O que?_____ (9) não sabe/não se aplica	_____
40. Quantas refeições costuma fazer por dia? ()	_____
41. Que adoçante você utiliza nas bebidas? (0) açúcar refinado (1) açúcar mascavo (2) mel (3) adoçante artificial (4) nenhum	_____
42. Que tipo de adoçante artificial você costuma utilizar? (0) não se aplica (1) sacarina/ciclamato (2) aspartame (3) frutose (4) sucralose (5) stévia (6) mais de um tipo Quais? () () () () () (9999) não sabe	_____
43. Que tipo de gordura você costuma usar no preparo das refeições? (0) Óleo de soja/milho (1) azeite (2) outro óleo (3) bacon/banha (4) manteiga (5) margarina (6) mais de um tipo Quais? () () () () () (99999) não sabe	_____
44. Quanto costuma ser o gasto mensal de óleo em sua casa? _____ (99) não sabe	_____
45. Quando você come carne bovina/suína, costuma comer a gordura visível? (0) sempre (1) algumas vezes (2) nunca/raramente (3) não come carne	_____
46. Quando come frango ou peru, costuma comer a pele? (0) sempre (1) algumas vezes (2) nunca/raramente (3) não come frango	_____
47. Como costuma comer as carnes assadas ou fritas: (0) mal passada (1) ao ponto (2) bem passada (3) torrada (4) variadamente (9) não se aplica	_____

Questionário de frequência alimentar quantitativo

GRUPOS DE ALIMENTOS	Com que frequência você costuma comer?		Qual tamanho de sua porção em relação à porção média?	
	QUANTAS VEZES VOCE COME:	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO
Alimentos e preparações	Número de vezes: 1, 2,3 etc. (N = nunca ou raramente comeu no último ano)	D = por dia S = por semana M = por mês	Porção média de referência	P = menor que a porção média M = igual à porção média (M) G = maior que a porção (M) EG = muito maior que a porção (M)
<i>ALIMENTO OU PREPARAÇÃO</i>	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Sopas (legumes, canja, cremes etc.)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 Concha média cheia (135ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
MASSAS	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Miojo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 prato raso (200g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Macarrão, ravioli, capeleti, nhoque	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 prato raso (200g) ou 2 escumadeiras Médias cheias	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pastel de feira (vários sabores)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pizza	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 fatias (200g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Torta, esfiha, empada, enroladinho	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade Média (70g) ou 1 fatia pequena	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
PRATOS VARIADOS E LANCHES	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Cachorro quente () simples () especial	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Hambúguer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Torrada, sanduíche natural	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Salgadinho de pacote, torresmo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 pacote (120g) ou 1 xícara de chá	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Coxinha, croquete, rissole, quibe, bolinha de queijo e de bacalhau	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3 unidades pequenas ou 1 média (85g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Banana à milanesa, banana frita	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 um. pequenas (100g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Farofa, polenta	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 colheres de sopa rasa (20g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
CARNES	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Strogonoff de frango e de carne	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 Concha média rasa ou 5 colheres de sopa (120g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Almôndega, carne cozida, de panela, ensopada, moída, picadinho	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	4 colheres de sopa ou 2 um. médias (100g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bife, bife rolê, espeto de carne	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 um. grande (155g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bife à milanesa, parmegiana	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1,5 un. grande (150g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Carne assada, churrasco, carne seca	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 fatia média (100g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

<i>CARNES</i>	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Carne de porco (bisteca, costela, lombo)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	5 un. pequenas (75g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Filé fgo assado ou grelhado, peru espeto de fgo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 un. médias (220g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Frango ensopado, desfiado, cozido	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 coxas médias ou 1 peito pequeno (160g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nuggets, frango empanado, frango frito	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	8 unidades ou 1 filé grande (160g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Linguiça, salsicha, hambúrguer	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3 gomos, 4 salsichas ou 1,5 hambúrguer (150g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>PEIXES</i>	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Peixe frito, peixe dorê	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 unidades (80g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Peixe ensopado, peixe cozido	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 filé grande ou 1 posta peq. (160g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>ARROZ, TUBÉRCULOS E LEGUMES</i>	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Feijão, ervilha, lentilha	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 concha média cheia (140g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Arroz, arroz c/ legume, à grega	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6 colheres de sopa cheia ou 1 escumadeira (150g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Batata, batata doce, mandioca ou mandioquinha cozida, salada de batata	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 un. pequenas ou 3 colheres de sopa (150g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Batata frita, batata doce frita, mandioca frita, palha ou rufles	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 porção pequena (100g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Purê de batata ou mandioca	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa (45g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Maionese de Legumes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1,5 colher sopa (40g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>OVOS</i>	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Ovo cozido/mexido	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade (50gr)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Omelete/frito	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1,5 unidade (75gr)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>LEITE, DERIVADOS, FRIOS E CEREAIS</i>	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Café ()Solúvel ()Infusão	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 copo pequeno (50ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vitamina de frutas (leite + fruta)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 copos de requeijão (500ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vitamina de leite – leite + cereais/suplem. () integral () desnatado	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 copos de requeijão (500ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Leite tipo: () integral () desnatado	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 xícara (200ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Achocolatado (leite+achoco)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 copo requeijão (250ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Queijo Fresco/ricota/minas</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1,5 fatia grande (60g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Queijo ralado	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 colheres de sobremesa (14g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Queijo Edam, cheddar, gorgonzola	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa (30g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Queijo Mussarela	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3 fatias médias (60g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

LEITE, DERIVADOS, FRIOS E CEREAIS	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Requeijão tipo: () normal () light	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa (30g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Iogurte Natural tipo: () integral () desnatado	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 um. média (200g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Iogurte com frutas tipo: () integral () desnatado	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 um. média (200g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Margarina tipo: () normal () light	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa (20g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Manteiga	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa (20g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Maionese tipo: () caseira () industrializada () light	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa (20g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mortadela, presunto, salame	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3 fatias médias(60g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
All Bran/cereais	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 colheres de sopa (70g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
VEGETAIS	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Abobrinha	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher gde rasa (35g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Alface, escarola, agrião	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 folhas médias (20g0)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Milho	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2,5 c sopa cheia (64g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tomate	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 fatias médias (30g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Suflê	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 pedaço médio (80g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
FRUTAS E SUCOS	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Abacate	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade pequena (390g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Abacaxi, melão	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 fatia pequena (50g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Banana nanica ou prata	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 un. grande (100g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Laranja, tangerina	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade média (180g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Maçã, pêra	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 un. média (130g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Mamão, papaia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 fatia pequena (100g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Nectarina	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 unidades (200g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Salada de frutas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1,5 copo de requeijão (320g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Suco de fruta artificial	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 copo de requeijão (250ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Suco de frutas em geral	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 copo de requeijão(250ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Suco de laranja natural	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 copo de requeijão(250ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Uva/limão/morango/pêssego	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 cacho pequeno, 1 xícara ou 3 unidades grandes (180g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
DIVERSOS	QUANTAS VEZES VOCE COME N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	UNIDADE D S M	PORÇÃO MÉDIA (M)	PORÇÃO P M G EG
Patê	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 colheres de sopa (40g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Azeitona	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	10 un. (30g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Pipoca	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 saco grande (25g) ou 1 tigela média	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Amendoim	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 punhados (60g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Tempero para salada: () óleo () azeite	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sobremesa (5g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
PÃES, BOLOS E BISCOITOS	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA	PORÇÃO
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M	(M)	P M G EG
Biscoito amanteigado, doce, recheado, wafer, maria, maisena	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	½ pacote ou 14 un. (60g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bolacha salgada, torrada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	6 un. (40g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bolinho, sonho, churros	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	5 bolinhos ou 1 sonho pequeno 75g	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bolo, tortas doces, pavê, rocambolê, bombas	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1,5 fatia média (80g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pão caseiro, francês, de forma	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade, ou 2 fatias (50g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pão de queijo	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 un. média ou 1 grande(45g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pão de centeio/integral	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 unidade, ou 2 fatias (50g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
BEBIDAS DIVERSAS	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA	PORÇÃO
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M	(M)	P M G EG
Cerveja	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 lata (350ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Refrigerante () normal () diet	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 copos (500ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vinho/licor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 copo pequeno ou 3 cálices (165ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pingua/uísque/ conhaque	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 e ½ dose (80ml)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
DOCES E SOBREMESAS	QUANTAS VEZES VOCE COME	UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA	PORÇÃO
	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	D S M	(M)	P M G EG
Açúcar ou mel (café ou chá)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa cheia ou 3 de colheres chá (24g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Arroz doce, pudim, flan	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 colheres grandes rasa ou 1 pote (100g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bombom/chocolate, trufa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	2 barras pequenas ou 3 bombons (70g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Gelatina	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 pote 150g	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Goiabada, marmelada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	3 pedaços médios (170g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Doce de leite	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa cheia (40g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Sorvete massa, sundae	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1,5 bola média ou 3 colheres sopa (120g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bala, drops, chiclete	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	5 un. (25g)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

<i>Com que frequência costuma</i>	Nunca/raramente	Algumas vezes	Sempre
Acrescentar mais sal na hora de comer, à mesa	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Comer salada crua	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Comer chantilly em sobremesas	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Comer alimentos fritos	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Comer preparações à milanesa ou dorê	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Comer enlatados	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Comer embutidos	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Comer sanduíches	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>

Liste outros alimentos ou preparações importantes que você costuma comer ou beber pelo menos uma vez por semana que não foram mencionados.

Alimento	Frequência	Quantidade consumida

Esse questionário foi validado no estudo:

Salvo V, Godoy S, Gimeno A. Reprodutibilidade e validade do questionário de frequência de consumo de alimentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 36(4):505-512, 2002.

7.5 Termo de consentimento

7.5.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Pesquisa

Projeto: “Correlação entre obesidade e adipocinas séricas (adiponectina e PAI -1) em mulheres com e sem câncer de mama da Coorte de Rastreamento Mamográfico Núcleo Mama Porto Alegre”

Introdução

O câncer de mama é a doença mais comum entre mulheres, e é considerada uma doença provocada por fatores de natureza hormonal, genética e ambiental. Um dos fatores de risco para câncer de mama mais comumente encontrados na população é a obesidade. Nela, pode haver um aumento de substâncias chamadas de adiponectinas, que relacionam-se com o câncer de mama. Porém, existem poucas pesquisas sobre isso realizadas com mulheres brasileiras, o que dificulta o entendimento dessa associação.

Justificativa e objetivos da pesquisa

Este é um estudo de pesquisa que será feito com mulheres que pertencem ao Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA) que tem como objetivo verificar a correlação entre obesidade, adipocinas séricas (adiponectina e PAI-1) e câncer de mama. Com esse estudo pretendemos facilitar o entendimento desta relação, visto que não sabemos ao certo qual é relação dos níveis destas substâncias com câncer de mama.

Procedimentos e Riscos ou desconfortos potenciais

Dados para a pesquisa serão obtidos através de questionários aplicados uma única vez posteriormente a assinatura deste documento e no mesmo dia da coleta de sangue.

Para determinarmos os níveis de adipocinas séricas será coletada uma pequena amostra de seu sangue (10 ml) uma única vez. Após a coleta de sangue, as amostras serão processadas e armazenadas num período de 180 dias no Serviço de Patologia Clínica e no Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e posteriormente encaminhadas ao Laboratório Nobel para as devidas análises.

No momento da coleta de sangue poderá haver alguma dor em decorrência da punção da pele. Complicações de coleta de sangue são raras e geralmente são de pequeno porte. Se

houver extravasamento de sangue da veia no local da punção geralmente há uma mancha roxa (hematoma) e um pequeno desconforto que desaparece em poucos dias.

Benefícios esperados

Nós ainda não sabemos qual a relação exata entre adipocinas (adiponectina e PAI-1) e o risco para câncer de mama em mulheres do Rio Grande do Sul, e este estudo está sendo conduzido justamente para tentar verificar tal associação.

Caso alguma informação derivada deste estudo seja importante para você todo o esforço será realizado para informá-la.

Você tem o direito de recusar-se a participar deste projeto e sua recusa não afetará de nenhuma maneira o seu cuidado (ou de seus familiares) no Núcleo Mama Porto Alegre ou no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Em caso de dúvidas, favor entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Hospitalar Moinhos de Vento (HMV) pelo telefone (51) 3314-3690.

Pesquisador responsável: Dr^a Márcia Silveira Graudenz

7.5.2 Documento de Consentimento

Pelo presente TERMO de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que fui informada, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetida, dos riscos, desconfortos e benefícios do presente projeto de pesquisa, assim como dos procedimentos alternativos aos quais poderia ser submetida, todos acima listados.

1. Declaro ter sido esclarecido sobre a garantia de receber resposta a qualquer pergunta sobre procedimentos, riscos, benefícios ligados à pesquisa e que serei informado quanto ao desenvolvimento de novos exames relacionados.

SIM

NÃO

2. Declaro estar ciente de meu direito de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade de meu tratamento.

SIM **NÃO**

3. Declaro ter sido esclarecido que não receberei nenhuma remuneração financeira

SIM **NÃO**

4. Declaro ter sido esclarecido sobre a segurança de que minha identidade será preservada e que todas as informações por mim fornecidas serão confidenciais.

SIM **NÃO**

5. Autorizo o armazenamento da amostra de meu sangue (plasma), obtido nesse projeto de pesquisa, para utilização futura, caso surjam novos estudos sobre a correlação entre obesidade, adipocinas séricas (adiponectina e PAI-1) e câncer de mama.

SIM **NÃO**

6. Declaro estar ciente de que não há prazo exato ou estipulado para receber resposta do resultado desta pesquisa, mas que este será informado assim que disponível.

SIM **NÃO**

7. Estou ciente de que posso optar por não saber o resultado do teste quando este estiver disponível.

SIM **NÃO**

8. Em caso de impossibilidade de receber o resultado pessoalmente, autorizo meu/minha familiar, Sr/Sra _____ a recebê-lo.

9. Eu expliquei a _____ os objetivos, riscos, benefícios e procedimentos necessários para esta pesquisa, na minha melhor capacidade.

Assinatura do entrevistador

Nome por extenso

Local e Data

Eu li e recebi uma cópia deste formulário de consentimento e concordo em participar da pesquisa.

Eu entendo a informação fornecida por este documento e tive a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer minhas dúvidas sobre a pesquisa.

Nome e assinatura do participante

Local e data