



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**

DAIANNE CRISTINA ROCHA

**INTER-RELAÇÃO ENTRE NUTRIÇÃO E ACHADOS MAMOGRÁFICOS:
ADESÃO ÀS DIRETRIZES NUTRICIONAIS PREVENTIVAS DE CÂNCER, ÍNDICE
INFLAMATÓRIO DA DIETA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E MARCADORES
BIOQUÍMICOS DE INFLAMAÇÃO**

**FORTALEZA – CEARÁ
2017**

DAIANNE CRISTINA ROCHA

INTER-RELAÇÃO ENTRE NUTRIÇÃO E ACHADOS MAMOGRÁFICOS: ADESÃO
ÀS DIRETRIZES NUTRICIONAIS PREVENTIVAS DE CÂNCER, ÍNDICE
INFLAMATÓRIO DA DIETA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E MARCADORES
BIOQUÍMICOS DE INFLAMAÇÃO

Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Coletiva do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva. Área de Concentração: Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Helena Alves de Carvalho Sampaio

FORTALEZA-CEARÁ

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Estadual do Ceará

Sistema de Bibliotecas

Rocha, Daianne Cristina.

Inter-relação entre nutrição e achados mamográficos: adesão às diretrizes nutricionais preventivas de câncer, índice inflamatório da dieta, composição corporal e marcadores bioquímicos de inflamação [recurso eletrônico] / Daianne Cristina Rocha. - 2017.

1 CD-ROM: il.; 4 - pol.

CD-ROM contendo o arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico com 178 folhas, acondicionado em caixa de DVD Slim (19 x 14 cm x 7 mm).

Tese (doutorado) - Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Fortaleza, 2017.

área de concentração: Saúde Coletiva..

Orientação: Prof.* Dra. Helena Alves de Carvalho Sampaio.

1. Mamografia. 2. Câncer de mama. 3. Inflamação. 4. Índice inflamatório dietético. 5. Composição corporal. I. Título.

DAIANNE CRISTINA ROCHA

INTER-RELAÇÃO ENTRE NUTRIÇÃO E ACHADOS MAMOGRÁFICOS: ADESÃO
ÀS DIRETRIZES NUTRICIONAIS PREVENTIVAS DE CÂNCER, ÍNDICE
INFLAMATÓRIO DA DIETA, COMPOSIÇÃO CORPORAL E MARCADORES
BIOQUÍMICOS DE INFLAMAÇÃO

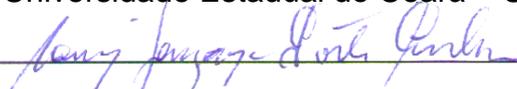
Tese apresentada ao Curso de Doutorado em Saúde Coletiva do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Saúde Coletiva. Área de Concentração: Saúde Coletiva.

Aprovada em: 7 de dezembro de 2017.

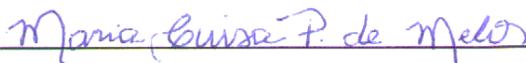
BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Helena Alves de Carvalho Sampaio (orientadora)
Universidade Estadual do Ceará – UECE



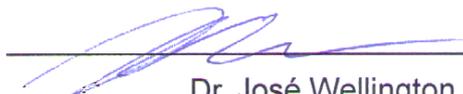
Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro
Universidade Federal do Ceará – UFC



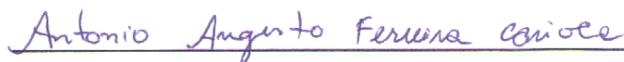
Prof^a. Dr^a. Maria Luisa Pereira de Melo
Universidade Estadual do Ceará – UECE



Prof^a. Dr^a. Thereza Maria Magalhães Moreira
Universidade Estadual do Ceará – UECE



Dr. José Wellington de Oliveira Lima
Universidade Estadual do Ceará – UECE



Prof. Dr. Antônio Augusto Ferreira Carioca
Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Dedico esta conquista aos meus pais,
Sônia e Adalberto, aos meus avós,
Nonato e Cleci, ao meu esposo, Rutson, e
à minha orientadora, Helena Sampaio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar, iluminar e abençoar minha trajetória, e colocar pessoas do bem em meu caminho.

Aos meus pais, Adalberto e Sônia, que me presentearam com a riqueza do estudo, tendo muitas vezes sacrificado os seus sonhos em favor dos meus e dos meus irmãos. Obrigada por entenderem as minhas faltas e momentos de afastamento e reclusão. Gratidão por tanto amor e carinho incondicional que vocês me dão.

Ao meu esposo, Rutson, por seu companheirismo e amor, essenciais para que eu continuasse caminhando focada nos meus objetivos. Nos momentos mais difíceis, que não foram raros neste último ano, sempre me fez acreditar que eu chegaria ao final desta difícil, porém gratificante etapa. Este período nos mostrou a verdade sobre nosso relacionamento: somos uma Família!

À minha orientadora (e mãe acadêmica), professora Helena Sampaio, que me acolheu no primeiro ano da graduação, por seu incentivo, generosidade, carinho, apoio e confiança. Sua orientação e oportunidades concedidas me abriram horizontes e contribuíram para meu crescimento profissional e pessoal. A você meu respeito, afeto, admiração e gratidão eterna.

Aos meus avós, Cleci e Nonato, e irmãos, Débora, Denise e Júnior, pelas atitudes de amor e carinho que tornaram essa caminhada mais alegre e leve. Especialmente à Débora que sempre ajuda de alguma forma e agora participou na coleta de dados e ajudou no transporte do sangue para o posto de saúde.

Ao Dr. Luis Porto, que com sua sabedoria apontou caminhos importantes para esta tese. Suas contribuições foram valiosas. Obrigada pela disponibilidade, amizade e partilha de conhecimentos.

Ao professor José Wellington pelas análises estatísticas. Obrigada pela disponibilidade e por compartilhar seus conhecimentos.

Ao amigo Antônio Augusto que desde o início se faz tão presente na minha vida. Obrigada pelas análises estatística e por tantas outras ajudas.

À professora Ilana que ajudou na análise da dieta. Obrigada pelas contribuições.

Ao Dr. Nitin Shivappa pela disponibilidade e parceria que foram extremamente importantes para este trabalho.

Aos graduandos que participaram da coleta de dados e outras etapas da pesquisa, especialmente Mayane, Luiza, Yanna, Bruna Andrade, Valéria, Ruth, Terlângia, Marília, Leandro e Walter.

À colega, Bruna Yhang, pela companhia nesta jornada.

Às funcionárias do GEEON, Érica, Karine, Andresa, Eli, Jô e Soraia, pela paciência e receptividade.

Às pacientes do GEEON que se dispuseram a colaborar com a pesquisa, meus sinceros agradecimentos!

À todos os colegas de doutorado, alguns desde o mestrado, que vivenciaram momentos de estudo, de escrita de artigo e de tensão.

À Universidade Estadual do Ceará que me proporcionou uma formação acadêmica e profissional sólida e de qualidade. Gratidão pela experiência de vida, ensinamentos e inspirações.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela concessão da bolsa de estudos.

RESUMO

Introdução: A mamografia, radiografia da mama, permite a detecção precoce do câncer, por ser capaz de mostrar lesões em fase inicial. Muitos estudos já mostraram associação entre nutrição e prevenção do aparecimento ou da recidiva do câncer de mama, porém a relação com achados mamográficos ainda não foi estudada. A presença de inflamação tem sido apontada como fator de risco para várias doenças crônicas, o câncer entre elas. Conseqüentemente, caracterizar a dieta do indivíduo de acordo com suas propriedades inflamatórias permite investigar os laços entre dieta, inflamação e doença crônica. **Objetivo:** Analisar a inter-relação entre nutrição, achados mamográficos e inflamação em mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS). **Metodologia:** Pesquisa transversal, de abordagem quantitativa e analítica, desenvolvida de Abril de 2015 a Fevereiro de 2017, em uma Unidade de Saúde, o GEEON (Grupo de Educação e Estudos Oncológicos), que realiza mamografias em pacientes do SUS. A amostra foi composta de 649 mulheres. A coleta de dados abrangeu dados de identificação, demográficos, socioeconômicos, clínicos, de estilo de vida, condições de saúde e medicação, antropométricos e de composição corporal, e dietéticos. Foram compiladas informações constantes nos laudos de mamografia e realizado exame de sangue (hemograma e proteína C reativa - PCR). Os dados dietéticos foram obtidos em dois recordatórios alimentares de 24 horas. Tais dados foram digitados na Plataforma Brasil Nutri e lançados no *Statistical Analysis System* (SAS). As mulheres foram distribuídas em dois grupos: com achados mamográficos alterados e com achados mamográficos não alterados. Os dados de ambos os grupos foram comparados. O consumo alimentar foi comparado com as preconizações dietéticas do World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research - WCRF/AICR (2007) e foi calculado o Índice Inflamatório da Dieta (IID). Como marcadores bioquímicos da inflamação foram analisados PCR, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e a razão neutrófilo/linfócito - RNL. A antropometria incluiu aferição de peso, altura, circunferência da cintura e circunferência do quadril, para cálculo do índice de massa corporal (IMC), índice de massa corporal invertido (IMCi), relação cintura-estatura (RCE), A Body Shape Index (ABSI) e Body Roundness Index (BRI). A composição corporal foi determinada quanto ao percentual de gordura corporal por meio de ultrassom. Utilizou-se os programas SPSS versão 20.0 e Stata versão 11.0

para a análise estatística. Foram realizados os testes Qui-quadrado, t de Student ou Mann-Whitney, regressão linear e regressão logística, com ajuste para variáveis confundidoras, adotando-se $p < 0,05$ como significante. **Resultado:** Em relação às recomendações do WCRF/AICR, o consumo de carne vermelha foi maior entre as mulheres com achados mamográficos alterados ($p = 0,001$). Em relação aos marcadores inflamatórios, a RNL foi associada ao IID ($p = 0,010$). Mulheres com alterações mamográficas tinham maior percentual de gordura corporal ($p = 0,037$). **Conclusão:** Algumas inter-relações entre nutrição, achados mamográficos e inflamação foram comprovadas no presente estudo, embora seja demandado aprofundamento do tema em estudos subsequentes, na busca de outras associações. Os presentes achados são relevantes para a Saúde Coletiva e para a comunidade, direcionando condutas educativas e delineamento de pesquisas futuras.

Palavras-chave: Mamografia. Câncer de mama. Inflamação. Dieta. Índice inflamatório dietético. Composição corporal.

ABSTRACT

Introduction: Mammography, breast radiography, allows the early detection of cancer, because it is capable of showing lesions in the initial phase. Many studies have already shown an association between nutrition and prevention of breast cancer or recurrence, but the relation with mammographic findings has not been studied. The presence of inflammation has been identified as a risk factor for several chronic diseases, cancer among them. Consequently, characterizing the individual's diet according to its inflammatory properties allows investigating the links between diet, inflammation and chronic disease. **Objective:** To analyze the interrelation between nutrition, mammographic findings and inflammation in women users of the Unified Health System (SUS). **Methodology:** Cross-sectional research, quantitative and analytical, developed from April 2015 to February 2017, in a Health Unit, the GEEON (Group of Education and Oncology Studies), which performs mammograms in SUS patients. The sample consisted of 649 women. Data collection included identification data, demographic, socioeconomic, clinical, lifestyle, health and medication conditions, anthropometric and body composition, and dietary data. Consistent information was compiled in mammography reports and a blood test (blood count and C-Reactive Protein - CRP) was performed. Dietary data were obtained through two 24-hour dietary recall. These data were entered in the Brasil Nutri Platform and launched in the Statistical Analysis System (SAS). The women were divided into two groups: with altered mammographic findings and with unchanged mammographic findings. Data from both groups were compared. Dietary intake was compared to dietary recommendations from the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR, 2007) and the Dietary Inflammatory Index (DII) was calculated. As biochemical markers of inflammation were analyzed CRP, leukocytes, neutrophils, lymphocytes and the neutrophil/lymphocyte ratio - RNL. The anthropometry included weight, height, waist circumference, and hip circumference for calculating body mass index (BMI), inverted body mass index (iBMI), waist-to-height ratio (RCE), A Body Shape Index (ABSI) and Body Roundness Index (BRI). Body composition was determined by percentage of body fat by ultrasound. SPSS version 20.0 and Stata version 11.0 were used for statistical analysis. The chi-square, Student t or Mann-Whitney, linear regression and logistic regression tests were used, with adjustment for confounding variables,

adopting $p < 0.05$ as significant. **Results:** In relation to WCRF/AICR recommendations, red meat consumption was higher among women with altered mammographic findings ($p = 0.001$). Regarding the inflammatory markers, the RNL was associated with the IID ($p = 0.010$). Women with mammographic alterations had a higher percentage of body fat ($p = 0.037$). **Conclusion:** Some interrelationships between nutrition, mammographic findings and inflammation were confirmed in the present study, although further research is required in subsequent studies in the search for other associations. The present findings are relevant for Collective Health and for the community, directing educational behaviors and designing future research.

Keywords: Mammography. Breast câncer. Inflammation. Diet. Dietary inflammatory index. Body composition.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Componentes alimentares incluídos no cálculo do índice inflamatório dietético, valores de ingestão do banco de dados com respectivos desvios-padrão e escore global de efeito inflamatório	30
Tabela 2 - Valores representativos do índice inflamatório dietético (IID). Estudo de Desenvolvimento do Índice Inflamatório Dietético, Columbia , SC, EUA, 2011-2012.....	31
Tabela 3 - Distribuição das pacientes avaliadas segundo BI-RADS¹. GEEON (Grupo de Educação e Estudos Oncológicos), Fortaleza-Ceará, 2017²	39
Tabela 4 - Componentes alimentares incluídos no cálculo do Índice Inflamatório Dietético (IID) e seu escore de efeito inflamatório	44
Tabela 5 - Classificação da dieta segundo Índice Inflamatório Dietético (IID).....	45
 Artigo 1	
Tabela 1 - Distribuição das pacientes avaliadas segundo variáveis sociodemográficas e achados mamográficos (n=649). Fortaleza, Brasil, 2017.....	81
Tabela 2 - Variáveis antropométricas, consumo alimentar e nível de atividade física das pacientes avaliadas de acordo com as recomendações do WCRF/AICR¹ e segundo achados mamográficos (n=649). Fortaleza, Brasil, 2017.....	82
Tabela 3 - Distribuição das pacientes avaliadas segundo proporção de adesão às recomendações do WCRF/AICR¹ e achados mamográficos (n=649). Fortaleza, Brasil, 2017.	83
Tabela 4 - Número de recomendações do WCRF/AICR¹ seguidas pelas pacientes avaliadas segundo achados mamográficos (n=649). Fortaleza, Brasil, 2017.	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABSI	<i>A Body Shape Index</i>
ACR	<i>American College of Radiology</i>
AICR	<i>American Institute for Cancer Research</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BRI	<i>Body Roundness Index</i>
CC	Circunferência da Cintura
CLS	<i>Crown-Like Structures</i>
CQ	Circunferência do Quadril
CUP	<i>Continuous Update Project</i>
DHA	Ácido docosahexaenóico
EPA	Ácido eicosapentaenóico
GEEON	Grupo de Educação e Estudos Oncológicos
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-Type 2</i>
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IID	Índice Inflamatório da Dieta
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IMCi	IMC Invertido
MSM	<i>Multiple Source Method</i>
NF-Kb	Fator Nuclear Kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C-Reativa
PPAR	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
R24h	Recordatório Alimentar de 24 Horas
RCE	Relação Cintura-Estatura
RNL	Razão Neutrófilo/Linfócito
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	CÂNCER DE MAMA, INFLAMAÇÃO E DIETA – A PREVENÇÃO EM QUESTÃO	18
2.1	CÂNCER DE MAMA E ACHADOS MAMOGRAFICOS	18
2.2	INFLAMAÇÃO X DIETA X DOENÇA CRÔNICA – UM FOCO SOBRE O CÂNCER E O CÂNCER DE MAMA	23
2.3	DIETA, CÂNCER DE MAMA E ACHADOS MAMOGRAFICOS	26
2.4	ÍNDICE INFLAMATÓRIO DIETÉTICO (IID)	28
3	OBJETIVOS	36
3.1	GERAL	36
3.2	ESPECÍFICOS	36
4	METODOLOGIA	37
4.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	37
4.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	37
4.3	POPULAÇÃO E AMOSTRA	38
4.4	COLETA DE DADOS	39
4.4.1	Dados de identificação, socioculturais e clínicos	40
4.4.2	Achados mamográficos	40
4.4.3	Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal	41
4.4.4	Avaliação Dietética	42
4.4.5	Avaliação Bioquímica	45
4.4.6	Análise estatística dos dados	46
4.5	ASPECTOS ÉTICOS	46
5	RESULTADOS	48
5.1	ARTIGO 1 - ADESÃO ÀS DIRETRIZES NUTRICIONAIS PREVENTIVAS DE CÂNCER E ACHADOS MAMOGRAFICOS DE MULHERES ATENDIDAS EM SERVIÇO DE MASTOLOGIA	49
5.2	ARTIGO 2 - ACHADOS MAMOGRAFICOS E SUA ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES INFLAMATÓRIOS DIETÉTICOS E BIOQUÍMICOS	85
5.3	ARTIGO 3 - INTER-RELAÇÕES ENTRE ACHADOS MAMOGRAFICOS, ÍNDICE INFLAMATÓRIO DIETÉTICO E MARCADORES DE OBESIDADE.	104

REFERÊNCIAS	135
APÊNDICES	154
APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	155
ÍNDICE GLICÊMICO, INFLAMATÓRIO DIETÉTICO E FITOQUÍMICO VERSUS ACHADOS MAMOGRAFICOS	155
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	164
ANEXOS	165
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UECE.....	166
ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1	167
ANEXO C - NORMAS DE SUBMISSÃO DO PERIÓDICO NUTRITION AND CANCER	168
ANEXO D - NORMAS DE SUBMISSÃO DO PERIÓDICO NUTRITION.....	171
ANEXO E - NORMAS DE SUBMISSÃO DO PERIÓDICO NUTRITION RESEARCH	175

1 INTRODUÇÃO

A temática enfocada na presente tese é a análise da potencial relação existente entre achados mamográficos e dieta, especificamente considerando o potencial inflamatório/anti-inflamatório desta, visando o delineamento de ações que possam tanto prevenir o aparecimento, quanto evitar a recidiva do câncer de mama.

A mamografia é a radiografia da mama que permite a detecção precoce do câncer, por ser capaz de mostrar lesões em fase inicial, em tamanho milimétrico (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2015a) e o BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) é uma padronização hierarquizada para interpretação dos achados mamográficos (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY - ACR, 1993).

Nos EUA, as taxas de mortalidade pelo câncer de mama feminino vêm diminuindo desde 1989, devido à detecção precoce por mamografia de rastreamento e melhorias no tratamento (AMERICAN CANCER SOCIETY - ACS, 2015).

Muitos estudos já mostraram associação entre componentes da dieta e a prevenção do aparecimento ou da recidiva do câncer de mama (HILL, 1997; ACS, 2014; INCA, 2015b; MC KENZIE et al., 2015; WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL - WCRF, 2015), porém a relação entre achados mamográficos e dieta ainda não foi estudada.

Foi avaliada a adesão das pacientes atendidas em um serviço de mastologia às dez diretrizes de prevenção de câncer em geral e promoção de saúde do *World Cancer Research Fund* (WCRF) e *American Institute for Cancer Research* (AICR) e a relação com os achados mamográficos (WCRF/AICR, 2007).

Em relação à dieta de forma mais específica, decidiu-se por estudar fatores também ainda pouco explorados, avançando para além da simples composição química e tipo de alimento presente. Assim, foi analisado o índice inflamatório da dieta (IID) que é associado com estado de inflamação crônica de baixo grau, podendo originar uma multiplicidade de doenças crônicas (MIRMIRAN et al., 2012; BAHADORAN et al., 2013.a; BAHADORAN et al., 2013.b; HUANG et al., 2017; SHIVAPPA et al., 2015.a; SHIVAPPA et al., 2015b; SHIVAPPA et al., 2017a,b).

Nos últimos anos, a presença de inflamação tem sido apontada como fator de risco para várias doenças crônicas, o câncer entre elas. No caso do câncer de mama, evidências mostram que a inflamação cria um microambiente no tecido

onde as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio liberadas por células inflamatórias podem causar alterações de DNA potencialmente malignas. Além disso, algumas citocinas inflamatórias promovem crescimento tumoral (TOUVIER et al., 2013).

As concentrações mais elevadas de diversos mediadores inflamatórios, incluindo proteína C-reativa - PCR (AGGARWAL, 2010; ALLIN, NORDESTGAARD, 2011; CALDER et al., 2013), interleucina 6 - IL-6 (KRZYSZEK-KORPACKA, 2013), interleucina 8 - IL-8 (FU et al., 2015) e fator de necrose tumoral alfa - TNF- α (ZHOU et al., 2015), têm sido associadas com o risco de vários cânceres. Por outro lado, as concentrações do hormônio anti-inflamatório adiponectina foram inversamente associadas ao câncer (KELESIDIS; KELESIDIS; MANTZOROS, 2006).

A dieta pode desempenhar papel central na regulação da inflamação crônica. A dieta do tipo ocidental, rica em carne vermelha, laticínios ricos em gordura, cereais refinados e carboidratos simples, tem sido associada com níveis mais elevados de PCR e de IL-6 (ESMAILZADEH et al., 2007). Por outro lado, a dieta mediterrânea, rica em cereais integrais, peixe, frutas e hortaliças verdes, moderada ingestão de álcool e óleo de oliva e baixa ingestão de carne vermelha e manteiga, tem sido associada com níveis mais baixos de inflamação (BONACCIO et al., 2017)

Em um estudo de coorte (Lothian Birth Cohort 1936) foram investigadas as relações potenciais entre biomarcadores de inflamação sistêmica (PCR e fibrinogênio) e alimentos em geral (padrões dietéticos), alimentos isolados (frutas e legumes), além de antioxidantes e flavonóides. A ingestão alimentar de 792 participantes foi avaliada usando um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) composto de 168 itens. Usando análises de regressão logística, os níveis de PCR (normal *versus* elevada) foram associados positivamente ($p < 0,05$) com o padrão alimentar de "saúde-consciente" com baixo teor de gordura e com a ingestão de frutas. O fibrinogênio foi inversamente associado com o padrão dietético Mediterrâneo e com o consumo de frutas (CORLEY et al., 2015).

Conseqüentemente, caracterizar a dieta do indivíduo de acordo com suas propriedades inflamatórias permite investigar os laços entre dieta, inflamação e doença crônica. O IID é uma nova ferramenta para avaliar o potencial inflamatório da dieta (SHIVAPPA et al., 2014a).

Apesar de a relação entre o IID e o câncer de mama estar sendo avaliada (SHIVAPPA et al., 2015; GE et al., 2015; SHIVAPPA et al., 2016; TABUNG et al., 2016; SHIVAPPA et al., 2017), a associação entre os achados mamográficos, marcadores de obesidade e a dieta ainda não tem sido estudada.

Diante do exposto, esta tese apresenta como situação-problema a ausência de estudos confrontando achados mamográficos com: recomendações de prevenção de câncer do WCRF/AICR, potencial inflamatório da dieta, marcados bioquímicos de inflamação e composição corporal, e se propõe a analisar esta possível relação. A relevância da proposta é permitir que se delineie ações em saúde pública mais efetivas na prevenção do câncer de mama, iniciadas já a partir de mamografias de rotina realizadas por mulheres.

2 CÂNCER DE MAMA, INFLAMAÇÃO E DIETA – A PREVENÇÃO EM QUESTÃO

2.1 CÂNCER DE MAMA E ACHADOS MAMOGRAFICOS

De acordo com estimativas mundiais do projeto Globocan 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (*International Agency for Research on Cancer - IARC*), da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012 houve 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer, em todo o mundo. Em 2030, a carga global será de 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes por câncer, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, bem como da redução na mortalidade infantil e nas mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento (INSTITUTO NACIONAL DO CANCER - INCA, 2014).

O câncer de mama é o mais comum em mulheres e a incidência está aumentando nos países em desenvolvimento devido ao aumento da expectativa de vida, urbanização e adoção de estilos de vida ocidental (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2014a). Entre 2008 e 2012 a incidência de câncer de mama aumentou 20%, enquanto a mortalidade, 14% (FERLAY et al., 2014).

Nos Estados Unidos, para o ano de 2015, foram estimados 234 mil casos novos de câncer de mama (AMERICAN CANCER SOCIETY – ACS, 2015).

No Brasil, estima-se a ocorrência de cerca de 57.960 casos novos de câncer de mama para o biênio 2016-2017 (BRASIL, 2015).

Os cânceres da mama podem ser classificados de acordo com as características histopatológicas, por exemplo, carcinoma ductal invasivo (ou infiltração) ou carcinoma lobular invasivo; ou com o *status* do receptor molecular, por exemplo, por estrogênio, progesterona ou HER2 (*human epidermal growth factor receptor-type 2*), ou ambos. Tipos menos comuns de câncer de mama incluem o câncer de mama inflamatório, doença de Paget e angiossarcoma. Apesar de raro (menos de 1%), o câncer de mama também pode ocorrer em homens (WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH - WCRF/AICR, 2014a).

De modo geral, o tratamento compreende a cirurgia conservadora da mama ou mastectomia, dependendo do tamanho, tipo e extensão do tumor. Nódulos linfáticos axilares também podem ser removidos e analisados durante a cirurgia, a

fim de avaliar a presença de metástase. A cirurgia pode ser acompanhada por terapia clínico adjuvante (radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal ou terapia-alvo HER). Mesmo para um tipo similar, o grau de respostas à terapia ou de evolução a longo prazo pode variar entre pacientes (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - IARC, 2014).

Taxas de sobrevida global para câncer de mama variam em todo o mundo e, de modo geral, melhoraram. Isso deve ter ocorrido porque a maioria dos casos de câncer de mama são diagnosticados em estágios iniciais, e estão disponíveis melhores tratamentos. Em muitos países, a taxa de sobrevida em 5 anos para as mulheres diagnosticadas com a Fase I/II (quando o tumor somente se difundiu para tecidos ou nódulos axilares) é de 80 - 90%. Se o tumor atingir estágios mais avançados (difundir para os linfonodos ou órgãos distantes) a taxa de sobrevivência cai para 24% (ACS, 2015).

Muitos fatores genéticos e ambientais têm sido avaliados quanto à relação com o desenvolvimento da doença. Dentre eles, os mais comprovadamente associados ao risco de desenvolver câncer de mama são: maior altura, história familiar de câncer de mama, menor idade na menarca e idade mais avançada na menopausa e o consumo de bebida alcoólica. Além desses, o sobrepeso, a obesidade e o ganho de peso na idade adulta (aumentam o risco na pós menopausa) e o maior peso ao nascer (aumenta o risco na pré menopausa). Em relação à diminuição do risco de desenvolver a doença, no período da pré-menopausa é destacado a atividade física vigorosa e maior gordura corporal. Na pós-menopausa, a atividade física moderada, e maior gordura corporal entre os 18 e 30 anos. E, independente do *status* menopausal, a amamentação (WCRF, 2007; WCRF, 2017a; WCRF, 2017b).

Estimativas mostram que cerca de 22% dos casos de câncer de mama no Brasil podem ser prevenidos não ingerindo bebidas alcoólicas, sendo fisicamente ativo e mantendo um peso saudável (WCRF, 2015).

Até agora, o único método de rastreio do câncer de mama que se provou ser eficaz foi a mamografia. O rastreamento envolve a aplicação sistemática de um método para um câncer específico numa população assintomática visando detectar e tratar o câncer ou pré-cânceres antes que se tornem uma ameaça para o bem-estar do indivíduo ou da comunidade (WHO, 2014b). O rastreio mamográfico é rentável e viável em países com infra-estrutura de saúde que podem assumir

programas organizados de rastreio populacionais a longo prazo. Abordagens de triagem de baixo custo, como o exame clínico das mamas, podem ser utilizadas em ambientes de recursos limitados (WHO, 2014a).

A mamografia é a radiografia da mama que permite a detecção precoce do câncer, por ser capaz de mostrar lesões em fase inicial, muito pequenas (milimétricas), como já citado. É realizada em um aparelho de raio X apropriado, chamado mamógrafo. Nele, a mama é comprimida fornecendo melhores imagens, portanto, melhor capacidade de diagnóstico. Provoca um desconforto, porém é considerado tolerável (INCA, 2015a).

Nos EUA, as taxas de mortalidade devido ao câncer de mama feminino vêm diminuindo desde 1989, devido à detecção precoce por mamografia de rastreio e melhorias no tratamento (ACS, 2015). O rastreio mamográfico reduz a mortalidade do câncer de mama através da detecção em uma etapa precoce. Uma revisão encontrou um declínio de 38% na mortalidade por câncer de mama entre as mulheres que realizaram mamografia (PACI; GROUP, 2012). Atualmente, 61% dos cânceres de mama são diagnosticados em uma fase em que a taxa de sobrevivência relativa de cinco anos é de 99% (HOWLADER et al., 2014).

As microcalcificações, massas, distorções arquiteturais e assimetria bilateral, são lesões características do câncer de mama. As microcalcificações aparecem na mamografia como manchas brancas brilhantes de vários tamanhos e formas (SHANTHI; MURALIBHASKARAN, 2014). Uma massa é definida como uma lesão ocupando um espaço visto em pelo menos duas projeções diferentes. Se uma potencial massa é vista em apenas uma única projeção deve ser chamado de “assimetria” até a sua tridimensionalidade ser confirmada. As massas têm diferentes densidades (contendo gordura, de baixa densidade, isodenso, alta densidade), diferentes margens (circunscritas, microlobular, obscurecida, indistinta, espiculada) e diferentes formas (redonda, oval, lobular, irregular). Distorção arquitetural é definida como a distorção da arquitetura normal sem massa definitiva visível e é menos prevalentes do que massas ou calcificações, é o terceiro sinal mamográfico de câncer e pode indicar alterações malignas especialmente quando integrada com lesões visíveis, como massa, assimetria ou calcificações (BANDYOPADHYAY, 2011).

Tendo em vista que a doença detectada no rastreio é assintomática e os tumores geralmente são menores do que os detectados clinicamente, a detecção precoce pode influenciar a história natural (WHO, 2014b).

Visando melhorar o desempenho do método, padronizar o laudo e a conduta, e reduzir a frequência de biópsia com diagnóstico benigno, o *American College of Radiology* (ACR) publicou em 1993, o *Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)* (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 1993), uma padronização hierarquizada para interpretação dos dados exibidos nas imagens. Outras edições, com algumas modificações foram realizadas em 1995, 1998 e 2003 (ACR, 1995; ACR, 1998; ACR, 2003). Após 20 anos da primeira edição, em 2013, a mais atualizada edição (quinta) foi divulgada com alguns benefícios. Dentre eles, a maior informatização e a apresentação de definições para todas as categorias de BI-RADS (AGUILLAR, 2014).

O Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem republicou o resumo do léxico da quinta edição do BI-RADS® (2013), traduzido livremente pela Comissão Nacional de Mamografia do órgão (COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM, 2014), como exposto no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação do Breast Imaging Reporting and Data System - BI-RADS

Categoria 0: Mamografia incompleta – Necessita de avaliação adicional ou comparação com exames anteriores	
Categoria 1: Negativa	
Categoria 2: Benigna	
Categoria 3: Provavelmente benigna	
Categoria 4:	Categoria 4A: Baixa suspeita de malignidade Categoria 4B: Moderada suspeita de malignidade Categoria 4C: Alta suspeita de malignidade
Categoria 5: Altamente sugestivo de malignidade	
Categoria 6: Biópsia conhecida – malignidade comprovada	

Fonte: Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (2013).

Pela categorização vigente, uma mamografia é considerada negativa para câncer de mama nas categorias 1, 2 e 3 (NASCIMENTO, SILVA, MACIEL, 2010).

A probabilidade de câncer esperado para cada categoria BI-RADS se mantém em: 0% para as categorias 1 e 2; menor que 2% para categoria 3; entre 2 e 10% para a categoria 4A (baixo grau de suspeição); entre 10 e 50% para a categoria 4B (moderado grau de suspeição); entre 50 e 95% para a categoria 4C (alto grau de suspeição); maior que 95% para a categoria 5 (grau de suspeição extremamente alto); 100% para a categoria 6 (diagnóstico de câncer já confirmado). Como apontado no Quadro 1, quando a paciente é classificada na categoria 0, necessita de uma avaliação adicional (ACR, 2013).

De acordo com a literatura, a sensibilidade e especificidade da mamografia variam entre 88% e 93,1%, e entre 85% e 94,2%, respectivamente (INCA, 2007). A sensibilidade depende de fatores como tamanho e localização da lesão, densidade do tecido mamário, qualidade dos recursos técnicos e habilidade de interpretação do radiologista, sendo a especificidade igualmente dependente da qualidade da imagem (GANESAN et al., 2013).

A densidade da mama é apenas um dos pontos descritos nos achados mamográficos. A substituição do parênquima mamário pelo tecido adiposo é um processo dinâmico que ocorre na mama da maioria das mulheres, de acordo com a faixa etária. Embora seja um processo fisiológico, não existe correlação perfeita entre a faixa etária e a substituição adiposa, pois é comum encontrar-se mulheres jovens com a mama bem substituída e mulheres idosas com pouca ou nenhuma substituição na mama. Na mama sem substituição (geralmente da mulher mais jovem), o parênquima mamário ocupa toda a mama (INCA, 2007).

As mamas podem ser classificadas em (INCA, 2007): mamas densas (nenhum tipo de substituição adiposa); mamas predominantemente densas (substituição adiposa menor do que 50% da área da mama); mamas predominantemente adiposas (substituição adiposa maior do que 50% da área da mama); mamas adiposas (substituição adiposa total).

A densidade da mama (mamas densas) representam um fator de risco para o câncer de mama (TICE et al., 2008; ACS, 2014).

2.2 INFLAMAÇÃO X DIETA X DOENÇA CRÔNICA – UM FOCO SOBRE O CÂNCER E O CÂNCER DE MAMA

A inflamação aguda é um processo necessário para resposta natural do corpo à lesão de tecidos, contribuindo para curar feridas e promover regeneração de tecidos. Quando esse processo de inflamação não é controlado corretamente, resulta em inflamação crônica (WARNBERG et al., 2009).

Indicadores sistêmicos elevados de inflamação estão implicados na carcinogênese, sarcopenia, aterosclerose, diabetes, neurodegeneração e outras doenças crônicas (PAWELEC et al., 2014).

Atualmente, pesquisas têm avaliado a associação entre inflamação e câncer, apontando que a inflamação é um importante fator que contribui para o aparecimento do câncer (TOUVIER et al., 2013).

Aproximadamente 20% dos cânceres resultam de um estado inflamatório ou inflamação crônica (AGGARWAL; VIJAYALEKSHMI; SUNG, 2009).

Por muitos anos, o câncer foi predominantemente considerado um processo celular autônomo. Contudo, o estudo do microambiente do tumor tem avançado para o conceito emergente de que a progressão do tumor é dependente de uma densa rede de interações entre células cancerosas, definição de nicho celular e a vasculatura circundante. Talvez um dos mais importantes aspectos do microambiente do tumor seja a capacidade das células cancerígenas para modular a resposta inflamatória por meio de mediadores solúveis (ELINAV et al., 2013).

A inflamação exerce impacto desde a iniciação tumoral até a instalação da doença metastática. Diversas evidências conectam câncer e inflamação: doenças inflamatórias crônicas estão associadas a risco aumentado de câncer; células e moléculas inflamatórias estão presentes no microambiente tumoral; ausência de mediadores inflamatórios inibe a progressão tumoral e metástase; e uso prolongado de anti-inflamatórios reduz o risco de mortalidade por câncer (ELINAV et al., 2013). A ativação de NF-Kb (fator nuclear kappa B) ocorre na maioria tumores por estímulos inflamatórios ou mutações oncogênicas, e resulta em efeitos pró-inflamatórios e proliferativos (BEN-NERIAH; KARIN, 2011).

O conceito de câncer induzido por inflamação foi fortemente estabelecido durante a década passada, mas muitos dos mecanismos que ligam processos

inflamatórios aos seus efeitos moduladores sobre vários estágios do desenvolvimento do tumor ainda não foram desvendados. Alguns dos eventos moleculares que coordenam a interação entre células cancerosas e microambiente inflamatório têm sido determinados. No entanto, questões fundamentais permanecem a serem respondidas, e isso limita a capacidade de explorar o conhecimento crescente da associação da inflamação com o câncer para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (ELINAV et al., 2013).

Entre os vários marcadores inflamatórios, a PCR é produzida no fígado em resposta a níveis elevados de citocinas após um estímulo inflamatório, sendo um biomarcador sistêmico e amplamente utilizado para o diagnóstico de inflamação aguda e crônica (PEPYS, HIRSCHFIELD, 2003; KAPTOGE et al., 2010).

Pessoa et al. (2015) comparando os níveis de PCR de pessoas eutróficas e com sobrepeso (com/sem síndrome metabólica) encontraram que pessoas com síndrome metabólica tinham aumento significativo de PCR.

Uma doença que já foi reconhecida como inflamatória é a obesidade, onde após um primeiro estudo, realizado com ratos, foi demonstrada maior expressão do TNF- α no tecido adiposo (HOTAMISLIGIL et al., 1993). Desde então, outros estudos têm encontrado uma relação entre a obesidade e a alteração das funções metabólicas e endócrinas do tecido adiposo, demonstrando que, em indivíduos obesos, o tecido adiposo aumenta a síntese de citocinas pró-inflamatórias, como o angiotensinogênio, TNF- α , IL-6, leptina e outras. A resposta inflamatória da obesidade leva não somente à elevação da expressão de adipocinas pró-inflamatórias, mas também à redução daquelas com propriedades anti-inflamatórias, como a adiponectina (SAITO, 2013).

O tecido adiposo branco desempenha um papel crítico na regulação de processos inflamatórios, como um órgão endócrino e produtor de adipocitocinas (STOFKOVA, 2009).

A obesidade, através de suas características inflamatórias, tem importante papel no desenvolvimento e prognóstico do câncer de mama (PAPA et al., 2013). Iyengar et al. (2015), em um estudo de revisão, apontam que tanto os efeitos locais quanto os sistêmicos da obesidade são susceptíveis a contribuir para o desenvolvimento e progressão do câncer.

Os mecanismos moleculares subjacentes à conexão entre obesidade e câncer são complexos. Já é bem estabelecido que as adipocinas, o aumento da

acumulação de gordura, o processo inflamatório e a resistência à insulina podem contribuir para o câncer associado à obesidade (Zhang et al., 2016a). Um vínculo importante entre obesidade e câncer de mama é o estrogênio, que atua na iniciação e progressão do câncer de mama. Na obesidade, a conversão de androstenediona para estrogênio nos adipócitos periféricos é aumentada, enquanto a biodisponibilidade do estrogênio diminui (CARMICHAEL et al., 2004). A resistência à insulina e aumento do IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) em mulheres obesas tem efeito sinérgico com o estrogênio, promovendo a carcinogênese mamária. A inflamação crônica pode conduzir a síntese de estrogênio através do aumento da formação de macrófagos em CLS (*crown-like structures*). A presença de CLS pode associar Índice de Massa Corporal (IMC) e câncer de mama, e atuar como um biomarcador para o risco ou pior prognóstico de câncer de mama (MORRIS et al., 2011). Estudo recente também sugeriu que a obesidade foi associada à metilação de genes relacionados a tumores de mama estrógeno positivos, atuando desse modo na expressão da carcinogênese relacionada aos genes (HAIR et al., 2015).

Nos indivíduos obesos geralmente estão aumentados os níveis de PCR (VISSER et al., 1999; PAEPEGAEY et al., 2015), assim como os níveis de PCR-us (RAWSON et al., 2003; MEDEHOUEYOU et al., 2015). Níveis elevados de TNF- α e IL-6 circulantes ocorrem em mulheres obesas e têm sido associados com o desenvolvimento e progressão de tumores da mama (HURSTING et al., 2012).

A dieta pode desempenhar um papel central na regulação da inflamação crônica. A dieta do tipo ocidental, que é rica em carne vermelha, laticínios ricos em gordura, cereais refinados e carboidratos simples, tem sido associada com níveis mais elevados de PCR e de IL-6 (ESMAILZADEH et al., 2007). Por outro lado, a dieta mediterrânea, que é rica em cereais integrais, peixe, frutas e hortaliças verdes, moderada ingestão de álcool e óleo de oliva e baixa ingestão de carne vermelha e manteiga, tem sido associada com níveis mais baixos de inflamação (DALZIEL et al., 2006).

Navarro et al. (2014), em um estudo com jovens adultos, encontraram que o consumo de vegetais crucíferos influenciou os níveis de IL-6, mas não os de PCR. Outros estudos têm sugerido que frutas, vegetais e grãos integrais são associados com baixas concentrações de PCR (OLIVEIRA et al., 2009; JULIA et al., 2013).

Nutrientes específicos, tais como ácidos graxos ômega-3 (KALOGEROPOULOS et al., 2010; LABONTÉ et al., 2014; LE MIEUX et al., 2015), fibras (VAN DIJK et al., 2009), vitamina E (GARCIA-BAILO et al., 2011), vitamina C (MIKIROVA et al., 2012), beta-caroteno (WU et al., 2015), vitamina D (CANNELL et al., 2014) e magnésio (CHACKO et al., 2010) também têm sido consistentemente associados com baixos níveis de inflamação.

O consumo moderado de álcool se associa a baixos níveis de inflamação (MOLINA, 2014).

Já o consumo em excesso de carne vermelha foi associado com níveis aumentados de PCR, porém não foi associado com níveis de adiponectina (LEY et al., 2013).

Em uma revisão sistemática, Barbaresko et al. (2013) encontraram que maior consumo de carne ou padrão alimentar estilo ocidental (identificados através da análise de componentes principais ou escores dietéticos) tendeu a ser positivamente associado com biomarcadores de inflamação, predominantemente PCR; já padrões “saudáveis”, representados por dietas ricas em frutas e hortaliças, tenderam a ser inversamente associados.

Portanto, os estudos publicados detectaram padrões alimentares preditivos para biomarcadores, alguns incluindo apenas marcadores inflamatórios e outros também marcadores metabólicos. A maioria dos estudos incluiu o confronto dos dados alimentares com os níveis de PCR, como o marcador indicativo de inflamação crônica. Por outro lado, a relação potencial entre inflamação ocasionada pela dieta e o risco de câncer de mama continua controversa.

2.3 DIETA, CÂNCER DE MAMA E ACHADOS MAMOGRAFICOS

A alimentação influencia diretamente o risco de câncer e o comportamento do tumor (INCA, 2015b). Desde 1930 estudos epidemiológicos têm demonstrado a relação entre dieta e o risco de câncer, dentre eles o de mama (HILL, 1997).

Com base em uma revisão abrangente da literatura, em 2007, o WCRF e o AICR lançaram dez diretrizes de prevenção de câncer em geral e promoção de saúde, que incluem: IMC e circunferência da cintura (CC) adequados; realizar atividade física regularmente; limitar o consumo de alimentos com alta densidade

energética e evitar o consumo de bebidas açucaradas; consumir principalmente alimentos de origem vegetal (frutas, hortaliças, grãos e leguminosas); limitar o consumo de carne vermelha e evitar carnes processadas; evitar o consumo de bebidas alcoólicas; limitar o consumo de sal e evitar grãos e cereais fermentados; evitar o uso de suplementos nutricionais; manter aleitamento materno ao menos por 6 meses; e sobreviventes da doença devem seguir estas diretrizes (WCRF/AICR, 2007).

O WCRF, em seu *Continuous Update Project* (CUP), em 2014, publicou uma revisão sistemática sobre dieta, nutrição, atividade física e pacientes sobreviventes de câncer de mama que abrangeu 213 publicações sobre padrões dietéticos, grupos de alimentos, ingestão de álcool, macronutrientes e outros constituintes da dieta, além da antropometria e do exercício físico. Concluiu-se que existem evidências de que atividade física, alimentos contendo fibras e alimentos contendo soja diminuem o risco de recidiva de câncer de mama; já a gordura total e saturada da dieta e a gordura corporal aumentam o risco. Não houve conclusão com os seguintes componentes da dieta: frutas, hortaliças, alimentos contendo folato, índice glicêmico, carboidratos, proteínas, suplementos dietéticos, ingestão de bebida alcoólica, padrão alimentar, excesso de peso na pré menopausa e ingestão energética (WCRF/CUP, 2014b).

Embora toda a população deva seguir estas recomendações citadas, para o câncer de mama em particular, em 2017, o WCRF destacou alguns fatores, embora com efeitos diferenciados considerando período antes e após menopausa. Assim são implicados no aumento do risco, no período pré-menopausa: maior peso ao nascer. Na pós-menopausa associam-se ao aumento do risco: ganho de peso na idade adulta, e sobrepeso ou obesidade. Independente do *status* menopausal elevam o risco os seguintes fatores: ingestão de bebida alcoólica, maior altura. Em relação à diminuição do risco, no período pré-menopausa: atividade física vigorosa e maior gordura corporal. Na pós-menopausa: atividade física moderada, e maior gordura corporal entre os 18 e 30 anos. Independente do *status* menopausal: amamentação (WCRF, 2017).

Portanto, as evidências variam um pouco considerando ser portadora da doença na pré ou pós menopausa.

Apesar da relação entre a dieta e o câncer de mama ser fortemente discutida, a associação entre os achados mamográficos (alterados x não alterados) e a dieta ainda não tem sido estudada.

A densidade da mama é um intermediário no desenvolvimento do câncer e pode ser medida, avaliada e orientada para possíveis estratégias de prevenção do câncer (GREENDALE et al., 2003; HASHEMI et al., 2017). Sendo assim, é importante identificar fatores que a modificam e utilizar tal conhecimento nas intervenções preventivas.

Há evidências de que padrão alimentar pode alterar a densidade mamária (YAFFE; BOYD, 2005).

Tseng et al. (2007) encontraram que a densidade da mama era inversamente associada ao consumo de vitamina D e diretamente associada ao consumo de proteína, mas este apenas entre as mulheres que não tinham história familiar de câncer de mama. Os autores desse estudo sugeriram que as mulheres com história familiar de câncer de mama podem ter sido estimuladas a mudar o estilo de vida.

Voevodina et al. (2013) encontraram que a adesão ao padrão dietético mediterrâneo e o uso de suplemento multivitamínico e multimineral são inversamente associados com a densidade mamográfica, enquanto que o consumo excessivo de álcool (> 10 g/d) é positivamente associado.

Lindgren et al. (2013) resumindo os estudos atuais sobre dieta e densidade da mama, concluíram que as associações mais fortes estão entre vitamina D, cálcio, gordura e álcool em mulheres na pré-menopausa.

2.4 ÍNDICE INFLAMATÓRIO DIETÉTICO (IID)

A fim de tornar mais operacional a avaliação da dieta quanto ao seu potencial pró-inflamatório ou anti-inflamatório, Cavicchia et al. (2009) desenvolveram o Índice Inflamatório Dietético (IID).

O primeiro passo para o desenvolvimento deste índice foi a revisão de literatura, pesquisando o papel dos compostos alimentares sobre cinco marcadores inflamatórios: interleucina -1 beta (IL-1 β), IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e PCR. Foram utilizadas várias estratégias de busca para cada termo a fim de diminuir a probabilidade de omissão de artigos relevantes.

Um total de 929 artigos publicados no período de 1950 a 2007, foram avaliados e classificados em escores. Foi dado um peso aos artigos de acordo com as suas características: em estudos conduzidos com seres humanos, foram atribuídos pesos 10, 8, 7 e 6, respectivamente para estudos experimentais, de coorte, de caso-controle ou transversais; peso 5 para estudos experimentais com animais; e peso 3 para estudos experimentais em cultura de células.

A partir da avaliação dos artigos foram identificados 41 componentes alimentares que mostraram ter efeito pró-inflamatório, anti-inflamatório ou não tiveram efeito, considerando os marcadores avaliados. Para tanto foi estabelecido valor -1 para efeitos pró-inflamatórios (aumento significativo de IL-1 β , IL-6, TNF- α ou PCR ou redução significativa de IL-4 ou IL-10); valor +1 para efeitos anti-inflamatórios (redução significativa de IL-1 β , IL-6, TNF- α ou PCR ou aumento significativo de IL-4 ou IL-10); e valor 0 (zero) se o componente alimentar não afetou o marcador inflamatório (CAVICCHIA et al., 2009).

Os autores, então, a partir de número de artigos com cada componente alimentar, o peso dado ao tipo de estudo e o efeito observado sobre os marcadores da inflamação (anti-inflamatório, pró-inflamatório e sem efeito), propuseram uma lista de valores para estes componentes (CAVICCHIA et al., 2009). Foram incluídos calorias, nutrientes, alimentos, bebidas alcoólicas e fitoquímicos.

Os autores testaram este IID através de um estudo observacional longitudinal que mensurou cuidadosamente os dados dietéticos e PCR-us, em aproximadamente 600 adultos durante 1 ano. A PCR-us foi avaliada como variável contínua e dicotômica (≤ 3 mg/L; > 3 mg/L) da resposta inflamatória, apontando a utilidade deste índice como preditor de inflamação (CAVICCHIA et al., 2009).

Por outro lado, os autores (CAVICCHIA et al., 2009) citaram algumas limitações do estudo: Não foram avaliados padrões alimentares (apenas nutrientes ou outros constituintes de forma isolada); Vieses de publicação (como foi dependente da literatura publicada); 90% da população do estudo foram de brancos não hispânicos; Não foi incluída gordura trans, um componente que vem sendo reconhecido como pró-inflamatório.

Posteriormente, baseado no índice desenvolvido por Cavicchia et al. (2009) e envolvendo integrantes deste grupo, Nitin Shivappa e outros pesquisadores do Programa de Controle e Prevenção do Câncer da Universidade de Carolina do Sul desenvolveram um IID, com a proposta de ser usado em várias populações,

para prever os níveis de marcadores inflamatórios e outros marcadores de saúde (SHIVAPPA et al., 2014a,b). As vantagens deste novo índice em relação ao anterior, foram: ampliação do número de artigos, atingindo até 2010, em um total de 1943 artigos; elaboração dos escores a partir das bases de dados de populações de 11 países (médias de ingestão); inclusão de gordura *trans* nos componentes alimentares, atingindo um total de 45 componentes; maior coerência em relação a classificação – quanto maior o número (mais positivo), mais pró – inflamatório.

A Tabela 1 exibe a proposta destes autores e a Tabela 2 mostra a classificação global por eles proposta.

Tabela 1 - Componentes alimentares incluídos no cálculo do índice inflamatório dietético, valores de ingestão do banco de dados com respectivos desvios-padrão e escore global de efeito inflamatório

(continua)

Componente alimentar	Consumo médio global	Desvio-padrão do consumo global	Escore Inflamatório
Álcool (g)	13,98	3,72	-0,278
Vitamina B12 (µg)	5,15	2,70	0,106
Vitamina B6 (mg)	1,47	0,74	-0,365
β- caroteno (µg)	3718,00	1720,00	-0,584
Cafeína (g)	8,05	6,67	-0,110
Carboidrato (g)	272,20	40,00	0,097
Colesterol (mg)	279,40	51,2	0,110
Energia (kcal)	2056,00	338,00	0,180
Eugenol (mg)	0,01	0,08	-0,140
Gordura total (g)	71,40	19,40	0,298
Fibra (g)	18,80	4,90	-0,663
Ácido fólico (µg)	273,00	70,70	-0,190
Alho (g)	4,35	2,90	-0,412
Gengibre (g)	59,00	63,20	-0,453
Fe (mg)	13,35	3,71	0,032
Mg (mg)	310,10	139,40	-0,484
MUFA (g)	27,00	6,10	-0,009
Niacina (mg)	25,90	11,77	-0,246
Ácidos graxos n-3 (g)	1,06	1,06	-0,436
Ácidos graxos n-6 (g)	10,80	7,50	-0,159
Cebola (g)	35,90	18,40	-0,301
Proteína (g)	79,40	13,90	0,021
PUFA (g)	13,88	3,76	-0,337
Riboflavina (mg)	1,70	0,79	-0,068
Açafrão (g)	0,37	1,78	-0,140
Gordura saturada (g)	28,60	8,00	0,373
Se (µg)	67,00	25,10	-0,191
Tiamina (mg)	1,70	0,66	-0,098
Gordura trans (g)	3,15	3,75	0,229
Curcuma (mg)	533,60	754,30	-0,785
Vitamina A (RE)	983,90	518,60	-0,401
Vitamina C (mg)	118,20	43,46	-0,424
Vitamina D (µg)	6,26	2,21	-0,446
Vitamina E (mg)	8,73	1,49	-0,419

Tabela 1 - Componentes alimentares incluídos no cálculo do índice inflamatório dietético, valores de ingestão do banco de dados com respectivos desvios-padrão e escore global de efeito inflamatório (conclusão)

			(conclusão)
Zn (mg)	9,84	2,19	-0,313
Chá verde/preto (g)	1,69	1,53	-0,536
Flavan-3-ol (mg)	95,80	85,90	-0,415
Flavonas (mg)	1,55	0,07	-0,616
Flavonóis (mg)	17,70	6,79	-0,467
Flavononas (mg)	11,70	3,82	-0,250
Antocianidinas (mg)	18,05	21,14	-0,131
Isoflavonas (mg)	1,20	0,20	-0,593
Pimenta (g)	10,00	7,07	-0,131
Tomilho/Orégano (mg)	0,33	0,99	-0,102
Alecrim (mg)	1,00	15,00	-0,013

Fonte: Traduzido e adaptado de Shivappa et al. (2014a).

Tabela 2 - Valores representativos do índice inflamatório dietético (IID). Estudo de Desenvolvimento do Índice Inflamatório Dietético, Columbia , SC, EUA, 2011-2012

Classificação das dietas de acordo com o potencial inflamatório (IID)	
Máximo	7,98
Percentil 90	4,00
Percentil 75	1,90
Mediana	0,23
Percentil 25	-2,36
Percentil 10	-3,37
Mínimo	-8,87

Fonte: Extraído, traduzido e adaptado de Shivappa et al. (2014a)

Segundo os autores (Shivappa et al., 2014a), este IID pode ser aplicado a qualquer população em que dados dietéticos tenham sido coletados.

O IID, portanto, é baseado em uma extensa literatura incorporando estudos com cultura de células, animais e estudos epidemiológicos sobre o efeito da dieta sobre a inflamação. A pontuação do IID não é dependente de avaliação subjetiva da dieta ou recomendações de ingestão.

Como se baseia na literatura que relaciona dieta e inflamação, o IID não é limitado a micro e macronutrientes, como evidenciado na Tabela 1, mas incorpora componentes comumente consumidos na dieta incluindo flavonoides, especiarias e chá (Shivappa et al., 2014a), aí podendo-se então encontrar uma rede envolvendo câncer, inflamação e constituintes dietéticos, fitoquímicos ou não.

Até Novembro de 2017, 121 artigos utilizando o IID desenvolvido por Nitin Shivappa e colaboradores, em 2014, já foram publicados no Portal Periódicos Capes. Esse índice foi inter-relacionado com os mais variados desfechos e como

não é objetivo desta tese analisar todos esses artigos minuciosamente, optamos por citar apenas alguns:

Wirth et al. (2014a), avaliando policiais americanos, encontraram que indivíduos com IID nos quartis 2 a 4 eram mais susceptíveis de possuir níveis elevados de PCR ($> 3\text{mg/L}$) em comparação com o quartil 1. A intolerância à glicose foi mais prevalente entre os policiais com IID no quartil 4, do que entre aqueles no quartil 1.

Wirth et al. (2014b) examinaram o IID da alimentação de pessoas sem turno fixo de trabalho. Os dados foram provenientes do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2005-2010). Os trabalhadores que tinham turnos de trabalho rotativo, tinham um IID superior, em comparação com os trabalhadores com turnos fixos diários.

Wood et al. (2014) compararam o IID de pessoas com asma ($n = 99$) e pessoas saudáveis ($n = 61$). A pontuação média do IID dos asmáticos foi mais elevada do que a média dos controles saudáveis ($-1,40 \times -1,86$, $p = 0,040$), indicando que suas dietas eram mais pró-inflamatórias.

Shivappa et al. (2015c) utilizando quatro marcadores de inflamação (PCR-us, fibrinogênio, homocisteína e IL-6), testaram a hipótese que elevados escores de IID são associados com aumento dos níveis de tais marcadores. Para o cálculo do IID foram utilizados dezessete indicadores alimentares específicos (carboidratos, proteínas, gorduras totais, gordura saturada, gordura monoinsaturada, gordura poliinsaturada, fibra, colesterol, w-6, tiamina, riboflavina, vitamina B₁₂, Fe, Mg, Zn, vitamina A e vitamina C). O IID foi associado com IL-6 e homocisteína, mas não foi associado com PCR-us e fibrinogênio.

A suposta relação entre o potencial inflamatório da dieta e o câncer vem sendo estudada extensivamente. Pode-se citar a associação com câncer de próstata (SHIVAPPA et al., 2014a), pâncreas (SHIVAPPA et al., 2014), fígado (SHIVAPPA et al., 2015a), endométrio (SHIVAPPA et al., 2015b), colorretal (SHIVAPPA et al., 2015c), esôfago (SHIVAPPA et al., 2015d) e ovário (SHIVAPPA et al., 2016a).

Shivappa et al. (2014) examinaram a capacidade do IID em prever o risco de câncer colorretal no "Iowa Women's Health Study". O IID foi computado em uma coorte de 34.703 mulheres. As análises multivariadas, ajustadas para IMC, hábito de fumar, tempo que permaneceu fumante, terapia de reposição hormonal,

educação, diabetes, e total de ingestão energética, revelaram associações positivas entre IID e risco de câncer colorretal.

Shivappa et al. (2015a) em um estudo do tipo caso-controle, na Itália, examinaram a capacidade do IID em prever o risco de câncer de próstata. Participaram do estudo 1294 casos e 1451 controles. Neste estudo, homens com elevado escore do IID tiveram um maior risco de câncer de próstata, tanto analisando o IID como variável contínua, quanto como variável categórica, pois comparado com homens nos quartis menores do IID, homens no terceiro e no quarto quartis tiveram risco mais elevado.

Shivappa et al. (2015b) em um estudo realizado também na Itália e também do tipo caso-controle, examinaram a capacidade do IID em prever o risco de câncer de pâncreas. Participaram do estudo 326 casos e 652 controles. Associações significativamente positivas foram encontradas em análises multivariadas. Os participantes do estudo com elevado escore do IID tiveram um maior risco de câncer de pâncreas utilizando tanto o IID como variável contínua, quanto categórica, novamente o risco sendo maior nos maiores quartis de consumo.

No estudo de Tabung et al. (2014) o IID foi utilizado na “Women’s Health Initiative” para avaliar prospectivamente este índice em relação ao risco de câncer colorretal em mulheres na pós menopausa. Participaram 152.536 mulheres, com idade entre 50-79 anos e sem câncer colorretal no início do estudo (entre 1993 e 1998), as quais foram acompanhadas até 2010. Durante uma média de 11,3 anos de seguimento, um total de 1.920 casos de câncer colorretal foram identificados. Pontuações mais altas no IID foram associadas com um aumento da incidência de câncer colorretal.

Zamora-Ros et al. (2015) tiveram como objetivo investigar a associação entre o IID, câncer colorretal e uma potencial interação com polimorfismos nos genes inflamatórios. Dados do “Bellvitge Colorectal Cancer Study” foram utilizados (424 casos com câncer colorretal e 401 controles), sendo analisados quatro importantes polimorfismos de nucleotídeos localizados em genes relevantes na inflamação: IL-4, IL-6, IL-8 e *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR γ). Foi observada associação direta entre câncer colorretal e IID. O escore do IID foi inversamente correlacionado com o polimorfismo SNP rs2243250 na IL-4 dos controles. Não houve correlação com outros genes inflamatórios.

Em relação ao câncer de mama, até agora os resultados permanecem inconsistentes.

Nas pesquisas de Ge et al. (2015) e Tabung et al. (2016) nenhuma associação entre câncer de mama e IID foi observada. O primeiro foi um estudo de caso controle realizado na Alemanha com 2887 pacientes com câncer de mama e 5512 mulheres saudáveis. O segundo foi um estudo de coorte, realizado nos EUA, aonde se avaliou o IID de 122.788 mulheres, previamente sem câncer de mama. As participantes foram inscritas no estudo entre 1993 e 1998 e acompanhadas por aproximadamente 16 anos (até 2014), onde apareceram 7.495 casos de câncer de mama e 667 mortes por câncer de mama. Após o controle de múltiplos fatores de confusão, os autores encontraram associação do IID com um maior risco de morte por câncer de mama ($p = 0,030$), porém não foi encontrada associação do IID com a incidência de câncer de mama. Ambos os estudos foram realizados com mulheres pós menopausadas.

Por outro lado, Shivappa et al. (2017a), usando os dados da coorte *Iowa Women's Health Study*, com 34.700 mulheres recrutadas em 1986 e acompanhadas durante 25 anos para analisar a incidência do câncer de mama, encontraram associação entre o IID e a incidência de câncer de mama nas mulheres obesas (HR para IID contínuo: 1.05 por aumento em unidade de IID; 95% IC: 1.02, 1.12; HR para IID tercil: T3 vs T1 = 1.35; 95% IC: 1.10, 1.66, $p = 0.02$).

Usando os dados de um grande estudo de caso-controle da Itália, Shivappa et al. (2017b) examinaram a associação entre o IID e as probabilidades de câncer de mama. Nesta pesquisa, foram avaliados 31 dos 45 componentes alimentares que compõem o IID. Foi encontrada associação positiva entre IID e o risco de câncer de mama, uma vez que as mulheres nos quintis 2, 3, 4 e 5 tinham 33% (OR: 1,33; IC 95%: 1,11, 1,59), 37% (OR: 1,37; IC 95%: 1,13 1,66), 41% (OR: 1,41; IC 95%: 1,15, 1,73) e 75% (OR: 1,75; IC 95%: 1,39, 2,21) de excesso de risco, respectivamente, comparado às mulheres no quintil 1 ($p \text{ trend} < 0,0001$).

Além deste IID discutido até aqui, Reinagel (2006) desenvolveu o sistema IF Rating™ um método científico para determinar os efeitos inflamatórios da dieta. Este índice inflamatório é calculado através de um aplicativo chamado *If Tracker* com mais de 20 diferentes fatores com potencial inflamatório ou anti-inflamatório, como: quantidade e tipo de gordura (gorduras saturadas e *trans* são pró inflamatórias; gordura monoinsaturada é antiinflamatória); ácidos graxos essenciais

(ácido eicosapentaenóico – EPA e ácido docosahexaenóico – DHA são anti-inflamatórios; alta relação ômega 6/3 e elevada quantidade de ácido araquidônico são inflamatórios); vitaminas (vitaminas do complexo B, vitamina K, vitamina C, vitamina E e beta caroteno são anti-inflamatórios); minerais (selênio e zinco são anti-inflamatórios); índice glicêmico (pró inflamatório); e compostos anti-inflamatórios (comumente encontrados no açafrão, gengibre, alho, cebola, abacaxi, e pimentas). Para cada um desses fatores, os pontos são adicionados ou subtraídos com base nos efeitos documentados na inflamação em humanos. O resultado é um número único que estima os efeitos de todos estes fatores.

A idéia de Reinagel (2006) não é sugerir a exclusão na dieta de todos os alimentos com classificação negativa, mas a proporção adequada dos constituintes da dieta. A autora exemplifica citando que algumas frutas, como a maçã, tem uma classificação negativa, mas uma dieta composta apenas de maçã não seria saudável ou equilibrada. O *IF Rating*TM é considerado uma maneira simples de manter todos esses fatores em equilíbrio.

A autora refere que em 2010, pesquisadores da Universidade de São Paulo relataram resultados de um pequeno estudo piloto no qual o *IF Rating*TM conseguiu prever com precisão as respostas inflamatórias em seres humanos. Ela ainda refere que um estudo multicêntrico, financiado, utilizando o *IF Rating*TM para prever marcadores inflamatórios em uma população de risco está atualmente em andamento. O local da realização deste estudo não é citado pela referida autora.

Atualmente, existe apenas um artigo publicado por Pimentel et al. (2016) envolvendo a ferramenta. O estudo foi realizado em Recife e os autores analisaram as características nutricionais e o fator inflamatório da dieta de 72 pacientes em Terapia Renal Substitutiva. Foi encontrado que a maioria dos pacientes tinham uma dieta fortemente inflamatória, refletindo inadequações que também foram encontradas na análise dos macronutrientes, fibras e micronutrientes.

Apesar da escassez de estudos abordando a ferramenta proposta por Reinagel (2006), é recomendável que o *IF Rating*TM seja avaliado, dada sua potencial facilidade de utilização pela população, através do aplicativo que é disponibilizado em versão para sistema operacional androide e IOS.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar a inter-relação entre nutrição, achados mamográficos e inflamação em mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.2 ESPECÍFICOS

- a) Verificar a adesão às diretrizes nutricionais preventivas de câncer e correlacionar com os achados mamográficos;
- b) Identificar os achados mamográficos e sua associação com marcadores inflamatórios dietéticos e bioquímicos;
- c) Examinar as inter-relações entre achados mamográficos, índice inflamatório dietético e marcadores de obesidade.

4 METODOLOGIA

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Este é um subprojeto da pesquisa intitulada “Projeto *PREVENDO* - Saúde, envelhecimento, dieta e inflamação: desenvolvimento, validação e normatização de instrumentos para promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis”, a qual vem sendo realizada desde 2014. A pesquisa maior é do tipo “guarda-chuva”, a qual abriga múltiplos projetos envolvendo diferentes instrumentos aplicáveis ao campo da Nutrição e da Saúde Pública.

Este projeto configura um estudo transversal analítico de abordagem quantitativa.

4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido em uma Unidade de Saúde que realiza mamografias em pacientes do SUS, o GEEON (Grupo de Educação e Estudos Oncológicos).

O GEEON vem atuando na área de oncologia há vinte e cinco anos como entidade civil com personalidade jurídica de direito privado, sem fins lucrativos, com reconhecimento de Utilidade Pública pela Assembléia Legislativa do Estado do Ceará. Funciona como um serviço de referência para diagnóstico em mastologia (SDM) do SUS (Portaria N. 1421 de 14/10/2016, Ministério da Saúde) e como uma extensão universitária e liga acadêmica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (Pró-Reitoria de Extensão – Código QE.2000.PJ.034). O GEEON atua no esclarecimento de lesões suspeitas da mama diagnosticadas nos postos de saúde de Fortaleza, bem como modelo de qualificação para as 20 microrregiões de saúde do estado do Ceará. Para tal, conta com visão integrada da atenção primária, secundária e terciária do câncer mamário, em sintonia com a comunidade organizada, antevendo o controle do câncer de mama no estado do Ceará (GEEON, 2017). Lá são realizadas aproximadamente 400 mamografias por mês, podendo ser esta realizada pelo SUS ou particular, esta última categoria minoritária, considerando a proposta da Instituição.

A coleta de dados da presente pesquisa abrangeu o período de Abril de 2015 a Fevereiro de 2017.

4.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo é constituída por pacientes atendidas pelo SUS e que buscam o Serviço de Mamografia da Instituição citada.

Para se conhecer o perfil das mulheres lá atendidas, considerando os achados mamográficos e o índice inflamatório dietético, realizou-se um estudo piloto.

Inicialmente foram coletadas informações sobre a quantidade de mamografias realizadas no ano de 2014, e os resultados de tais mamografias. Para o diagnóstico das mamografias, foi considerada a categorização do BI-RADS 4ª Edição (ACR, 2013) porque estabelece um léxico uniforme e padronização das condutas a partir de imagens ultrassonográficas das mamas e é a classificação adotada no Brasil, aí se incluindo o local do estudo. No ano de 2014 foram realizadas mamografias em 1672 mulheres, categorizadas como exposto na Tabela 3.

Posteriormente, foi investigado o consumo alimentar junto a 52 mulheres que realizaram a mamografia na instituição supracitada (GEEON), no período de Abril a Julho de 2015. Segundo o BI-RADS, as mulheres foram estratificadas em dois grupos: Grupo 1 aquelas com o BI-RADS categorias 0, 3, 4, 5 ou 6; e Grupo 2 aquelas com BI-RADS categorias 1 ou 2. Pela categorização do BI-RADS (ACR, 2013), incontestavelmente as categorias 4, 5 e 6 são representadas por presença de alterações e as categorias 1 e 2 por ausência destas. A inserção das categorias 0 (zero) e 3 no Grupo 1, deve-se ao fato da categoria 0 (zero) demandar exames adicionais para uma conclusão quanto ao significado de alterações detectadas, portanto não se podendo afastar a possibilidade de haver alterações não benignas; a inclusão da categoria 3 deve-se ao fato desta incluir achados que provavelmente são benignos, mas não necessariamente. Assim, considerando os Grupos 1 e 2, foram encontradas, respectivamente, 13 e 39 mulheres.

Tabela 3 - Distribuição das pacientes avaliadas segundo BI-RADS¹. GEEON (Grupo de Educação e Estudos Oncológicos), Fortaleza-Ceará, 2017²

Categoria do BI-RADS	No. de pacientes	%
0	185	11,06
1	907	54,25
2	520	31,10
3	41	2,45
4	17	1,02
5	2	0,12
6	0	0,00
TOTAL	1672	100,0

Fonte: ¹BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System (AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY, 2013). ²Dados relativos ao ano de 2015.

O índice inflamatório dietético, por se tratar de estudo piloto, foi determinado apenas a partir da metodologia desenvolvida por Reinagel (2006), utilizando o aplicativo *If Tracker*. O cálculo do mesmo ocorreu a partir da média de dois recordatórios alimentares de 24 horas. Segundo a metodologia de Reinagel (2006), 11 mulheres estavam ingerindo uma dieta não inflamatória e 41 uma dieta inflamatória.

Optou-se por uma amostra de conveniência, chegando-se à investigação de 649 mulheres.

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- 1) Mulheres com idade ≥ 18 anos;
- 2) Não serem diagnosticadas com câncer em outros sítios anatômicos, exceto mama;
- 3) Não serem gestantes nem lactantes;
- 4) Estar em atendimento pelo SUS;
- 5) Realizar a mamografia.

O não atendimento a quaisquer dos critérios listados configurou critério de exclusão.

4.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados abrangeu a aplicação de um formulário contendo dados de identificação, demográficos, socioeconômicos, clínicos, de estilo de vida,

condições de saúde e medicação, antropométricos e de composição corporal, e dietéticos (APÊNDICE A). Também foram compilados dados dos laudos da mamografia e coletadas amostras de sangue.

Ao chegar no GEEON para realizar a mamografia ou para mostrar os resultados da mamografia ao médico, em consulta ambulatorial, as pacientes foram convidadas a participar da pesquisa, checando-se os critérios de inclusão. Tendo havido a concordância em participar, o termo de consentimento livre e esclarecido foi lido e assinado pela paciente, iniciando-se o preenchimento do formulário de coleta.

Dados de identificação, demográficos, socioeconômicos, de estilo de vida e o primeiro dos inquéritos alimentares foram obtidos neste primeiro contato, por meio de entrevista com a paciente. Também neste dia, as participantes da pesquisa tiveram suas medidas antropométricas e de composição corporal aferidas, e foi coletado o sangue.

As pacientes foram contatadas novamente para a realização de outro inquérito dietético, através de ligação telefônica.

4.4.1 Dados de identificação, socioculturais e clínicos

Foram coletados os seguinte dados: demográficos e socioeconômicos (sexo, idade, cor, ocupação, escolaridade, renda, problemas de saúde), tabagismo (idade de início ou de interrupção, tempo de tabagismo ou de suspensão do hábito, tipo, consumo médio diário), etilismo (dados de consumo atual ou passado: tempo, frequência, tipo de bebida, quantidade consumida por vez), quantidade de filhos, prática de amamentação (quantos filhos amamentou e por quanto tempo cada um) e história familiar de câncer de mama.

4.4.2 Achados mamográficos

A mamografia já faz parte da rotina do Serviço, independente de outras indicações clínicas. Os achados mamográficos foram classificados de acordo com o BI-RADS, 4ª edição (ACR, 2013) e esse diagnóstico foi transcrito para o instrumento de coleta de dados. As mulheres foram, então, distribuídas em dois grupos, a

exemplo do estudo piloto. O Grupo 1 correspondeu a mulheres com BI-RADS categorias 0,3,4,5 ou 6; o Grupo 2 incluiu mulheres com BI-RADS categorias 1 ou 2.

4.4.3 Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal

Foram aferidos peso, altura, CC e circunferência do quadril (CQ). Esses dados foram obtidos segundo protocolo do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2013). O peso e a altura foram utilizados para cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC), sendo este classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000).

A CC foi aferida para predição de acúmulo de gordura abdominal, sendo classificada em adequada (< 88 cm) e elevada (\geq 88 cm) (WHO, 1997).

Como recentemente outros indicadores de estado nutricional têm sido propostos, principalmente na busca de maior acuidade na detecção de gordura corporal, eles também foram utilizados, a fim de aumentar a precisão em estabelecer a presença ou ausência das relações visadas pelo estudo. São eles em número de quatro:

- 1) Relação cintura-estatura – RCE, proposto por HO et al. (2003)

$$\text{RCE} = \text{CC (cm)}/\text{Estatura (cm)}$$

Classificação: Adequado até 0,5.

- 2) IMC invertido – IMCi, proposto por Nevill et al. (2011)

$$\text{IMCi} = 1000/\text{IMC (cm}^2/\text{kg)}$$

Classificação: Adequado quando está entre 306 e 509.

- 3) *A Body Shape Index* – ABSI, proposto por Krakauer; Krakauer (2012)

$$\text{BSI} = \text{cintura}/(\text{IMC}^{(2/3)} \cdot \text{altura}^{(1/2)})$$

Classificação: Adequado até 0,083.

- 4) *Body Roundness Index* – BRI, proposto por Thomas et al. (2013)

$$\text{BRI} = 364,2 - 365,5 \times \text{excentricidade}$$

$$\text{Excentricidade} = \frac{1}{2} \text{CC}/\pi \text{ ou } \frac{1}{2} \text{CQ}/\pi$$

Classificação: Os resultados variam de 1 (forma corporal mais fina) até 16 (forma mais arredondada do corpo). O adequado é até 5.

Além das medidas antropométricas de adiposidade, e na mesma proposta de aumentar a acuidade das análises, esta também foi avaliada quanto ao percentual corporal, pelo ultrassom, utilizando-se o equipamento BX2000 (BodyMetrix Pro – IntelaMetrix, Inc.) e protocolo de Jackson et al. (1980), que define como pontos anatômicos de aferição o abdômen, tríceps e região supra íliaca, do lado direito do corpo. Considerou-se adequado o percentual de gordura de até 32% (LOHMAN et al., 1991).

4.4.4 Avaliação Dietética

A ingestão alimentar foi investigada via recordatório alimentar de 24 horas (R24h), realizado em dois dias não consecutivos, incluindo um dia de final de semana. O primeiro recordatório foi realizado no primeiro contato com a participante. Para o segundo R24h, as pacientes foram contatadas através de ligação telefônica (NCI, 2017).

Os dados dietéticos foram analisados quanto às recomendações do WCRF/AICR (2007) e quanto ao índice inflamatório da dieta.

4.4.4.1 Recomendações do WCRF/AICR (2007)

Os dados do recordatório alimentar foram inicialmente digitados na Plataforma Brasil Nutri e, posteriormente, lançados no *Statistical Analysis System* (SAS, 1999) para analisar as seguintes preconizações dietéticas do WCRF/AICR (2007):

- 1) Frutas e hortaliças: consumo diário de pelo menos 400g, não se computando hortaliças amiláceas;
- 2) Carnes vermelhas e processadas: máximo de 500g/semana;
- 3) Sal: máximo de 6g/dia;
- 4) Bebidas alcoólicas: máximo de 15g de etanol/dia.

- 5) Densidade energética: menos de 125Kcal/g e evitar o consumo de bebidas açucaradas.

A quantidade média diária de sal consumida foi estimada através da disponibilidade domiciliar (número de dias de duração de 1 kg de sal e quantidade de pessoas que faziam refeições na residência).

4.4.4.2 Índice Inflamatório Dietético (IID)

A etapa inicial para a determinação do IID foi a mesma adotada para determinar se as mulheres seguiam as recomendações do WCRF (2007): os dados do recordatório alimentar foram digitados na Plataforma Brasil Nutri e, posteriormente, lançados no SAS (SAS, 1999).

Ressalta-se que as pacientes foram ainda interrogadas sobre quantidade dos condimentos alho, gengibre, açafrão, cúrcuma, cebola, tomilho, orégano, alecrim e pimenta adquirida em suas residências, duração do uso e o número de pessoas que se alimentavam no seu domicílio, para estimativa do consumo médio individual destes ingredientes. Estas informações foram obtidas em medidas caseiras e convertidas em gramas segundo tabelas brasileiras (PINHEIRO et al., 2008; IBGE, 2011; SABRY et al., 2013).

As bases de dados do *U.S. Department of Agriculture* (USDA, 2015a; USDA, 2015b) foram consultadas para estimativa do consumo de isoflavonas e flavonoides.

Os dados dos dois dias de R24h foram ajustados para variância intrapessoal utilizando-se o programa estatístico *Multiple Source Method* (MSM) (HAUBROCK et al., 2011).

O processo de desenvolvimento e metodologia para o cálculo do IID foi descrito em estudos prévios (SHIVAPPA et al., 2014a; SHIVAPPA et al., 2014b).

Resumidamente, o primeiro passo adotado pelos idealizadores do IID para o desenvolvimento deste índice foi a revisão de literatura, pesquisando o papel dos compostos alimentares sobre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, como interleucina -1 beta (IL-1 β), IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α e PCR. Cerca de 2000 artigos publicados no período de 1950 a 2010 foram avaliados.

A partir da avaliação dos artigos foram identificados 45 componentes alimentares que mostraram ter efeito pró-inflamatório, anti-inflamatório ou não tiveram efeito, considerando os marcadores avaliados.

Os passos referidos a seguir foram realizados para cada componente dietético citado nos artigos, com o intuito de se obter seus escores inflamatórios individuais. Componentes dietéticos que mostraram associação positiva com citocinas pró-inflamatórias ou negativa com citocinas anti-inflamatórias receberam escore +1. As variáveis dietéticas receberam escore -1 quando reduziram citocinas pró-inflamatórias e elevaram as anti-inflamatórias. O valor zero foi atribuído ao componente alimentar que mostrou efeito nulo sobre os marcadores inflamatórios.

Essas pontuações foram ponderadas com base no desenho do estudo. Estes escores e pesos foram utilizados para criar frações pró e anti-inflamatórias para cada componente dietético. A fração anti-inflamatória foi subtraída da fração pró-inflamatória para criar o "escore bruto do constituinte" para cada um dos 45 componentes.

Ressalta-se que a elaboração dos escores foi feita a partir das bases de dados de populações de 11 países.

Para o estudo atual, foram utilizados os 45 componentes alimentares e seu respectivos escores de acordo com o protocolo de Shivappa et al. (2014a,b), como exposto na Tabela 4.

Tabela 4 - Componentes alimentares incluídos no cálculo do Índice Inflamatório Dietético (IID) e seu escore de efeito inflamatório

(continua)

Componente alimentar	Escore Inflamatório	Componente alimentar	Escore Inflamatório
Álcool (g)	-0,278	Riboflavina (mg)	-0,068
Vitamina B12 (µg)	0,106	Açafrão (g)	-0,140
Vitamina B6 (mg)	-0,365	Gordura saturada (g)	0,373
b- caroteno (µg)	-0,584	Se (µg)	-0,191
Cafeína (g)	-0,110	Tiamina (mg)	-0,098
Carboidrato (g)	0,097	Gordura trans (g)	0,229
Colesterol (mg)	0,110	Curcuma (mg)	-0,785
Energia (kcal)	0,180	Vitamina A (RE)	-0,401
Eugenol (mg)	-0,140	Vitamina C (mg)	-0,424
Gordura total (g)	0,298	Vitamina D (µg)	-0,446
Fibra (g)	-0,663	Vitamina E (mg)	-0,419
Ácido fólico (µg)	-0,190	Zn (mg)	-0,313
Alho (g)	-0,412	Chá verde/preto (g)	-0,536
Gengibre (g)	-0,453	Flavon-3-ol (mg)	-0,415
Fe (mg)	0,032	Flavones (mg)	-0,616
Mg (mg)	-0,484	Flavonol (mg)	-0,467

Tabela 4 - Componentes alimentares incluídos no cálculo do Índice Inflamatório

Dietético (IID) e seu escore de efeito inflamatório (conclusão)			
MUFA (g)	-0,009	Flavononas (mg)	-0,250
Niacina (mg)	-0,246	Antocianidinas (mg)	-0,131
Ácidos graxos n-3 (g)	-0,436	Isoflavonas (mg)	-0,593
Ácidos graxos n-6 (g)	-0,159	Pimenta (g)	-0,131
Cebola (g)	-0,301	Orégano (mg)	-0,102
Proteína (g)	0,021	Alecrim (mg)	-0,013
PUFA (g)	-0,337		

Fonte: traduzido e adaptado de Shivappa et al. (2014a)

Após ser multiplicado pela quantidade do componente alimentar ingerido, foram somados todos os escores para se obter o resultado do IID do paciente. Uma maior pontuação no IID indica uma dieta mais pró-inflamatória e uma menor pontuação indica uma dieta mais anti-inflamatória, como mostrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Classificação da dieta segundo Índice Inflamatório Dietético (IID)

Máximo	7,98
Percentil 90	4,00
Percentil 75	1,90
Mediana	0,23
Percentil 25	-2,36
Percentil 10	-3,37
Mínimo	-8,87

Fonte: Adaptado e traduzido de Shivappa et al. (2014a)

4.4.5 Avaliação Bioquímica

As amostras de sangue foram coletadas no GEEON no mesmo dia em que as pacientes compareceram para realizar o exame de mamografia, como já referido. Em todas as participantes, 10 mL de sangue foi extraído pela punção venosa por uma enfermeira qualificada. O sangue foi coletado em ácido etilenodiamina tetracético (EDTA) Vacutainers®. Após ser realizada a coleta de sangue no GEEON, o mesmo era imediatamente transportado até o Posto de Saúde Anastácio Magalhães, localizado há aproximadamente 600m de distância, sendo esta unidade de saúde a responsável pela análise do sangue coletado.

Cinco biomarcadores envolvidos na inflamação sistêmica de baixo grau foram selecionados: a PCR, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e a razão neutrófilo/linfócito - RNL. A RNL foi calculada dividindo a contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos.

Os marcadores inflamatórios sanguíneos foram comparados entre os dois grupos (achados mamográficos alterados x achados mamográficos não alterados),

como variáveis contínuas e como categóricas. Como variável categórica, para a RNL foi utilizado o ponto de corte $\geq 2,8$ (SHEN et al., 2014) e, para a PCR, o ponto de corte $\geq 0,03$ mg/dl como fator de risco para a presença de inflamação (SHIVAPPA et al., 2014b). Para os outros marcadores (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) foi adotado o ponto de corte estabelecido pela literatura (MANUAL DE PROCEDIMENTOS CRIESP, s/d).

4.4.6 Análise estatística dos dados

A análise estatística foi realizada no *software* Stata, versão 11.0 e no SPSS versão 20.0.

Foi realizado o teste de normalidade de Kolmogorv-Smirnov. Dependendo deste resultado as variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa. Foram realizados os testes Qui-quadrado, teste *t* de Student (variáveis com distribuição normal) e teste de Mann-Whitney (variáveis com distribuição não normal).

A avaliação da relação entre IID e BI-RADS foi realizada por meio de regressão linear ajustada por idade, cor auto referida, renda e IMC. O risco para BI-RADS alterado e a relação entre achados mamográficos alterados e marcadores de obesidade foi avaliado por meio da regressão logística ajustada por idade, cor auto referida, renda e IMC.

Modelo de regressão linear foi utilizado para avaliar a associação entre IID e idade, IMC e RQC.

Foi adotado $p < 0,05$ como significativo.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto foi delineado segundo as recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). O mesmo, em sua versão mais ampla, intitulado “Projeto *PREVENDO* - Saúde, Envelhecimento, Dieta e Inflamação: desenvolvimento, validação e normatização de instrumentos para promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis”, foi

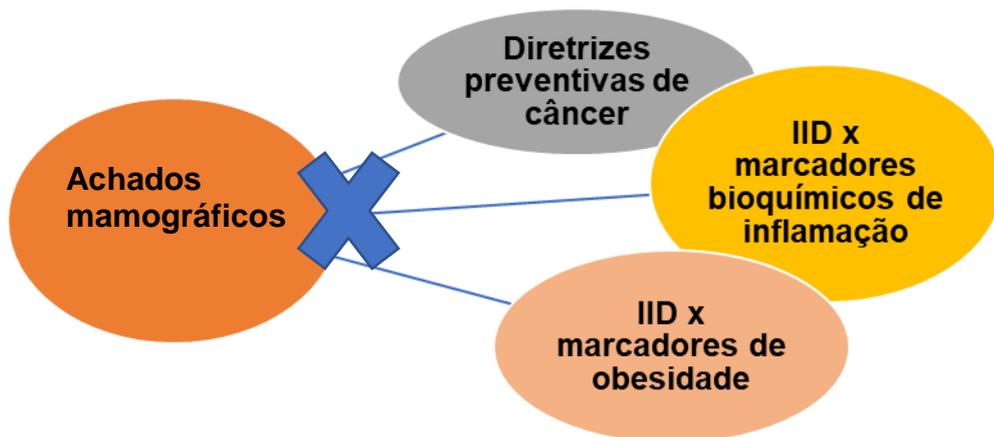
aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Ceará, sob o número do **CAAE**: 18054613.0.0000.5534.

Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B) e foram informadas de forma clara e didática quanto aos objetivos da pesquisa.

5 RESULTADOS

Como resultados desta pesquisa foram elaborados três artigos. O primeiro, intitulado “Adesão às diretrizes nutricionais preventivas de câncer e achados mamográficos de mulheres atendidas em serviço de mastologia”, foi submetido ao periódico *Nutrition and Cancer* (normas de submissão constantes no ANEXO C). O segundo, denominado “Achados mamográficos e sua associação com marcadores inflamatórios dietéticos e bioquímicos”, será submetido ao periódico *Nutrition* (normas de submissão constantes no ANEXO D). Por fim, o artigo de título “Interrelações entre achados mamográficos, índice inflamatório dietético e marcadores de obesidade” será enviado ao periódico *Nutrition Research* (normas de submissão constantes no ANEXO E).

Figura 1 - Resultados desta pesquisa



Fonte: Elaborado pela autora.

Adesão às diretrizes nutricionais preventivas de câncer e achados mamográficos de mulheres atendidas em serviço de mastologia

Daianne Cristina Rocha^{a*}, Helena Alves de Carvalho Sampaio^b, Ilana Nogueira Bezerra^c, Luiz Gonzaga Porto Pinheiro^d, Ana Luiza de Rezende Ferreira^e, Antônio Augusto Ferreira Carioca^f, José Wellington de Oliveira Lima^g.

^aDepartment of Public Health, State University of Ceara, Fortaleza, Brazil;

^bDepartment of Public Health, State University of Ceara, Fortaleza, Brazil;

^cDepartment of Nutrition, State University of Ceara, Fortaleza, Brazil;

^dDepartment of Mastology, Federal University of Ceara, Fortaleza, Brazil;

^eDepartment of Public Health, State University of Ceara, Fortaleza, Brazil;

^fDepartment of Nutrition, University of Fortaleza, Fortaleza, Brazil.

^gDepartment of Public Health, State University of Ceara, Fortaleza, Brazil;

^{a,e}Acquisition of data, interpretation of data, manuscript writing.

^{b,c,d}Conception and design of the study, interpretation of data, manuscript writing, critical revision.

^{f,g}Statistical analysis.

*Provide full correspondence details here including e-mail for

daiannerocha@hotmail.com

441 Ildefonso Albano St, 803 apartment, Fortaleza, CE

60115-000, Brazil

Adesão às diretrizes nutricionais preventivas de câncer e achados mamográficos em mulheres atendidas em serviço de mastologia

O câncer é um problema de saúde pública. O World Cancer Research Fund (WCRF) e o American Institute for Cancer Research (AICR) possuem dez diretrizes de prevenção de câncer em geral e promoção de saúde. A mamografia é a radiografia da mama que permite a detecção precoce do câncer e o BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) é uma padronização hierarquizada para interpretação dos achados mamográficos. O objetivo deste estudo foi avaliar se a adesão de mulheres atendidas em um serviço de mastologia às recomendações do WCRF/AICR tem relação com seus achados mamográficos. Foi realizado um estudo transversal de abordagem quantitativa e analítica. Foram coletados dados sociodemográficos e de estilo de vida (idade, cor auto referida, anos de estudo, renda familiar mensal, prática de atividade física, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas), antropométricos e dietéticos. As mulheres foram classificadas, segundo BI-RADS, em dois grupos: com achados mamográficos alterados e com achados mamográficos normais. Participaram da pesquisa 649 mulheres, sendo 229 com achados mamográficos alterados e 420 com achados mamográficos normais. Apenas o consumo de carne vermelha foi diferente entre os grupos, com maior ingestão entre as mulheres com achados mamográficos alterados ($p = 0,001$).

Introdução

Com base no documento *World Cancer Report 2014* da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), da Organização Mundial da Saúde (OMS), é inquestionável que o câncer é um problema de saúde pública, especialmente entre os países em desenvolvimento, onde é esperado 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025 (1).

O câncer de mama é o mais comum em mulheres tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento e estima-se que uma a cada oito mulheres desenvolverão câncer de mama (2,3).

No Brasil, estima-se a ocorrência de cerca de 57.960 casos novos de câncer de mama para o biênio 2016-2017 (4).

Com base em uma revisão abrangente da literatura, em 2007, o World Cancer Research Fund (WCRF) e o American Institute for Cancer Research (AICR) lançaram dez diretrizes de prevenção de câncer em geral e promoção de saúde, que incluem: manter o índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC) adequados; realizar atividade física regularmente; limitar o consumo de alimentos com alta densidade energética e evitar o consumo de bebidas açucaradas; consumir principalmente alimentos de origem vegetal (frutas, hortaliças, grãos e leguminosas); limitar o consumo de carne vermelha e evitar carnes

processadas; evitar o consumo de bebidas alcoólicas; limitar o consumo de sal e evitar grãos e cereais fermentados; evitar o uso de suplementos nutricionais; manter aleitamento materno ao menos por 6 meses; e sobreviventes da doença devem seguir estas diretrizes (5).

Embora toda a população deva seguir estas recomendações citadas, para o câncer de mama em particular foram destacados alguns fatores, embora com efeitos diferenciados considerando período antes e após menopausa. Assim são implicados no aumento do risco, no período pré-menopausa: maior peso ao nascer. Na pós-menopausa associam-se ao aumento do risco: ganho de peso na idade adulta, e sobrepeso ou obesidade. Independente do status menopausal elevam o risco os seguintes fatores: ingestão de bebida alcoólica, maior altura. Em relação à diminuição do risco, no período pré-menopausa: atividade física vigorosa e maior gordura corporal. Na pós-menopausa: atividade física moderada, e maior gordura corporal entre os 18 e 30 anos. Independente do status menopausal: amamentação (5-7).

Um estudo examinou a associação entre essas recomendações e a incidência de câncer total e específico e relatou uma redução estatisticamente significativa de 16% no risco de câncer de mama em mulheres com maior concordância com as recomendações em comparação com as mulheres com menor concordância na *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) (8). Alguns outros estudos

também mostraram associação entre a adesão às recomendações do WCRF/AICR (5) e a prevenção do aparecimento ou da recidiva do câncer de mama (9-13).

No entanto, a relação entre achados mamográficos e a adesão às recomendações do WCRF/AICR ainda não foi estudada. A mamografia é a radiografia da mama que permite a detecção precoce do câncer (14) e o BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) é uma padronização hierarquizada para interpretação dos achados mamográficos (15).

O objetivo deste estudo, portanto, foi avaliar se a adesão de mulheres atendidas em um serviço de mastologia às recomendações do WCRF/AICR tem relação com seus achados mamográficos.

Metodologia

Foi realizado um estudo transversal de abordagem quantitativa e analítica com mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em um serviço de mastologia, na cidade de Fortaleza, Ceará. A coleta de dados ocorreu no período de Junho/2016 a Fevereiro/2017.

Não foram incluídas no estudo mulheres já diagnosticadas com câncer de qualquer sítio anatômico, não alfabetizadas e com idade inferior a 18 anos.

Foram coletados dados sociodemográficos e de estilo de vida (idade, cor auto referida, anos de estudo, renda familiar mensal, prática de atividade física, tabagismo e consumo de bebidas alcoólicas), antropométricos e dietéticos.

A atividade física foi avaliada através do *International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ (16), e foi considerado adequado fazer, no mínimo, 30 minutos por dia de atividade moderada (atividades ocupacionais, de transporte, domésticas e de lazer foram consideradas) (5-7).

O consumo diário de bebidas alcoólicas foi avaliado em gramas de etanol, sendo que o limite de consumo recomendado pelo WCRF/AICR (5) para mulheres é entre 10 a 15g de etanol/dia, equivalente a uma dose.

Os dados antropométricos coletados foram peso, altura e circunferência da cintura (CC). Esses dados foram obtidos segundo protocolo do *Centers for Disease Control and Prevention* (17). O peso e a altura foram utilizados para cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC), sendo este classificado de acordo com a Organização Mundial da Saúde (18).

A circunferência de cintura (CC) foi aferida para predição de acúmulo de gordura abdominal, sendo classificada em adequada (< 88 cm) e elevada (\geq 88 cm) (19).

O consumo alimentar foi investigado através do recordatório alimentar de 24 horas (RA24h), realizado em duas ocasiões, mínimo considerado satisfatório na literatura especializada. O primeiro recordatório foi realizado no primeiro contato com a participante. Para o segundo RA24h, as pacientes foram contatadas através de ligação telefônica. Um dos dias do RA24h referiu-se ao final de semana (20).

Os dados do recordatório alimentar foram inicialmente digitados na Plataforma Brasil Nutri e, posteriormente, lançados no Statistical Analysis System (21).

Os dados antropométricos, de atividade física e dietéticos foram analisados de acordo com o preconizado pelo WCRF (5):

- IMC e CC dentro da normalidade ($IMC < 25\text{kg/m}^2$ e $CC < 88\text{cm}$);
- Prática regular de atividade física: no mínimo, 30 minutos de atividade moderada/dia;
- Frutas e hortaliças: consumo diário de pelo menos 400g, não se computando hortaliças amiláceas;
- Carnes vermelhas e processadas: máximo de 500g/semana;
- Sal: máximo de 6g/dia;
- Bebidas alcoólicas: máximo de 15g de etanol/dia.
- Densidade energética: menos de 125Kcal/g e evitar o consumo de bebidas açucaradas.

A quantidade média diária de sal consumida foi estimada através da disponibilidade domiciliar (número de dias de duração de 1 kg de sal e quantidade de pessoas que faziam refeições na residência).

As mulheres foram classificadas, segundo BI-RADS, em dois grupos. Aquelas com achados mamográficos alterados (BI-RADS categorias 0, 3, 4, 5 e 6) e aquelas que tinham achados mamográficos normais (BI-RADS categorias 1 e 2).

Foi realizado o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Dependendo deste resultado as variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa. Foram realizados os testes Qui-quadrado, teste *t* de Student (variáveis com distribuição normal) e teste de Mann-Whitney (variáveis com distribuição não normal). Foi adotado $p < 0,05$ como significante.

O estudo foi delineado segundo as recomendações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (22). O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Ceará e todas as participantes forneceram consentimento por escrito.

Resultados

Participaram da pesquisa 649 mulheres, sendo 229 com achados mamográficos alterados e 420 com achados mamográficos normais, com idade de $52,35 \pm 9,26$ anos. As pacientes entrevistadas foram caracterizadas quanto à cor (auto-referida), anos de estudo, renda familiar mensal e tabagismo, como exposto na Tabela 1. Não houve diferença estatística entre os dois grupos. Predominaram mulheres não brancas, com pelo menos 9 anos de estudo e com renda familiar até 3 salários mínimos mensais. A grande maioria não fumava.

A tabela 2 apresenta as características antropométricas, de atividade física e de consumo alimentar das mulheres avaliadas de acordo com as recomendações do WCRF/AICR.

Observa-se que apenas o consumo de carne vermelha foi diferente entre os grupos, com maior ingestão entre as mulheres com achados mamográficos alterados. Em ambos os grupos se destaca a ingestão de frutas e hortaliças bem abaixo do recomendado.

A tabela 3 apresenta a proporção de adesão das mulheres de cada grupo às recomendações do WCRF/AICR. Observa-se que a pior adesão corre em relação ao IMC e quanto à ingestão de frutas e hortaliças. Apesar da maioria ter adesão às recomendações relativas à ingestão de carne vermelha, novamente houve diferença estatística entre os grupos,

com menor adesão de mulheres com achados mamográficos alterados a esta recomendação.

A tabela 4 mostra a distribuição das mulheres avaliadas segundo o número de recomendações do WCRF/AICR seguidas. Não houve diferença entre os grupos.

Discussão

Esse estudo constatou que a maioria das mulheres avaliadas seguia apenas até 3 das recomendações do WCRF/AICR. Tal fato ocorreu tanto entre as mulheres com achados mamográficos normais como entre aquelas com tais achados alterados.

Destacou-se, porém, que as mulheres que tinham os achados mamográficos alterados tanto tinham maiores valores de mediana no consumo de carne vermelha ($p=0,001$), como a minoria delas seguia a orientação quantitativa de carne vermelha recomendada ($p=0,001$).

Embora alguns estudos já tenham investigado a adesão às recomendações de prevenção do câncer entre portadoras e não portadoras de câncer de mama, este é o primeiro estudo a avaliar esta condição segundo achados mamográficos. Tal tipo de investigação é importante, pois permite que se delineie ações em saúde pública mais efetivas na prevenção do câncer de mama, iniciadas já a partir de mamografias de

rotina realizadas por mulheres e aproveitando o contato destas com a unidade de saúde.

Os fatores sociodemográficos e a raça/etnia podem influenciar a adesão de uma mulher às recomendações clínicas de exame mamário, auto-exame mamário ou mamografia, e a probabilidade de ela procurar cuidados adequados no caso de uma massa mamária ser percebida (23). Neste estudo, a maioria das mulheres referiram cor da pele parda ou morena.

Iqbal et al. (24), em estudo realizado nos Estados Unidos, determinaram a proporção de cânceres de mama que foram identificados no estágio inicial em diferentes grupos raciais/étnicos e observaram que comparando com as mulheres brancas em estágio inicial da doença, as mulheres japonesas tinham maior probabilidade de serem diagnosticadas (OR, 1,23; IC 95%, 1,15-1,31, $p < 0,001$) e as mulheres negras apresentavam menor probabilidade de serem diagnosticadas (OR, 0,65; IC 95% 0,64-0,67, $p < 0,001$).

O Brasil é um dos líderes mundiais no controle do tabagismo. Em uma pesquisa telefônica conduzida pelo sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL) nas capitais brasileiras, entre os anos de 2006 e 2015 houve uma redução do percentual de fumantes nas 27 capitais brasileiras de 20,3% para 8,3% no sexo masculino, e de 12,8% para 8,3% no sexo

feminino (25). Portanto, no presente estudo observou-se que o percentual de mulheres que fumam (8,6%) ainda está um pouco acima da média nacional e da mundial, que é de 5,4% (26).

Vários tipos de câncer tem uma relação bem conhecida com o tabagismo, porém os estudos com câncer de mama ainda são controversos. A fumaça de cigarro contém mais de 7.000 produtos químicos, 69 dos quais são carcinógenos, incluindo mais de 20 que são carcinógenos mamários estabelecidos (27). Embora a toxicidade para vários agentes no fumo do tabaco varie com a inalação direta ou indireta, ela é considerada como tendo efeitos semelhantes. Há evidências interessantes, no entanto, de que a proporção de vários produtos químicos tóxicos seja substancialmente pior no fumante passivo do que no fumante ativo (28).

Parada et al. (29) analisaram a exposição à fumaça do cigarro e a sobrevivência de mulheres com câncer de mama. O estudo foi realizado em uma coorte de mulheres (n = 1508). Em um período de 23 anos, 597 mortes foram identificadas (237 associadas com o câncer de mama), porém não houve evidência de associação entre exposição da fumaça do cigarro e a mortalidade por câncer de mama.

O fato das características sociodemográficas e de estilo de vida não diferirem entre os grupos é favorável à interpretação dos resultados relativos à adesão das pacientes às recomendações do WCRF/AICR.

Neste estudo, foi analisado as recomendações pessoais do WCRF/AICR (5), com exceção da análise da densidade energética da dieta, que foi analisada como metas de saúde pública do WCRF/AICR (5), pois tornou mais fácil a análise da dieta e os outros estudos que também trabalharam com as recomendações do WCRF/AICR também assim o fizeram.

No presente estudo, destacou-se a quantidade de mulheres que não seguiam a recomendação de manutenção de peso saudável.

A obesidade é um dos fatores de risco estabelecidos pelo WCRF (5,6) para o câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

Os mecanismos potenciais que são responsáveis pela associação entre câncer de mama e obesidade na pós-menopausa podem envolver inflamação crônica, anormalidades metabólicas e exposição excessiva ao estrogênio endógeno (30).

Em contraste, o WCRF para câncer de mama (5,6) também apontou que o aumento da gordura corporal antes da menopausa diminui o risco de câncer de mama. O mecanismo ainda não é bem compreendido. Alguns fatores potenciais hipotetizados são a exposição reduzida aos estrogênios por interrupção do ciclo menstrual normal, proteção por concentrações aumentadas de progesterona e diferenciação anterior do tecido mamário diminuindo a probabilidade de transformação maligna (30).

A última atualização do WCRF para câncer de mama (6) também destacou que mulheres com sobrepeso ou obesas entre os 18 e 30 anos de idade tem menor risco de câncer de mama.

Ressalta-se que a conclusão do WCRF foi uma interpretação de evidências usando o IMC como o marcador de avaliação da composição corporal. O termo "gordura corporal" foi usado para descrever o(s) fator(es) subjacente a esse risco aumentado, com base em dados epidemiológicos de IMC e evidências de mecanismos subjacentes a excesso de adiposidade e risco de câncer. No entanto, o IMC não foi projetado para descrever a gordura corporal (31) e não descreve a composição corporal.

Portanto, a utilização do IMC pode não descrever de uma forma apropriada a gordura corporal e outras associações podem existir com uma caracterização mais precisa da composição corporal.

Além disso, não se recomenda o aumento da gordura corporal em nenhum momento da vida, tendo em vista a quantidade de doenças relacionadas à obesidade.

Menos da metade das pacientes desta pesquisa seguiam a recomendação de atividade física, o que também é um achado preocupante, já que a obesidade e o estilo de vida sedentário são causa de 25% a 33% de todos os cânceres de mama (32).

Os mecanismos biológicos que explicam o comportamento sedentário associado ao risco aumentado de desenvolver câncer de mama,

são: possíveis efeitos sobre o ganho de peso/excesso de adiposidade corporal, hiperinsulinemia, resistência à insulina e a redução da capacidade de resposta do sistema imune (33).

Em particular, o estilo de vida sedentário tem um impacto crítico em mulheres na pós-menopausa, quando os ovários já não produzem estrogênios e progesterona e a conversão de androgênios em estrogênios pela enzima da aromatase no tecido adiposo se torna a principal fonte daquele hormônio (34).

Em pesquisa com os dados de 3 coortes com sobreviventes de câncer de mama nos Estados Unidos (n=9513) foi analisado o impacto do baixo nível de atividade física na mortalidade por câncer de mama. A pesquisa encontrou que baixo nível de atividade física foi associado com 22% no aumento do risco de mortalidade por câncer (35).

Em relação à densidade energética (DE) da dieta, as medianas se encontravam dentro da recomendação e a proporção de adesão não foi tão baixa, sem diferença nos grupos com e sem achados mamográficos alterados. Corroborando com os achados encontrados, estudo que investigou somente a DE recomendada pelo WCRF/AICR e o risco de câncer de mama também não encontrou nenhuma associação significativa (36).

O consumo adequado de frutas e hortaliças fornece boas concentrações de antioxidantes naturais e fibras, os quais podem promover

a prevenção do câncer e favorecer a saúde em sobreviventes (37). A minoria das mulheres deste estudo (7,14%) apresentou consumo adequado destes alimentos. No Brasil, em geral, a ingestão é limitada, e os últimos levantamentos nacionais apontam que 35,2% dos brasileiros consomem frutas e hortaliças regularmente (38), porém os levantamentos nacionais não investigam quantidade, apenas frequência de consumo.

Neste estudo, a mediana do consumo de frutas e hortaliças foi de 75g, tanto nas pacientes com achados mamográficos alterados como nas pacientes com achados normais. De acordo com o *Global Dietary Database* (39), que fez uma compilação abrangente de informações sobre os níveis de consumo de alimentos e nutrientes em países de todo o mundo, a ingestão mundial de frutas é de 128,8 g/dia. Segundo esse banco de dados, o consumo no Brasil é de 104,1g/dia.

A baixa quantidade de ingestão frutas e hortaliças consumidas pelas mulheres que participaram da pesquisa pode ter influenciado na ausência de diferença de consumo entre os dois grupos analisados.

Divergindo do resultado deste estudo, Bavaresco et al. (40), em estudo com 78 mulheres com câncer de mama, observaram que a maioria das mulheres apresentou consumo de alimentos de origem vegetal, sem amido, dentro do recomendado, antes e após o tratamento, sendo observado ainda um aumento do consumo após o tratamento.

Destacou-se nesse estudo a maior adesão à recomendação do consumo de carne vermelha pelo grupo com achados mamográficos normais, além disso, também foi observado diferença entre as medianas dos dois grupos.

A carne vermelha (de boi, porco, carneiro, bode e cavalo) é classificada pela IARC (41) como um carcinógeno (produto capaz de provocar câncer) "provável" e está na lista do grupo 2A. Esta classificação é reflexo de evidências limitadas de que a carne vermelha causa câncer. Já o WCRF (6) considera que a carne vermelha aumenta o risco de câncer no intestino.

A evidência de estudos prospectivos sobre o papel da ingestão de carne vermelha durante a idade adulta no risco de câncer de mama não é consistente (42). Revisão e meta-análise de estudos prospectivos sobre o consumo de carnes vermelhas não processadas e processadas e incidência de câncer de mama encontrou que a ingestão da carne vermelha não foi associada ao aumento do risco da doença (43). No entanto, a maioria dos resultados foi derivado da dieta durante a meia idade ou mais, e a ingestão de carne vermelha no início da idade adulta pode estar mais relacionada a um risco aumentado de câncer de mama (44).

Em 2006, Cho e colaboradores (45), na pesquisa do *Nurses' Health Study II* com 12 anos de seguimento, relataram associação positiva entre ingestão de carne vermelha e câncer de mama em mulheres pré-

menopáusicas, especialmente naquelas que tinham tumores com receptores hormonais positivos. No entanto, não ficou claro se os achados positivos foram devidos à idade precoce na avaliação da dieta ou a idade relativamente jovem das mulheres no diagnóstico de câncer de mama.

Em outra análise feita com a mesma coorte citada acima, Farvid et al. (46), investigaram a associação entre a fonte proteica da dieta e o risco de câncer de mama. Participaram da pesquisa 88.803 mulheres. Os autores constataram que consumir muita carne vermelha pode elevar risco de câncer de mama em até 22%. Porém, substituir ao menos uma porção de carne vermelha por frango, leguminosas, castanhas ou peixe diminui essa chance em 14%.

Em estudo com 1508 mulheres norte americanas diagnosticadas com câncer de mama que participaram de uma coorte, foi avaliado o consumo de carne assada, grelhada e defumada. Os autores constataram que a elevada ingestão dessas carnes estiveram associadas ao aumento em 23% no risco de mortalidade (HR = 1,23, IC 95% = 1,03 a 1,46) (47).

Alguns dos mecanismos que podem explicar a associação positiva entre alta ingestão de carne vermelha e risco de câncer de mama, são: formação de subprodutos cancerígenos, tais como aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, criados durante o cozimento a alta temperatura; gordura animal e ferro heme da carne

vermelha; e os resíduos hormonais dos hormônios exógenos para estimulação do crescimento em bovinos de corte (46,48).

Nesta pesquisa, não foram coletadas informações sobre o método de preparo da carne.

Em relação ao álcool, seu maior consumo é um fator de risco estabelecido para o câncer de mama na pós-menopausa (49). O etanol é um carcinógeno estabelecido, que pode prejudicar o metabolismo do folato e influenciar o reparo do DNA e os padrões de metilação do DNA (50). Além disso, o etanol está associado a níveis elevados de hormônios sexuais, o que está associado ao aumento do risco de câncer de mama (51).

Neste estudo, a maioria das mulheres apresentou consumo de álcool dentro do recomendado pelo WCRF/AICR. Outros quatro estudos publicados anteriormente que avaliaram a adesão a recomendações individuais em diretrizes de prevenção de câncer e incidência de câncer de mama relataram que a adesão a recomendações de ingestão de álcool foi associada a menor incidência de câncer de mama (11, 13, 36, 52).

Na última atualização do WCRF para câncer de mama (6), destacou-se que o consumo de bebida alcoólica aumenta o risco de câncer de mama, independente da quantidade.

Em relação ao sal, foi observado um elevado percentual de pessoas que não aderiram à recomendação do WCRF/AICR. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população

brasileira consome, em média, 9,6 gramas diários de sal (53). Nesta pesquisa as medianas não foram elevadas, mas ainda assim acima do permitido.

Os resultados deste estudo demonstraram que a maioria das mulheres, tanto as que possuem achados mamográficos alterados quanto as que possuem achados mamográficos normais, não aderiram a várias recomendações do WCRF/AICR, principalmente manutenção do peso corporal adequado e ingestão de frutas e hortaliças.

Em relação ao número de recomendações seguidas por cada paciente, a maioria (71,73%) seguia apenas até 3 recomendações, fato que demanda intensificação de ações educativas.

Reduções consistentes na incidência de câncer de mama foram demonstradas nos estudos de coorte WHI, NIH-AARP e EPIC que compararam os pacientes que possuíam alta adesão ao WCRF/AICR com os pacientes com baixa adesão [HR, 0,78; IC 95%, 0,67-0,92 (9); HR, 0,81; IC 95%, 0,76-0,87 (10); e HR, 0,84; IC 95%, 0,78-0,90 (8), respectivamente].

Harris e colaboradores (12) em um estudo de coorte com 31.514 mulheres demonstraram uma redução de 51% na incidência de câncer de mama (HR, 0,49; IC 95%, 0,35-0,70) quando compararam as pacientes que mais aderiram às diretrizes do WCRF/AICR com as que menos aderiram. Da mesma forma, Hastert et al. (36) também investigaram a

incidência de câncer de mama e sua relação com as diretrizes do WCRF/AICR em uma coorte de mulheres pós-menopausadas com idade entre 50 a 76 anos do estudo VITAL (n = 30.797). As participantes que seguiam pelo menos cinco recomendações do WCRF/AICR em comparação com as que não seguiam nenhuma recomendação tiveram uma redução de 60% na incidência de câncer de mama (HR, 0,40; IC 95%, 0,25-0,65). Além disso, cada recomendação adicional encontrada foi associada a uma redução de 11% no risco de câncer de mama (HR, 0,89; IC 95%, 0,84-0,95).

Em outro estudo, também recente, Nomura et al. (13) avaliaram a adesão às diretrizes do WCRF/AICR e a incidência de câncer de mama entre mulheres pós-menopausadas com e sem fatores de risco não modificáveis no *Iowa Women's Health Study* (IWHS) (n = 36.626). O índice de adesão às 8 recomendações foi dividido em 4 categorias: 0 a 3,5 pontos (baixa adesão); 4,0 a 4,5; 5,0 a 5,5; 6,0 a 8,0 (alta adesão). A alta adesão em comparação com a baixa adesão às diretrizes do WCRF/AICR foi significativamente associada a uma redução na incidência de câncer de mama (HR, 0,76; IC 95%, 0,67-0,87).

Um aspecto limitante deste estudo foi a ausência da análise do status da menopausa, já que algumas das recomendações, como citadas anteriormente, divergiram de acordo com esse status; porém, a longo

prazo, é importante que as recomendações sejam seguidas independente deste status.

Conclusão

A maioria das mulheres não adere à maioria das recomendações do WCRF/AICR. Diante disso, enfatiza-se a importância de acompanhamento e estratégias de educação nutricional, a fim de incentivar hábitos de vida mais saudáveis e melhorar a qualidade da dieta dessas mulheres, prevenindo o aparecimento de alterações nos achados mamográficos e de câncer de mama. Particularmente, a presença de achados mamográficos alterados nas consumidoras de maior quantidade de carne vermelha requer mais estudos, tanto considerando a existência de estudos com achados inconclusivos sobre este tópico, como considerando que não há, ainda, uma comprovação definitiva de associação deste consumo especificamente para o risco de câncer de mama.

References

1. *International Agency for Research on Cancer*. World cancer report 2014.
2. U.S. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Breast, vol. **2013**. Rockville, Maryland, USA: U.S. National Cancer Institute Surveillance Research Program, 2012.

3. *Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors*. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research, 2014.
4. *Estimativa 2016 - Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Brasil. Ministério da Saúde, p. 122, 2015.
5. *Second Expert Report Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007.
6. *Cancer prevention and survival – summary of global evidence on diet, weight, physical activity and what increases or decreases your risk of cancer*. World Cancer Research Fund International. Continuous Update Project (CUP), 2017.
7. *Diet, nutrition, physical activity and breast cancer*. World Cancer Research Fund International. Continuous Update Project (CUP), 2017.
8. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, et al.: Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* **96**(1), 150-63, 2012.

9. Thomson CA, McCullough ML, Wertheim BC, Chlebowski RT, Martinez ME, et al.: Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. *Cancer Prev Res* **7**, 42–53, 2014.
10. Kabat GC, Matthews CE, Kamensky V, Hollenbeck AR and Rohan TE. Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* **101**, 558–69, 2015.
11. Makarem N, Lin Y, Bandera EV, Jacques PF and Parekh N: Concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) guidelines for cancer prevention and obesity-related cancer risk in the Framingham Offspring cohort (1991-2008). *Cancer Causes Control* **26**, 277–86, 2015.
12. Harris HR, Bergkvist L and Wolk A: Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and breast cancer risk. *Int J Cancer* **138**, 2657–64, 2016.
13. Nomura SJ, Inoue-Choi M, Lazovich D and Robien K: WCRF/AICR recommendation adherence and breast cancer incidence among postmenopausal women with and without non-modifiable risk factors. *Int J Cancer* **138**, 2602–15, 2016.

14. *Câncer de mama*. Instituto Nacional do Câncer – INCA, Ministério da Saúde, 2016.
15. American College of Radiology (ACR). *Breast Imaging Reporting and American College of Radiology*, 1993.
16. Benedetti TRB, Antunes PC, Rodriguez-Añez CR, Mazo GZ and Petroski EL: Reprodutibilidade e validade do questionário internacional de atividade física (IPAQ) em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte* **13**(1), 11-6, 2007.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Anthropometry Procedures Manual*, 2013.
18. World Health Organization. The problem of overweight and obesity. In: *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: World Health Organization, 2000.
19. World Health Organization. *Consultation on obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva, p. 1-276, 1997
20. Dietary Assessment Primer. *24-hour Dietary Recall (24HR) At a Glance*. National Institutes of Health, National Cancer Institute. <https://dietassessmentprimer.cancer.gov/>.
21. Statistical Analysis System - SAS. *SAS/STAT user's guide*. (Release 8.0). Cary: 1999. (CD-ROM).

22. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no 466 de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União*, 2012.
23. Svendsen RP, Paulsen MS, Larsen PV, Hansen BL, Stovring H, et al.: Associations between reporting of cancer alarm symptoms and socioeconomic and demographic determinants: a population-based, cross-sectional study. *BMC Public Health* **12**, 2012.
- 24. Iqbal J, Ginsburg O, Rochon PA, Sun P and Narod SA:**
Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States.
JAMA 313(2),165-73, 2015. doi: 10.1001/jama.2014.17322.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2015 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar – Brasília:Ministério da Saúde, 2017.

26. **Ali R, Hay S et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 389(10082), 1885-1906, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X.**
27. United States Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease, Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health, 2010.
28. **Reynolds P: Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 18(1),15-23, 2013. doi: 10.1007/s10911-012-9269-x.**
29. Parada H Jr, Bradshaw PT, Engel LS, Conway K, Steck SE, et al.: Environmental Tobacco Smoke Exposure and Survival Following Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26(2), 278-280, 2017.

30. **James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, et al.**: Obesity in breast cancer-what is the risk factor? *Eur J Cancer* **51(6)**, 705-20, 2015.
31. Rossner S. Paul Pierre Broca (1824–1880). *Obes Rev* **8(3)**, 277, 2007.
32. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, et al.: Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* **290**, 1331-1336, 2003.
33. Schüz J, Espina C, Villain P, Herrero R, Leon ME, et al.: European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* **39** (S1), S1-S10, 2015.
34. Si S, Boyle T, Heyworth J, Glass DC, Saunders C, et al.: Lifetime physical activity and risk of breast cancer in pre-and post-menopausal women. *Breast Cancer Res Treat* **152** (2), 449- 462, 2015.
35. **Nelson SH, Marinac CR, Patterson RE, Nechuta SJ, Flatt SW, et al.**: Impact of very low physical activity, BMI, and comorbidities on mortality among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* **155(3)**, 551-7, 2016. doi: 10.1007/s10549-016-3694-2.
36. Hastert TA, Beresford SA, Patterson RE, Kristal AR and White E: Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and

- risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **22**, 1498–508, 2013.
37. Doyle C, Kushi LH, Byers T, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, et al.: Nutritional and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* **56** (6), 323-53, 2006.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.*
39. National Institutes of Health NCI. Dietary assessment primer <https://dietassessmentprimer.cancer.gov/profiles/recall/>
40. Bavaresco TPF, Dos Santos R, De Liz S, Di Pietro PF, De Assis MAA, et al.: Adesão às recomendações do World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research de mulheres durante

- tratamento para o câncer de mama. *Nutr. clín. diet. hosp* **36**(2),150-157, 2016.
41. International Agency for Research on Cancer. Volume 114: *Consumption of red meat and processed meat*. IARC Working Group. Lyon; 6–13, 2015
42. Genkinger JM, Makambi KH, Palmer JR, Rosenberg L and Adams-Campbell LL: Consumption of dairy and meat in relation to breast cancer risk in Black Women's Health Study. *Cancer Causes Control* **24**(4), 675-84, 2013.
43. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ and Cushing CA: A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev* **23**(2), 349-65, 2010.
44. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH and Willett WC: Premenopausal dietary fat in relation to pre- and post-menopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* **145**(1), 255-65, 2014.
45. Cho E, Chen WY, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.: Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med* **166**(20), 2253-9, 2006.

46. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH and Willett WC:
Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ* 10,348-g3437, 2014.
47. Parada H Jr, Steck SE, Bradshaw PT, Engel LS, Conway K, et al.:
Grilled, Barbecued, and Smoked Meat Intake and Survival Following Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* **109**(6), 2017.
48. Kallianpur AR, Lee SA, Gao YT, Lu W, Zheng Y, et al.: Dietary animal-derived iron and fat intake and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* **107**(1),123-32, 2008.
49. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: Food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer. Washington, D.C: World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 2010.
50. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, et al.: European code against cancer 4th edition: alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol* **39**, S67–S74, 2015.
51. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, et al.: Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br J Cancer* **105**, 709–22, 2011.

52. Catsburg C, Miller AB and Rohan TE. Adherence to cancer prevention guidelines and risk of breast cancer. *Int J Cancer* **135**, 2444–52, 2014.
53. *Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - PNAD 2011*. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasil, 2011.

Tabela. 1 - Distribuição das pacientes avaliadas segundo variáveis sociodemográficas e achados mamográficos (n=649). Fortaleza, Brasil, 2017.

Variável sociodemográfica	Achados mamográficos			Teste ¹
	N (%)			
	Alterados	Normais	Total	
Cor (auto-referida)				
Parda	79 (34,5)	155 (36,9)	234 (36,1)	$\chi^2 = 1,88$ p = 0,757
Morena	79 (34,5)	127 (30,2)	206 (31,7)	
Branca	46 (20,1)	84 (20,0)	130 (20,0)	
Negra	8 (3,5)	16 (3,8)	24 (3,7)	
Outras	17 (7,4)	38 (9,1)	55 (8,5)	
Anos de estudo				
≤ 8	113 (49,3)	208 (49,5)	321 (49,5)	$\chi^2 = 0,54$ p = 0,762
9 - 11	89 (38,9)	170 (40,5)	259 (39,9)	
≥ 12	27 (11,8)	42 (10,0)	69 (10,6)	
Renda familiar (SM) ²				
<1	16 (7,0)	28 (6,7)	44 (6,8)	$\chi^2 = 4,38$ p = 0,357
1-3	172 (75,1)	294 (70,0)	466 (71,8)	
3-5	30 (13,1)	60 (14,3)	90 (13,8)	
≥ 5	5 (2,2)	20 (4,8)	25 (3,9)	
NS ³	6 (2,6)	18 (4,2)	24 (3,7)	
Tabagismo				
Sim	14 (6,1)	42 (10,0)	56 (8,6)	$\chi^2 = 2,83$ p = 0,092
Não	215 (93,9)	378 (90,0)	593 (91,4)	

¹p < 0,05 como nível de significância; ²SM: Salário Mínimo (R\$ 880,00); ³NS: Não sabe.

Tabela. 2 - Variáveis antropométricas, consumo alimentar e nível de atividade física das pacientes avaliadas de acordo com as recomendações do WCRF/AICR¹ e segundo achados mamográficos (n=649). Fortaleza, Brasil, 2017.

Variáveis	Achados mamográficos		Teste ⁴
	Média ± DP ² ou Mediana (IIQ ³)		
	Alterados (n = 229)	Normais (n = 420)	
IMC ⁵ (kg/m ²)	29,14 ± 4,60	28,73 ± 4,95	p = 0,309
CC ⁶ (cm)	86,92 ± 10,17	85,85 ± 10,69	p = 0,219
Atividade física, minutos/dia	24 (4,28; 90,0)	18 (2,14; 68,57)	p = 0,148
DE ⁷ da dieta, kcal/100g	125 (104;144)	123 (106; 144)	p = 0,909
Bebidas açucaradas (mL/dia)	150 (0; 300,0)	150 (0; 240,0)	p = 0,397
Frutas e hortaliças (g/dia)	75,0 (0,0; 180,0)	75,0 (0,0; 201,87)	p = 0,611
Carne vermelha (g/semana)	245 (0,0; 700,0)	0 (0,0; 643,1)	p = 0,001
Bebidas alcoólicas (g etanol/dia)	0,0 (0,0; 30,0)	0,0 (0,0; 0,0)	p = 0,189
Sal (g/dia)	5,6 (3,7; 11,1)	5,6 (3,7; 10,0)	p = 0,417

¹World Cancer Research Found (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR); ²DP: Desvio-Padrão; ³IIQ: Intervalo Interquartil; ⁴p < 0,05 como nível de significância; ⁵IMC: Índice de Massa Corporal; ⁶CC: Circunferência da Cintura; ⁷DE: Densidade Energética.

Tabela. 3 - Distribuição das pacientes avaliadas segundo proporção de adesão às recomendações do WCRF/AICR¹ e achados mamográficos (n=649). Fortaleza, Brasil, 2017.

Variáveis	Achados mamográficos		Teste ³
	Adesão ² , N (%)		
	Alterados (n = 229)	Normais (n = 420)	
IMC ⁴	42 (18,3)	85 (20,2)	0,547
CC ⁵	118 (51,5)	244 (58,1)	0,081
Atividade física	108 (47,2)	181 (43,1)	0,319
DE ⁶ da dieta	114 (49,8)	220 (52,4)	0,527
Bebidas açucaradas	92 (40,2)	177 (42,1)	0,627
Frutas e hortaliças	17 (7,4)	27 (6,4)	0,630
Carne vermelha	139 (60,7)	307 (73,1)	0,001
Bebidas alcoólicas	169 (73,8)	330 (78,6)	0,168
Sal	93 (40,6)	157 (37,4)	0,436

¹World Cancer Research Found (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR); ²Adesão: IMC entre 18,5 e 25 kg/m² e CC menor que 88 cm; realizar, no mínimo, 30 minutos por dia de atividades físicas; consumir uma dieta com no máximo 125 kcal/100g/dia e evitar o consumo de bebidas açucaradas; consumir, no mínimo, 400g de frutas e hortaliças; limitar o consumo de carnes vermelhas a, no máximo, 500g/semana; consumir até 15g/dia de etanol; limitar o consumo de sal a 6g/dia. ³p < 0,05 como nível de significância; ⁴IMC: Índice de Massa Corporal; ⁵CC: Circunferência da Cintura; ⁶DE: Densidade Energética.

Tabela. 4 - Número de recomendações do WCRF/AICR¹ seguidas pelas pacientes avaliadas segundo achados mamográficos (n=649). Fortaleza, Brasil, 2017.

Número de recomendações ²	Achados mamográficos N (%)		Teste ³
	Alterados (n = 229)	Normais (n = 420)	
0	5 (2,2)	6 (1,4)	$\chi^2 = 4,48$ p = 0,482
1	36 (15,7)	44 (10,5)	
2	58 (25,3)	117 (27,9)	
3	75 (32,8)	148 (35,2)	
4	42 (18,3)	80 (19,0)	
5 a 7	13 (5,7)	25 (6)	

¹World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR); ²Recomendações avaliadas: Índice de Massa Corporal e circunferência da cintura; atividade física; densidade energética da dieta e bebidas açucaradas; consumo de frutas e hortaliças; consumo de carnes vermelhas e processadas; ingestão de bebida alcoólica; e sal. ³p < 0,05 como nível de significância.

1 **Título: Achados Mamográficos E Sua Associação Com**
2 **Marcadores Inflamatórios Dietéticos E Bioquímicos**

3
4 D.C. Rocha¹, N. Shivappa², H.A.C. Sampaio¹, L.G.P. Pinheiro³, I.N. Bezerra⁴,
5 J.W.O. Lima¹, A.A.F. Carioca⁵, A.L.R. Ferreira¹

6 ¹*Departamento de Saúde Pública, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza,*
7 *Brasil;*

8 ²*Programa de Prevenção e Controle do Câncer, Universidade de Carolina do*
9 *Sul, Columbia, Carolina do Sul, EUA.*

10 ³*Departamento de Mastologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil;*

11 ⁴*Departamento de Nutrição, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Brasil;*

12 ⁵*Departamento de Nutrição, Universidade de Fortaleza, Fortaleza, Brasil.*

13
14 *Endereço para todas as correspondências e pedido de reimpressão:

15 Daianne Cristina Rocha

16 E mail: daiannerocha@hotmail.com

17 Telefone: +55 (85) 9.8501.6683

18 Endereço: Rua Ildfonso Albano, 441. Ap. 803. Meireles. CEP 60.115-000.

19
20
21 **Título abreviado:** Achados mamográficos, marcadores inflamatórios
22 bioquímicos e dietéticos.

23 **Palavras chave:** Mamografia, inflamação, consumo alimentar, neutrófilos,
24 linfócitos

25 **Conflito de interesse:** Os autores não têm nada a declarar.

26 **Contagem de palavra:** 5000

27 **Número de tabelas:** 7

28 **Fonte de financiamento:** Esta pesquisa não recebeu nenhuma concessão
29 específica de agências de financiamento nos setores público, comercial ou sem
30 fins lucrativos.

31 **Abreviaturas:** BI-RADS, Breast Imaging Reporting and Data System; IID,
32 Índice Inflamatório Dietético; RNL, Razão entre Neutrófilos e Linfócitos; PCR,
33 Proteína C Reativa; R24h, Recordatório Alimentar de 24 horas; MSM, Multiple
34 Source Method; TNF- α , Fator de Necrose Tumoral α ; IL, interleucinas; IFN,
35 interferon; VCAM, molécula de adesão celular-vascular.

36

37

38

39

40 Destaques:

- 41 • A razão entre neutrófilos e linfócitos (RNL) é um marcador de
42 inflamação.
- 43 • O Índice Inflamatório da Dieta (IID) está relacionado à RNL.
- 44 • As associações entre achados mamográficos, dieta e inflamação
45 permanecem incertas.

46 **Resumo**

47 *Introdução:* O estudo dos achados mamográficos permite o delineamento de
48 ações em saúde pública mais efetivas na prevenção do câncer de mama,
49 iniciadas já a partir de mamografias de rotina realizadas por mulheres. O
50 objetivo deste estudo foi verificar se existe associação entre achados
51 mamográficos, Índice Inflamatório da Dieta (IID) e marcadores inflamatórios em
52 mulheres atendidas em serviço público de saúde.

53 *Metodologia:* Foi realizado um estudo transversal analítico de abordagem
54 quantitativa com mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em
55 um serviço de mastologia. As participantes foram estratificadas, segundo BI-
56 RADS (Breast Imaging Reporting and Data System), em dois grupos: com
57 achados mamográficos alterados e com achados mamográficos não alterados.
58 Foram aplicados dois recordatórios alimentares de 24 horas para o cálculo do
59 IID. Cinco biomarcadores envolvidos na inflamação sistêmica de baixo grau
60 foram selecionados: Proteína C Reativa (PCR), leucócitos, neutrófilos, linfócitos
61 e Razão entre Neutrófilos e Linfócitos (RNL).

62 *Resultado:* Não foi encontrada relação entre achados mamográficos e as
63 variáveis estudadas, porém as pacientes em quartis mais elevados do IID
64 *density* apresentaram maiores valores da RNL, com diferença significativa
65 entre os grupos ($p=0,0102$).

66 *Conclusão:* Este estudo constatou associação entre IID *density* e RNL,
67 confirmando este como um novo marcador de inflamação associado ao IID.

68

69

70

71

72

73

74 **Introdução**

75 A neoplasia mamária se caracteriza como relevante problema de
76 saúde pública, sendo o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o
77 mais comum entre as mulheres [1].

78 A mamografia permite a detecção precoce do câncer [2] e o BI-
79 RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) é uma padronização
80 hierarquizada para interpretação dos achados mamográficos [3]. O estudo dos
81 achados mamográficos permite o delineamento de ações em saúde pública
82 mais efetivas na prevenção do câncer de mama, iniciadas já a partir de
83 mamografias de rotina realizadas por mulheres.

84 Muitos fatores genéticos e ambientais têm sido avaliados quanto à
85 relação com o desenvolvimento da doença. Dentre eles, os mais
86 comprovadamente associados ao risco de desenvolver câncer de mama são:
87 maior altura, história familiar de câncer de mama, menor idade na menarca e
88 idade mais avançada na menopausa e o consumo de bebida alcoólica. Além
89 desses, o sobrepeso, a obesidade e o ganho de peso na idade adulta
90 aumentam o risco na pós menopausa e o maior peso ao nascer aumenta o
91 risco na pré menopausa. Em relação à diminuição do risco de desenvolver a
92 doença, no período da pré-menopausa é destacado a atividade física vigorosa
93 e maior gordura corporal. Na pós-menopausa, a atividade física moderada, e
94 maior gordura corporal entre os 18 e 30 anos. E, independente do status
95 menopausal, a amamentação [4,5].

96 Nos últimos anos, a presença de inflamação tem sido apontada
97 como fator de risco para várias doenças crônicas, o câncer entre elas. No caso
98 do câncer de mama, evidências mostram que a inflamação cria um
99 microambiente no tecido onde as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio
100 liberadas por células inflamatórias podem causar alterações de DNA
101 potencialmente malignas. Além disso, algumas citocinas inflamatórias
102 promovem crescimento tumoral [6].

103 O desenvolvimento recente de um Índice Inflamatório Dietético (IID)
104 [7] fornece uma nova ferramenta para avaliar dietas em um *continuum* máximo
105 antiinflamatório para máximo pró-inflamatório. O IID foi construído e validado a
106 partir de vários tipos de estudos e verificou-se que ele pode prever
107 concentrações de vários marcadores inflamatórios [8-11].

108 O IID pode ser avaliado em confronto com a dosagem de
109 marcadores inflamatórios, como a Razão entre Neutrófilos e Linfócitos (RNL), a
110 Proteína C Reativa (PCR), os leucócitos, os linfócitos, os neutrófilos, entre
111 outros, permitindo aprofundar o estudo sobre a interação inflamação, dieta e
112 doenças crônicas.

113 A resposta inflamatória sistêmica medida utilizando-se a RNL foi
114 proposta como um marcador de baixo custo e amplamente disponível [12].
115 Vários estudos têm demonstrado que a elevada RNL está associada com
116 menor sobrevivência a vários tipos de câncer, incluindo o câncer de mama [13].

117 Apesar do avanço dos estudos neste campo, a relação entre dieta e
118 inflamação com achados mamográficos ainda não foi realizada.

119 Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar se existe associação
120 entre achados mamográficos, IID e marcadores inflamatórios em mulheres
121 atendidas em serviço público de saúde.

122

123 **Metodologia**

124 Foi realizado um estudo transversal analítico de abordagem
125 quantitativa com mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em
126 um serviço de mastologia. A coleta de dados ocorreu de Junho/2016 a
127 Fevereiro/2017.

128 O estudo foi delineado segundo as recomendações da Resolução
129 466/12 do Conselho Nacional de Saúde [14] e todos os procedimentos
130 realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres
131 Humanos da Universidade Estadual do Ceará, sob parecer N^o
132 18054613.0.0000.5534.

133

134 ***População, amostra e coleta de dados***

135

136 Compuseram a população as mulheres atendidas no referido serviço
137 para realizar mamografia. Foram incluídas na amostra aquelas que aceitaram
138 participar da pesquisa mediante assinatura de termo de consentimento livre e

139 pós-esclarecido, que tinham 18 anos ou mais de idade, sem câncer de mama
140 diagnosticado, não gestantes e não lactantes, com capacidade cognitiva para
141 responder às perguntas da pesquisa. Adotou-se como critério de exclusão as
142 pacientes que desistiram de realizar a mamografia.

143 Foram coletados dados sociodemográficos (idade, anos de estudo,
144 estado civil, renda familiar mensal, cor auto referida), antropométricos e
145 dietéticos, bem como os relativos à mamografia.

146

147 ***Classificação dos achados mamográficos***

148

149 O Colégio Americano de Radiologia classifica as mamografias da
150 seguinte forma: categoria 0 - avaliação incompleta, exige realização de novo
151 exame; categoria 1 – resultado negativo; categoria 2 - resultados benigno;
152 categoria 3 - resultados provavelmente benignos; categoria 4 - anomalias
153 suspeitas, indica a biópsia; categoria 5 – resultados altamente sugestivo de
154 malignidade, indicado biópsia e esclarecimento definitivo; categoria 6 – biópsia
155 conhecida, malignidade comprovada [15].

156 As mulheres desta pesquisa foram estratificadas, segundo o BI-
157 RADS [15], em dois grupos: aquelas com achados mamográficos alterados (BI-
158 RADS categorias 0, 3, 4, 5 e 6) e aquelas com achados mamográficos não
159 alterados (BI-RADS categorias 1 e 2).

160

161 ***Dados dietéticos***

162

163 A ingestão alimentar foi investigada pelo recordatório alimentar de
164 24 horas (R24h), realizado em duas ocasiões, mínimo considerado satisfatório
165 na literatura especializada. O primeiro recordatório foi realizado no primeiro
166 contato com a participante. Para o segundo R24h, as pacientes foram
167 contatadas via ligação telefônica. Um dos dias do R24h referiu-se ao final de
168 semana [16].

169 Na aplicação do primeiro R24h as participantes foram interrogadas
170 acerca dos condimentos alho, gengibre, açafrão, curcuma, cebola, tomilho,
171 orégano, alecrim e pimenta adquiridos na residência do entrevistado, o tempo
172 de duração do conteúdo da embalagem adquirida e o número de pessoas que

173 se alimentavam no domicílio, estimando-se o consumo médio individual destes
174 ingredientes. Estas informações foram obtidas em medidas caseiras e
175 convertidas em gramas segundo tabelas brasileiras [17-19].

176 Os dados do recordatório alimentar foram inicialmente digitados na
177 Plataforma Brasil Nutri e, posteriormente, lançados no *Statistical Analysis*
178 *System* [20].

179 As bases de dados do *U.S. Department of Agriculture* [21,22] foram
180 consultadas para estimativa do consumo de isoflavonas e flavonoides.

181 A ingestão alimentar habitual foi estimada pelo *Multiple Source*
182 *Method* (MSM), com o objetivo de atenuar a variância intrapessoal [23].

183 Os dados dietéticos foram analisados para o cálculo do IID. Detalhes
184 do desenvolvimento do mesmo já foram previamente descritos [7,8].

185 No presente artigo, foram utilizados os 45 componentes alimentares
186 propostos para o cálculo do IID: álcool (g), vitamina A (re), vitamina B6 (mg),
187 vitamina B12 (μg), β - caroteno (μg), vitamina C (mg), vitamina D (μg), vitamina
188 E (mg), cafeína (g), energia (kcal), proteína (g), carboidrato (g), gordura total
189 (g), ácidos graxos monoinsaturados (g), ácidos graxos poliinsaturados (g),
190 ácidos graxos n-3 (g), ácidos graxos n-6 (g), gordura saturada (g), gordura
191 trans (g), colesterol (mg), fibra (g), eugenol (mg), ácido fólico (μg), ferro (mg),
192 magnésio (mg), niacina (mg), selênio (μg), tiamina (mg), zinco (mg), flavon-3-ol
193 (mg), flavones (mg), flavonol (mg), flavononas (mg), antocianidinas (mg),
194 isoflavonas (mg), chá verde/preto (g), pimenta (g), orégano (mg), alecrim (mg),
195 cebola (g), alho (g), açafrão (g), cúrcuma (mg), gengibre (g).

196 Dado o efeito potencialmente confuso que a ingestão total de
197 energia pode exercer sobre a associação entre IID e doença, o índice IID
198 *density* (IID por 1000 Kcal) foi utilizado neste estudo.

199

200 ***Dados bioquímicos***

201

202 As amostras de sangue foram coletadas no mesmo dia em que as
203 pacientes foram fazer o exame de mamografia. Em todas as participantes, 10
204 mL de sangue foi extraído pela punção venosa por uma auxiliar de
205 enfermagem qualificada. O sangue foi coletado em ácido etilenodiamina
206 tetracético (EDTA) Vacutainers®, centrifugados a 3000 rpm (rotações por

207 minutos) durante 20 minutos, e espécimes de plasma foram aliquotadas e
208 armazenadas a -80°C até serem analisados.

209 Cinco biomarcadores envolvidos na inflamação sistêmica de baixo
210 grau foram selecionados: PCR, leucócitos, neutrófilos, linfócitos e RNL. A RNL
211 foi calculada dividindo a contagem absoluta de neutrófilo pela contagem
212 absoluta de linfócitos.

213 Os marcadores inflamatórios sanguíneos foram comparados entre
214 os dois grupos, como variáveis contínuas e como categóricas. Como variável
215 categórica, para a RNL foi utilizado o ponto de corte $\geq 2,8$ [24] e, para a PCR, o
216 ponto de corte $\geq 0,03$ mg/dl como fator de risco para a presença de inflamação
217 [8]. Para os outros marcadores (leucócitos, neutrófilos e linfócitos) foi adotado o
218 ponto de corte estabelecido pela literatura [25].

219

220 ***Análise estatística***

221

222 Foi realizado o teste de normalidade de Kolmogorv-Smirnov.
223 Dependendo deste resultado as variáveis contínuas foram expressas em média
224 e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas
225 foram expressas em frequência absoluta e relativa. Foram realizados os testes
226 Qui quadrado, *t* de Student (variáveis com distribuição normal) e de Mann-
227 Whitney ou Kruskal-Wallis (variáveis com distribuição não normal).

228 A avaliação da relação entre IID e BI-RADS foi realizada por meio de
229 regressão linear ajustada por idade, cor auto referida, renda e IMC. O risco
230 para BI-RADS alterado foi avaliado por meio da regressão logística ajustada
231 por idade, cor auto referida, renda e IMC.

232 Foi adotado $p < 0,05$ como significante.

233

234 **Resultados**

235

236 Participaram do estudo 532 mulheres. Em relação aos achados
237 mamográficos, 178 (33,46%) foram diagnosticadas com achados mamográficos
238 alterados e 354 (66,54%) com achados mamográficos não alterados.

239 Não houve diferença nos achados mamográficos considerando as
240 variáveis sociodemográficas avaliadas (**Tabela 1**).

241 Não foi encontrada relação entre achados mamográficos e IID
242 *density* (**Tabela 2 e Tabela 3**).

243 Em relação aos achados mamográficos e os marcadores
244 bioquímicos inflamatórios também não foi encontrada nenhuma relação
245 (**Tabela 4 e Tabela 5**).

246 Observou-se que as pacientes em quartis mais elevados do IID
247 *density* apresentaram maiores valores da RNL, com diferença significativa
248 entre os grupos ($p=0,0102$) (**Tabela 6**), mas não foi encontrada relação entre o
249 IID *density* e as variáveis bioquímicas quando estas foram analisadas como
250 variáveis categóricas (**Tabela 7**).

251

252 **Discussão**

253

254 Utilizando o IID *density* desenvolvido para estimar o potencial
255 inflamatório da dieta, avaliamos pela primeira vez uma possível associação
256 entre achados mamográficos, IID e marcadores bioquímicos de inflamação.
257 Como achados mais importantes, encontramos a associação entre a razão
258 neutrófilos/linfócitos (RNL) e o IID. Não achamos associação dos achados
259 mamográficos com o IID.

260 Como a dieta é um conjunto complexo de exposições que podem
261 interagir, a pesquisa sobre os possíveis efeitos da dieta, inflamação e
262 ocorrência de câncer é metodologicamente desafiadora [26].

263 Os neutrófilos, linfócitos, leucócitos, PCR e RNL têm sido
264 investigados e validados como indicadores de inflamação sistêmica em vários
265 tipos de tumores, e esses fatores foram considerados negativamente
266 associados à sobrevivência de câncer [12, 27-30].

267 Estudos prévios mostraram que a dieta caracterizada por alta
268 ingestão de micronutrientes antioxidantes e ácidos graxos essenciais foi
269 significativamente associada à redução de PCR [31].

270 Corroborando com os nossos achados, Shivappa et al. [32],
271 utilizando dados do estudo HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in
272 Adolescents) também não encontraram associação do IID com a PCR.
273 Destaca-se que este estudo foi realizado com adolescentes e também que
274 houve associação do IID com outros marcadores inflamatórios: fator de
275 necrose tumoral α (TNF- α), interleucinas (IL) 1 e 2, interferon (IFN) gama e
276 molécula de adesão celular-vascular (VCAM).

277 É relevante destacar que a PCR que já foi associada aos escores do
278 IID foi a PCR de alta sensibilidade [8], diferindo do estudo citado anteriormente
279 e do presente estudo, onde foi utilizado a PCR convencional.

280 Julia et al. [33] analisaram a relação entre IID e PCR em longo
281 prazo. Os participantes foram selecionados no estudo SU.VI.MAX
282 (Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants). Foram incluídas
283 pessoas com, no mínimo, três R24h e valores de PCR aferidos durante 12
284 anos (n=1980). As associações gerais entre IID e PCR em longo prazo não
285 foram estatisticamente significativas.

286 Todos os estudos de coorte para câncer de mama encontraram que
287 os níveis de PCR não foram associados ao desenvolvimento de câncer de
288 mama em mulheres saudáveis [34-37].

289 Nenhum outro estudo avaliou a associação entre o IID e neutrófilos,
290 linfócitos, leucócitos ou a RNL.

291 O IID se baseia em evidências científicas sobre a relação entre dieta
292 e os seguintes biomarcadores inflamatórios: PCR, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 e
293 TNF- α [7]. A associação encontrada entre a RNL e o IID reforça a capacidade
294 do IID como marcador de inflamação de baixo grau.

295 A resposta inflamatória sistêmica medida usando RNL foi proposta
296 como um marcador barato e amplamente disponível para prever a
297 sobrevivência de pacientes com câncer, pois considera-se que a RNL elevada
298 se correlaciona com o declínio da nutrição e função imune [12].

299 Apesar de já haver vários estudos mostrando a associação da RNL
300 com doenças que tem relação com a inflamação, como: câncer [13,24,38-43],
301 doenças inflamatórias intestinais [44] e doenças cardíacas [45]; ainda não há
302 pesquisa publicada que associe a RNL com a dieta.

303 Portanto, esta é a primeira pesquisa que estuda a relação da RNL
304 com marcadores dietéticos, no caso, o IID. A associação que foi encontrada faz
305 muito sentido, já que maiores níveis da RNL significam aumento de inflamação
306 e vários estudos já demonstraram uma associação entre componentes
307 dietéticos e outros biomarcadores inflamatórios [7,10,11,46].

308 Vários estudos tem demonstrado que a RNL elevada está associada
309 à menor sobrevivência em vários tipos de câncer, incluindo câncer de mama
310 [13,41], colorretal [40], gástrico [38], renal [47], de pâncreas [39] e reto [24].

311 No câncer de mama, de forma específica, estudo realizado em uma
312 grande coorte, na Ásia, detectou que, em comparação com o primeiro quintil da
313 RNL, as mulheres no quintil 5 apresentavam tumores maiores e metástases.
314 Além disso, os quintis de RNL mais elevados foram significativamente
315 associados com uma menor sobrevivência [48].

316 O mecanismo pelo qual a RNL pode afetar o prognóstico do câncer
317 de mama ainda não é claro. A RNL é pensada para ser intermediária do
318 processo inflamatório em curso no microambiente tumoral. Pesquisadores
319 sugerem que os neutrófilos estão associados a atividades pró tumorais in vivo,
320 tais como, angiogênese aumentada, que contribuem para a proliferação de
321 células tumorais e promovem metástases das células tumorais [49]. Os
322 linfócitos, por outro lado, são implicados em ter um papel importante na
323 vigilância imunológica do câncer e de suprimir a maturação do tumor [50].
324 Maior concentração de linfócitos citotóxicos CD8 intratumoral no câncer de
325 mama tem sido fortemente associado à recorrência diminuída e melhores
326 resultados de sobrevivência [51]

327 Apesar de não termos encontrado resultado entre a RNL e os
328 achados mamográficos, é biologicamente plausível que desequilíbrios na
329 proporção dos neutrófilos/linfócitos forneça o prognóstico em indivíduos com
330 câncer de mama. Além de também ser sugerido serem marcadores preditivos
331 no câncer de mama [48].

332 A suposta relação entre o potencial inflamatório da dieta e o câncer
333 vem sendo estudada extensivamente. Pode-se citar a associação com câncer
334 de fígado [9], próstata [52], pâncreas [53], endométrio [54], coloretal [55],
335 esôfago [56] e ovário [57,58]. Em relação ao câncer de mama, até agora os
336 resultados permanecem inconsistentes.

337 Nas pesquisas de Ge et al. [59] e Tabung et al. [60] nenhuma
338 associação entre câncer de mama e IID foi observada. O primeiro foi um
339 estudo de caso controle realizado na Alemanha com 2887 pacientes com
340 câncer de mama e 5512 mulheres saudáveis. O segundo foi um estudo de
341 coorte, realizado nos EUA, aonde se avaliou o IID de 122.788 mulheres,
342 previamente sem câncer de mama. As participantes foram inscritas no estudo
343 entre 1993 e 1998 e acompanhadas por aproximadamente 16 anos (até 2014),
344 onde apareceram 7.495 casos de câncer de mama e 667 mortes por câncer de
345 mama. Após o controle de múltiplos fatores de confusão, os autores
346 encontraram associação do IID com um maior risco de morte por câncer de
347 mama ($p = 0,030$), porém não foi encontrada associação do IID com a
348 incidência de câncer de mama. Ambos os estudos foram realizados com
349 mulheres pós menopausadas.

350 Por outro lado, Shivappa et al. [61], usando os dados da coorte *Iowa*
351 *Women's Health Study*, com 34.700 mulheres recrutadas em 1986 e
352 acompanhadas durante 25 anos para analisar a incidência do câncer de mama,
353 encontraram associação entre o IID e a incidência de câncer de mama nas
354 mulheres obesas (HR para IIDcontínuo: 1.05 por aumento em unidade de IID;
355 95% IC: 1.02, 1.12; HR para IIDtercil: T3 vs T1 = 1.35; 95% IC: 1.10, 1.66, $p =$
356 0.02).

357 Usando os dados de um grande estudo de caso-controle da Itália,
358 Shivappa et al. [62] examinaram a associação entre o IID e as probabilidades
359 de câncer de mama. Nesta pesquisa, foram avaliados 31 dos 45 componentes
360 alimentares que compõem o IID. Foi encontrada associação positiva entre IID e
361 o risco de câncer de mama, uma vez que as mulheres nos quintis 2, 3, 4 e 5
362 tinham 33% (OR: 1,33; IC 95%: 1,11, 1,59), 37% (OR: 1,37; IC 95%: 1,13 1,66),
363 41% (OR: 1,41; IC 95%: 1,15, 1,73) e 75% (OR: 1,75; IC 95%: 1,39, 2,21) de
364 excesso de risco, respectivamente, comparado às mulheres no quintil 1 (p
365 *trend* < 0,0001).

366 Um estudo de coorte foi feito apenas com as pacientes com câncer
367 de mama da pesquisa citada anteriormente para saber se havia relação entre o
368 IID e o risco de morte. Não houve diferença na sobrevivência de acordo com o
369 IID, nem considerando a mortalidade por todas as causas nem mortalidade
370 específica por câncer de mama. Segundo os autores deste estudo, um dos

371 motivos desse resultado pode ser a uniformidade da dieta, com a maioria das
372 mulheres com dieta anti-inflamatória [63].

373 Os achados mamográficos podem realmente não estar relacionados
374 com o potencial inflamatório da dieta, mas pode haver várias outras
375 explicações possíveis para os resultados que encontramos. A homogeneidade
376 do cardápio cearense já relatada em outras pesquisas [64,65] pode ter
377 dificultado detectar um efeito discriminativo do IID. Quanto ao método de coleta
378 de dados, a aplicação de dois R24h, embora apoiada pela literatura, pode não
379 ter sido suficiente para identificar completamente os hábitos alimentares. Além
380 disso, como os pacientes são mais propensos a subestimar do que
381 superestimar os hábitos alimentares inadequados [66], isso pode ter levado à
382 subestimação das diferenças nos escores do IID entre as pacientes com e sem
383 achados mamográficos alterados.

384

385 **Conclusão**

386 Este estudo constatou associação entre IID *density* e RNL,
387 confirmando este como um novo marcador de inflamação associado ao IID. Já
388 em relação aos achados mamográficos, permanece incerta a associação entre
389 IID e desenvolvimento de câncer de mama, no caso específico deste estudo,
390 de alterações mamográficas. Pesquisas futuras devem explorar essa
391 associação em populações que tenham maior variedade na alimentação, bem
392 como avaliar a variação prospectiva do IID em relação à realização anual ou
393 bianual de mamografias .

394

395

396

397

398

399

400

401 **REFERÊNCIAS**

402

403 [1] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer
404 de mama,
405 <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama;>
406 2016 [accessed 20 November 2017].

407 [2] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).
408 Detecção precoce do câncer de mama,
409 [http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1932;](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1932) 2017 [accessed 20
410 November 2017].

411 [3] American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and
412 American College of Radiology; 1993.

413 [4] Cancer prevention and survival – summary of global evidence on diet,
414 weight, physical activity and what increases or decreases your risk of cancer.
415 World Cancer Research Fund International. Continuous Update Project (CUP),
416 2017.

417 [5] Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. World Cancer Research
418 Fund International. Continuous Update Project (CUP), 2017.

419 [6] Touvier M, Fezeu L, Ahluwalia N, Julia C, Charnaux N, Sutton A, et al.
420 Association between prediagnostic biomarkers of inflammation and
421 endothelial function and cancer risk: a nested case-control study. *Am. J.*
422 *Epidemiol* 2013; 177: 3–13.

423 [7] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and
424 developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index.
425 *Public Health Nutr* 2014; 17: 1689–1696.

426 [8] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A
427 population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive
428 protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS).
429 *Public Health Nutr* 2013; 17: 1825–1833.

430 [9] Shivappa N, Hebert JR, Polesel J, Zucchetto A, Crispo A, Montella M, et al.
431 Inflammatory potential of diet and risk for hepatocellular cancer in a case-
432 control study from Italy. *Br J Nutr* 2016; 115: 1-8.

- 433 [10] Tabung FK, Steck SE, Zhang J, Ma Y, Liese AD, Agalliu I, et al. Construct
434 validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women.
435 *Ann Epidemiol* 2015; 25: 398–405.
- 436 [11] Wirth MD, Shivappa N, Davis L, Hurley TG, Ortaglia A, Drayton R, et al.
437 Construct validation of the dietary inflammatory index among African
438 Americans. *J Nutr Health Aging* 2017; 21: 487-491.
- 439 [12] Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke
440 SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in
441 patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88: 218–230.
- 442 [13] Azab B, Shah N, Radbel J, Tan P, Bhatt V, Vonfrolio S, et al. Pretreatment
443 neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor
444 of long-term mortality in breast cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30:432.
- 445 [14] Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 466 de 12 de dezembro
446 de 2012. Diário Oficial da União 2012.
- 447 [15] American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and Data
448 System (BI-RADS®). 5th ed. Reston: American College of Radiology 2013.
- 449 [16] Dietary Assessment Primer. 24-hour Dietary Recall (24HR) At a Glance.
450 National Institutes of Health, National Cancer
451 Institute, <https://dietassessmentprimer.cancer.gov/>. 2017 [accessed 20
452 November 2017].
- 453 [17] Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM.
454 Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo,
455 SP: Atheneu; 2008. 131p.
- 456 [18] IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de
457 Orçamentos Familiares 2008-2009 – POF; Rio de Janeiro, 2010.
- 458 [19] Sabry MOD, Sampaio HAC, Bezerra IN. Medidas caseiras padronizadas.
459 In: Soares NT, Maia FMM, editors. Avaliação do consumo alimentar: recursos
460 teóricos e aplicação das DRIs. Rio de Janeiro, RJ: Medbook; 2013: p. 57-100.
- 461 [20] Statistical Analysis System - SAS. SAS/STAT user's guide. (Release 8.0).
462 Cary: 1999. (CD-ROM).
- 463 [21] US Department of Agriculture. USDA database for the flavonoid content of
464 selected foods: release 3.2. Beltsville, MD: USDA, 2015. 176p.

- 465 [22] US Department of Agriculture. USDA database for the isoflavone content of
466 selected foods: release 2.1. Beltsville, MD: USDA, 2015. 72p.
- 467 [23] Harttig U, Haubrock J, Knüppel S, Boeing H. The MSM program: Web-
468 based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple
469 Source Method. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: S87-S91.
- 470 [24] Shen L, Zhang H, Liang L, Li G, Fan M, Wu Y, et al. Baseline neutrophil-
471 lymphocyte ratio (≥ 2.8) as a prognostic factor for patients with locally advanced
472 rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation. *Radiat Oncol* 2014; 9:
473 295.
- 474 [25] Manual De Procedimentos Criesp. Lemos Ed., São Paulo.
- 475 [26] Hebert JR, Miller DR. Methodologic considerations for investigating the
476 diet-cancer link. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 1068-1077.
- 477 [27] Hilmy M, Bartlett JMS, Underwood MA, McMillan DC. The relationship
478 between the systemic inflammatory response and survival in patients with
479 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2005; 92:625–27.
- 480 [28] Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme
481 leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients. *Cancer* 2009; 115:3919–
482 23.
- 483 [29] Rasmussen LJH, Schultz M, Gaardsting A, Ladelund S, Garred P, Iversen
484 K, et al. Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of
485 incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of
486 cancer. *Int J Cancer* 2017; 141: 191-199.
- 487 [30] Erik Cook. Total White Blood Cell Count, Absolute Neutrophil Count,
488 Absolute Lymphocyte Count, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Risk of
489 Breast Cancer: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res*
490 2016; 4:52-57.
- 491 [31] Julia C, Meunier N, Touvier M, Ahluwalia N, Sapin V, Papet I, et al. Dietary
492 patterns and risk of elevated C-reactive protein concentrations 12 years later. *Br*
493 *J Nutr* 2013; 110:747–754.
- 494 [32] Shivappa N, Hebert JR, Marcos A, Diaz LE, Gomez S, Nova E, et al.
495 Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in
496 the HELENA study. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61.

- 497 [33] Julia C, Assmann KE, Shivappa N, Hebert JR, Wirth MD, Hercberg S¹, et
498 al. Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to
499 long-term c-reactive protein status measured 12 years later: findings from the
500 Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort.
501 Br J Nutr 2017; 17:306-314.
- 502 [34] Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden
503 AG, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and
504 cancer risk: the Rotterdam Study. J Clin Oncol 2006; 24: 5216-22.
- 505 [35] Zhang SM, Lin J, Cook NR, Lee IM, Manson JE, Buring JE, et al. C-
506 reactive protein and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 890-4.
- 507 [36] Gaudet MM, Patel AV, Teras LR, Sun J, Campbell PT, Stevens VL, et al.
508 Obesity related markers and breast cancer in CPS-II nutrition Cohort. Int J Mol
509 Epidemiol Genet 2013; 4: 156-66.
- 510 [37] Dossus L, Jimenez-Corona A, Romieu I, Boutron-Ruault MC, Boutten A,
511 Dupre T, et al. C-reactive protein and postmenopausal breast cancer risk:
512 results from the E3N cohort study. Cancer Causes Control 2014; 25: 533-9.
- 513 [38] Lee DY, Hong SW, Chang YG, Lee WY, Lee B. Clinical significance of
514 preoperative inflammatory parameters in gastric cancer patients.
515 J Gastric Cancer 2013; 13: 111–116.
- 516 [39] Stotz M, Gerger A, Eisner F, Szkandera J, Loibner H, Röss AL, et al.
517 Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with
518 primary operable and inoperable pancreatic cancer. Br J Cancer 2013; 109:
519 416–421.
- 520 [40] Malietzis G, Giacometti M, Askari A, Nachiappan S, Kennedy RH, Faiz OD,
521 et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free
522 survival after curative elective colorectal cancer surgery. Ann Surg 2014; 260:
523 287–292.
- 524 [41] Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of
525 neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. FEBS Open Bio 2015; 12:502-
526 7.
- 527 [42] Chen ZY, Raghav K, Lieu CH, Jiang ZQ, Eng C, Vauthey JN, et al.
528 Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio
529 in colorectal cancer. Br J Cancer 2015; 112:1088-97.

- 530 [43] McNamara MG, Templeton AJ, Maganti M, Walter T, Horgan
531 AM, McKeever L et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in
532 biliary tract cancer. Eur J Cancer 2014; 50: 1581-9.
- 533 [44] Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H, Yukawa T, Otani K, Nagami Y, et al.
534 Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Loss of Response to Infliximab in
535 Ulcerative Colitis. PLoS One. 2017;12: e0169845.
- 536 [45] Benites-Zapata VA, Hernandez AV, Nagarajan V, Cauthen CA, Starling
537 RC, Tang WH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification
538 of patients with advanced heart failure. Am J Cardiol 2015;115: 57-61.
- 539 [46] Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Northings U. Dietary pattern analysis
540 and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. Nutr
541 Rev 2013; 71: 511–527.
- 542 [47] Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, Chromecki TF, Stojakovic T, Golbeck
543 S, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a
544 prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. Br
545 J Cancer 2013; 108: 901–907.
- 546 [48] Koh CH, Bhoo-Pathy N, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, et al. Utility of
547 pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as
548 prognostic factors in breast cancer. Br J Cancer 2015; 113: 150-8.
- 549 [49] Voutsadakis IA. *Thrombocytosis as a prognostic marker in*
550 *gastrointestinal cancers*. World J Gastrointest Oncol 2014; 6: 34–40.
- 551 [50] Shankaran V, Ikeda H, Bruce AT, White JM, Swanson PE, Old LJ, et
552 al. *IFN gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and*
553 *shape tumour immunogenicity*. Nature 2001; 410: 1107–1111.
- 554 [51] Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee
555 AHS, et al. *Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in*
556 *breast cancer*. J Clin Oncol 2011; 29: 1949–1955.
- 557 [52] Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, La Vecchia C,
558 et al. Association between dietary inflammatory index and prostate cancer
559 among Italian men. Br J Nutr 2014; 113: 278-83.

- 560 [53] Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, Serraino D, La Vecchia C, Hebert JR.
561 Dietary inflammatory index and risk of pancreatic cancer in an Italian case-
562 control study. *Br J Nutr* 2014; 113: 292-8.
- 563 [54] Shivappa N, Hébert JR, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, La Vecchia
564 C, et al. Dietary inflammatory index and endometrial cancer risk in an Italian
565 case–control study. *Br J Nutr* 2015; 115: 138-46.
- 566 [55] Shivappa N, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, Steck SE, La Vecchia C,
567 et al. Inflammatory potential of diet and risk of colorectal cancer: a case-control
568 study from Italy. *Br J Nutr* 2015; 114 :152-158.
- 569 [56] Shivappa N, Zucchetto A, Serraino D, Rossi M, La Vecchia C, Hebert JR.
570 Dietary inflammatory index and risk of esophageal squamous cell cancer in a
571 case-control study from Italy. *Cancer Causes Control* 2015; 26:1439-1447.
- 572 [57] Shivappa N, Hebert JR, Rosato V, Rossi M, Montella M, Serraino D, et al.
573 Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-
574 control study. *Cancer Causes Control* 2016; 27: 897-906.
- 575 [58] Peres LC, Bandera EV, Qin B, Guertin KA, Shivappa N, Hebert JR, et al.
576 Dietary inflammatory index and risk of epithelial ovarian cancer in African
577 American women. *Int J Cancer* 2017; 140: 535-543.
- 578 [59] Ge I, Rudolph A, Shivappa N, Flesch-Janys D, Hebert JR, Chang-Claude J.
579 Dietary inflammation potential and postmenopausal breast cancer risk in a
580 German case-control study. *Breast* 2015; 24: 491-496.
- 581 [60] Tabung FK, Steck SE, Liese AD, Zhang JJ, Ma YS, Caan B, et al.
582 Association between dietary inflammatory potential and breast cancer incidence
583 and death: results from the Women's Health Initiative. *Br J Cancer* 2016;
584 114:1277-1285.
- 585 [61] Shivappa N, Blair CK, Prizment AE. Prospective study of the dietary
586 inflammatory index and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Mol.*
587 *Nutr. Food Res* 2017; 61: 5.
- 588 [62] Shivappa N, Hébert JR, Rosato V, Montella M, Serraino D, La Vecchia C,
589 et al. Association between the dietary inflammatory index and breast cancer in
590 a large Italian case-control study. *Mol Nutr Food Res* 2017; 61.

- 591 [63] Zucchetto A, Serraino D, Shivappa N, Hébert JR, Stocco C, Puppo A, et
592 al. Dietary inflammatory index before diagnosis and survival in an Italian cohort
593 of women with breast cancer. Br J Nutr 2017; 117: 1456-1462.
- 594 [64] Oliveira TR, Sampaio HAC, Carvalho FHC, et al. Fatores associados à
595 dislipidemia na pós-menopausa. Rev Bras Ginecol Obstet 2008; 30: 594-601.
- 596 [65] Pereira IB, Sampaio HAC, Portela CLM, et al. Associação entre índice
597 glicêmico e carga glicêmica dietéticos e síndrome metabólica em idosos. Rev
598 Bras Geriatr Gerontol 2012; 15: 567-576.
- 599 [66] Macdiarmid J, Blundell J. Assessing dietary intake: who, what and why of
600 under-reporting. Nutr Res Rev 1998; 11: 231-53.

1 **Título:**
2 **Inter-relações entre achados mamográficos, índice inflamatório**
3 **dietético e marcadores de obesidade.**

4

5 **Autores:**

6 Daianne C. Rocha^a

7 Nitin Shivappa^b

8 Helena A.C. Sampaio^a

9 Luiz G.P. Pinheiro^c

10 Ilana N. Bezerra^d

11 José W.O. Lima^a

12 Antônio A.F. Carioca^e

13 Ana L.R. Ferreira^a

14 *^aDepartamento de Saúde Pública, Universidade Estadual do Ceará,*
15 *Fortaleza, Brasil;*

16 *^bPrograma de Prevenção e Controle do Câncer, Universidade de Carolina*
17 *do Sul, Columbia, Carolina do Sul, EUA.*

18 *^cDepartamento de Mastologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza,*
19 *Brasil;*

20 *^dDepartamento de Nutrição, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza,*
21 *Brasil;*

22 *^eDepartamento de Nutrição, Universidade de Fortaleza, Fortaleza,*
23 *Brasil.*

24

25 *Endereço para correspondências:

26 Daianne Cristina Rocha

27 Telefone: +55 (85) 9.8501.6683

28 Endereço: Rua Ildfonso Albano, 441. Ap. 803. Meireles. CEP 60.115-000.

29 E mail: daiannerocha@hotmail.com

30

31 **Abreviaturas**

32 BI-RADS; breast imaging reporting and data system

33 IMC; índice de massa corporal

34 IMCi; índice de massa corporal invertido

35 ABSI; a body shape index

36 BRI; body roundness index

37 RCQ; relação cintura/quadril

38 RCE; relação cintura/estatura

39 ERO; espécies reativas de oxigênio

40 ERN; espécies reativas de nitrogênio

41 TNF- α ; fator de necrose tumoral- α

42 NF- κ B; fator nuclear kappa B

43 MMPs; metaloproteinases da matriz

44 IL-6; interleucina-6

45 IL-8; interleucina-8

46 STAT3; transdutor de sinal e ativador de transcrição-3

47 IID; índice inflamatório da dieta

48 SUS; sistema único de saúde

49 CC; circunferência da cintura

50 CQ; circunferência do quadril

51 R24h; recordatório alimentar de 24 horas

52 MSM; multiple source method

53 IGF-1; fator de crescimento semelhante à insulina

54 CLS; crown-like structures

55 DEXA; dual energy X-ray absorptiometry

56 MRI; magnetic resonance imaging
57 SHBG; sex hormone-binding globulin
58 PCR_{us}; proteína C reativa ultra sensível

59

60 **Resumo**

61 Na cadeia etiológica do câncer, a obesidade e a inflamação crônica são
62 fatores considerados importantes. Consequentemente, caracterizar a
63 dieta de acordo com suas propriedades inflamatórias permite investigar a
64 relação entre dieta, inflamação e doença crônica. Nesta perspectiva, o
65 objetivo deste estudo foi avaliar as inter-relações existentes entre
66 achados mamográficos, índice inflamatório dietético (IID) e obesidade. Foi
67 realizado um estudo transversal analítico de abordagem quantitativa. A
68 amostra foi composta de 532 mulheres estratificadas, segundo *Breast*
69 *Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS), em dois grupos: com
70 achados mamográficos alterados e com achados mamográficos não
71 alterados. Os dados antropométricos coletados foram peso, altura,
72 circunferência da cintura e circunferência do quadril. A partir desses
73 dados, foram calculados o Índice de Massa Corporal (IMC), o IMC
74 invertido (IMCi), a Relação Cintura/Quadril (RCQ), a Relação
75 Cintura/Estatura (RCE), o A Body Shape Index (ABSI) e o Body
76 Roundness Index (BRI). Foi avaliado o percentual de gordura corporal
77 através do ultrassom BX2000 (BodyMetrix Pro – IntelaMetrix, Inc.). O
78 consumo alimentar foi investigado em dois recordatórios alimentar de 24
79 horas para o cálculo do IID *density*. A maioria das participantes (77,07%)
80 tinha dieta pró-inflamatória. Foi encontrado diferença dos quartis de IID

81 *density* considerando a idade, com as mulheres mais jovens em quartis
82 mais elevados do IID *density* ($p=0,0001$), e houve correlação positiva
83 entre idade e CC ($p<0,001$), RCQ ($p<0,001$), RCE ($p< 0,001$) e ABSI
84 ($p<0,001$). Os achados mamográficos apresentaram relação com o
85 percentual de gordura corporal ($p=0,037$). Em conclusão, o estudo
86 enfatiza a relação de alterações mamográficas com o percentual de
87 gordura e colocam em dúvida os outros indicadores de obesidade.

88

89 **Palavras chave: obesidade, inflamação, mamografia, câncer de**
90 **mama**

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102 1. Introdução

103

104 De acordo com as estatísticas do Global Cancer de 2012, o
105 câncer de mama é o câncer mais comumente diagnosticado e é a
106 principal causa de mortes por câncer em mulheres em todo o mundo,
107 representando 25% de todos os casos de câncer e 15% de todas as
108 mortes por câncer [1].

109 Até agora, o único método de rastreamento do câncer de mama que
110 provou ser eficaz foi a mamografia [2]. Visando melhorar o desempenho
111 do método, padronizar o laudo e a conduta, e reduzir a frequência de
112 biópsia com diagnóstico benigno, o *American College of Radiology*
113 publicou em 1993, o *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-
114 RADS) [3], uma padronização hierarquizada para interpretação dos dados
115 exibidos nas imagens.

116 Na cadeia etiológica do câncer, um fator considerado relevante
117 é a obesidade, responsável pelo surgimento da doença em 11 sítios
118 anatômicos: estômago, cólon, reto, trato biliar, pâncreas, mama,
119 endométrio, ovário, rim, esôfago e medula óssea [4].

120 No entanto, há uma limitação operacional na definição de
121 obesidade, pois métodos antropométricos tradicionais, como o Índice de
122 Massa Corporal (IMC), não distingue os valores individuais de massa livre
123 de gordura [5]. Na tentativa de superar esta limitação, vêm sendo
124 propostos novos índices, podendo ser citados a Relação Cintura/Quadril
125 (RCQ) [6], a Relação Cintura/Estatura (RCE) [7], o IMC invertido (IMCi)
126 [8], o A Body Shape Index (ABSI) [9], o Body Roundness Index (BRI) [10].

127 Adicionalmente, nos últimos anos, uma nova variável começa a
128 ser estudada como envolvida no surgimento do câncer, que é a
129 inflamação crônica [11,12]. Essa inflamação é caracterizada pela
130 infiltração de macrófagos e neutrófilos que geram espécies reativas de
131 oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) que induzem
132 mutações no DNA e RNA, além de mudanças profundas na estrutura de
133 lipídios, polissacarídeos e proteínas. Os macrófagos ativados também
134 liberam citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral- α
135 (TNF- α), que estimula a produção de EROs em células vizinhas e
136 perpetuam a inflamação. Além disso, o TNF- α ativa o fator nuclear kappa
137 B (NF- κ B), um fator de transcrição chave envolvido no processo
138 inflamatório e constitutivamente ativado na maioria dos cânceres. As
139 proteases extracelulares, tais como as metaloproteinases da matriz
140 (MMPs), citocinas, tais como interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8), e
141 o transdutor de sinal e ativador de transcrição-3 (STAT3) são ativados na
142 maioria dos cânceres, promovendo crescimento celular e angiogênese
143 [12].

144 Nesta perspectiva deve ser ressaltado que a própria obesidade
145 também se associa à presença de inflamação. Estudos têm demonstrado
146 que, em indivíduos obesos, o tecido adiposo aumenta a síntese de
147 citocinas pró-inflamatórias e reduz aquelas com propriedades anti-
148 inflamatórias [13]. Diferenças metabólicas existem de acordo com a
149 localização das células de gordura. Por exemplo, deposição excessiva de
150 gordura no tecido adiposo visceral (como a gordura intra-abdominal) está

151 associada a maiores riscos para a saúde do que a acumulação de
152 gordura subcutânea nas extremidades [14].

153 Consequentemente, caracterizar a dieta do indivíduo de acordo
154 com suas propriedades inflamatórias permite investigar os laços entre
155 dieta, inflamação e doença crônica. O índice inflamatório dietético (IID) é
156 uma nova ferramenta para avaliar o potencial inflamatório da dieta [15].

157 Apesar de a relação entre o IID e o câncer de mama estar
158 sendo avaliada [16-22], a associação entre os achados mamográficos,
159 marcadores de obesidade e a dieta ainda não tem sido estudada.

160 Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar, em mulheres
161 atendidas em um serviço de mastologia em Fortaleza, Ceará, as
162 interrelações existentes entre achados mamográficos, índice inflamatório
163 dietético e obesidade.

164

165 **2. Metodologia**

166

167 Foi realizado um estudo transversal analítico de abordagem
168 quantitativa com mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS)
169 em um serviço de mastologia. A coleta de dados ocorreu de Junho/2016 a
170 Fevereiro/2017.

171 O estudo foi delineado segundo as recomendações da
172 Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde [23] e todos os
173 procedimentos realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em

174 Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual do Ceará, sob
175 parecer Nº 18054613.0.0000.5534.

176 **2.1 População, amostra e coleta de dados**

177

178 Compuseram a população mulheres atendidas no referido
179 serviço para realizar mamografia, compreendendo 672 pessoas. Foram
180 incluídas na amostra aquelas que aceitaram participar da pesquisa
181 mediante assinatura de termo de consentimento livre e pós-esclarecido,
182 com 18 anos e mais de idade, sem câncer de mama diagnosticado, não
183 gestantes e não lactantes, com capacidade cognitiva para responder às
184 perguntas da pesquisa. Adotou-se como critério de exclusão as pacientes
185 que desistiram de realizar a mamografia ou as pacientes que não fizeram
186 a avaliação da composição corporal.

187 Assim, das 672 pessoas que foram atendidas no serviço, 23
188 (3,4%) desistiram de fazer a mamografia e 117 (17,4%) não fizeram a
189 avaliação da composição corporal, resultando em uma amostra final de
190 532 mulheres.

191 Foram coletados dados sociodemográficos (idade, anos de
192 estudo, estado civil, renda familiar mensal e cor auto referida),
193 antropométricos e dietéticos, bem como os relativos à mamografia.

194

195 **2.2 Classificação dos achados mamográficos**

196 Foi adotado o último critério de classificação proposto
197 *American College of Radiology* [3]: categoria 0 - avaliação incompleta,
198 exige realização de novo exame; categoria 1 – resultado negativo;
199 categoria 2 - resultados benigno; categoria 3 - resultados provavelmente
200 benignos; categoria 4 - anomalias suspeitas, indica a biópsia; categoria 5
201 – resultados altamente sugestivos de malignidade, indicado biópsia e
202 esclarecimento definitivo; categoria 6 – biópsia conhecida, malignidade
203 comprovada.

204 As mulheres desta pesquisa foram estratificadas, segundo BI-
205 RADS [3], em dois grupos: aquelas com achados mamográficos alterados
206 (BI-RADS categorias 0, 3, 4, 5 e 6) e aquelas com achados mamográficos
207 sem alterações (BI-RADS categorias 1 e 2).

208

209 **2.3 Coleta e análise de dados antropométricos**

210 Os dados antropométricos coletados foram peso, altura,
211 circunferência da cintura (CC) e circunferência do quadril (CQ). Esses
212 dados foram obtidos segundo protocolo do *Centers for Disease Control*
213 *and Prevention* [24].

214 A partir desses dados, foram calculados:

215 - IMC: [IMC = Peso (kg)/Altura² (m)] [24];

216 - RCQ: [RCQ = CC (cm)/Quadril (cm)] [6];

217 - RCE: [RCE = CC (cm)/Estatura (cm)] [7];

218 - IMCi: [IMCi = Altura² (cm)/Peso (kg)] [8];

219 - ABSI: [ABSI = CC (m)/(IMC^{2/3}(kg/m²) .altura^{1/2}(m)] [9]; e

220 - BRI: [BRI=364,2 – 365,5 x excentricidade; Excentricidade = $\frac{1}{2}$ CQ (m)/ π]
221 [10].

222 O percentual de gordura corporal foi avaliado por ultrassom,
223 que mede a espessura da gordura no local específico [26]. Utilizou-se o
224 aparelho BX2000 (BodyMetrix Pro – IntelaMetrix, Inc.) e protocolo de
225 Jackson et al. [27], que define como pontos anatômicos de aferição o
226 abdômen, tríceps e região supra íliaca, ao lado direito do corpo.

227 **2.4 Coleta e análise de dados do consumo alimentar**

228 O consumo alimentar foi investigado em recordatório alimentar de 24
229 horas (R24h), realizado em dois dias não consecutivos, incluindo um dia
230 de final de semana. O primeiro recordatório foi realizado no primeiro
231 contato com a participante. Para o segundo R24h, as pacientes foram
232 contatadas via ligação telefônica [28].

233 As pacientes foram ainda interrogadas sobre quantidade dos
234 condimentos alho, gengibre, açafrão, cúrcuma, cebola, tomilho, orégano,
235 alecrim e pimenta adquirida em suas residências, duração do uso e o
236 número de pessoas que se alimentavam no seu domicílio, para estimativa
237 do consumo médio individual destes ingredientes. Estas informações
238 foram obtidas em medidas caseiras e convertidas em gramas segundo
239 tabelas brasileiras [29-31].

240 Os dados do consumo alimentar foram inicialmente digitados
241 na Plataforma Brasil Nutri e, posteriormente, lançados no *Statistical*
242 *Analysis System* (SAS) [32]. As bases de dados do *U.S. Department of*

243 *Agriculture* [33,34] foram consultadas para estimativa do consumo de
244 isoflavonas e flavonoides.

245 Para estimativa do predito da ingestão habitual, os dados dos
246 dois dias de R24h foram ajustados para variância intrapessoal utilizando-
247 se o programa estatístico *Multiple Source Method* (MSM) [35].

248 **2.5 Determinação do Índice Inflamatório Dietético**

249 O processo de desenvolvimento e metodologia para o cálculo
250 do IID foi descrito em estudos prévios [15, 36].

251 Para o estudo atual, dados sobre todos os 45 componentes
252 alimentares, propostos originalmente por Shivappa et al 2014^{a,b}, foram
253 utilizados para os cálculos do IID. Destes, energia, carboidrato, proteína,
254 gordura total, gordura saturada, gorduras trans, colesterol, vitamina B12 e
255 ferro são pró-inflamatórios. Álcool, fibra, ácidos graxos monoinsaturados,
256 ácidos graxos poliinsaturados, ômega 3, ômega 6, niacina, tiamina,
257 riboflavina, ferro, magnésio, zinco, selênio, vitamina A, vitamina C,
258 vitamina D, vitamina E, vitamina B6, ácido fólico, beta caroteno, flavon-3-
259 ol, flavonas, flavonol, flavononas, antocianidinas, isoflavonas, cafeína,
260 eugenol, gengibre, alho, cebola, açafrão, curcuma, chá verde/preto,
261 pimenta, orégano e alecrim são antiinflamatórios.

262 Dado o efeito potencialmente confundidor que a ingestão total
263 de energia pode exercer sobre a associação entre IID e doença, o IID
264 *density* (IID por 1000 Kcal) foi utilizado neste estudo [37].

265 **2.6 Análise estatística**

266 A análise estatística foi realizada no *software* Stata,
267 versão 11.0. e para todas as análises adotou-se $p < 0,05$ como nível de
268 significância. O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para verificar a
269 distribuição das variáveis contínuas. A relação entre achados
270 mamográficos e variáveis sociodemográficas foi avaliada pelo teste Qui-
271 quadrado. A comparação de médias das variáveis estudadas foi realizada
272 pelo teste *t* de Student ou Kruskal-Wallis. Para correlacionar a idade com
273 variáveis antropométricas e IID foi utilizado o teste de correlação de
274 Spearman.

275 Modelo de regressão logística ajustado por idade, cor, renda e
276 fumo foi utilizado para avaliar a relação entre achados mamográficos
277 alterados e marcadores de obesidade. E modelo de regressão linear foi
278 utilizado para avaliar a associação entre IID e idade, IMC e RQC.

279

280 **3. Resultados**

281 Em relação aos achados mamográficos, 178 (33,46%)
282 mulheres foram diagnosticadas com achados mamográficos alterados e
283 354 (66,54%) com achados mamográficos não alterados. Em relação ao
284 IID, 410 mulheres (77,07%) tinham a dieta pró-inflamatória (>1) e 122
285 (22,93%) tinham uma dieta anti-inflamatória (≤ 1).

286 A maioria das participantes da pesquisa eram obesas ou com
287 sobrepeso segundo o IMC (78,4%, $n = 417$), tinha RCQ elevada (69,2%, $n = 368$), RCE acima do recomendado (79,7%, $n=424$), BRI mais próximo
288 da forma corporal mais arredondada (58,3%, $n = 310$), ABSI indicativo de
289 alto risco de morte (67,5%, $n = 359$), excesso de gordura corporal

291 segundo avaliação realizada com ultrassom (63,2%, n = 336) e
292 apresentava CC elevada (67,5%, n = 359).

293 Não houve diferença entre os achados mamográficos
294 considerando as variáveis sociodemográficas avaliadas (**Tabela 1**).

295 A mediana da idade foi 50 anos nas mulheres com achados
296 mamográficos não alterados e 51 anos nas mulheres com achados
297 alterados, sem diferença entre os dois grupos ($p = 0,206$).

298 Houve diferença dos quartis de IID *density* considerando a
299 idade, com as mulheres mais jovens em quartis mais elevados do IID ($p =$
300 $0,0001$). Não houve diferença do IID *density* com as outras variáveis
301 sociodemográficas avaliadas (**Tabela 2**). Ainda em relação à idade, o
302 teste de correlação de Spearman apontou correlação positiva com CC (p
303 $< 0,001$), RCQ ($p < 0,001$), RCE ($p < 0,001$) e ABSI ($p < 0,001$).

304 Analisando achados mamográficos em relação aos marcadores
305 de obesidade também não houve diferença entre os grupos. No entanto, o
306 percentual de gordura corporal aproximou-se da significância ($p = 0,052$),
307 com as pacientes que possuíam achados mamográficos alterados
308 apresentando a média do percentual de gordura mais elevado (**Tabela 3**).

309 Em modelo ajustado para idade, cor, fumo e renda, confirmou-
310 se a relação entre os achados mamográficos e o percentual de gordura
311 corporal ($p = 0,037$) (**Tabela 4**).

312 O IID *density* apresentou correlação negativa com o IMC ($r = -$
313 $0,36$; $p = 0,017$) e com a RCQ ($r = -2,26$; $p = 0,011$) (**Tabela 5**).

314 Também houve diferença estatística entre as medianas do IID
315 *density* e as categorias de IMC. As pacientes que tinham IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$

316 apresentaram menores valores de IID ($p=0,0224$). O mesmo ocorreu com
317 as categorias da RCQ. As pacientes que tinham a RCQ > 0,85
318 apresentaram menores valores de IID ($p=0,0021$).

319

320 **4. Discussão**

321 O estudo foi proposto para avaliar as interrelações entre
322 achados mamográficos, IID e marcadores de obesidade em mulheres
323 atendidas em um serviço de mastologia.

324 Como achados mais importantes, encontrou-se o percentual de
325 gordura corporal mais elevado em mulheres com achados mamográficos
326 alterados e o IID mais elevado em mulheres mais jovens. Além disso,
327 diferente do esperado, a correlação negativa entre o IMC e o IID e
328 também entre a RCQ e o IID.

329 *A Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for*
330 *Parenteral and Enteral Nutrition Consensus* enfatiza a importância da
331 composição corporal para caracterizar o estado nutricional [38].

332 Até o momento, nenhum trabalho analisou a relação de
333 variáveis antropométricas com os achados mamográficos, contudo, de
334 acordo com o *World Cancer Research Fund* (2017) [39], o sobrepeso ou
335 obesidade após a menopausa e o ganho de peso na idade adulta são
336 implicados no aumento do risco de câncer de mama. A recomendação
337 deste órgão é manter o IMC menor que 25 kg/m^2 e a circunferência da
338 cintura menor que 88 cm.

339 Neste estudo, encontrou-se associação entre achados
340 mamográficos e percentual de gordura corporal aferido pelo ultrassom.

341 A avaliação da composição corporal por ultrassom é uma
342 modalidade emergente com grande potencial clínico [38] e que possui
343 muitas vantagens, como: método não-invasivo, não destrutivo e portátil
344 [40].

345 Os mecanismos moleculares subjacentes à conexão entre
346 obesidade e câncer são complexos. Já é bem estabelecido que as
347 adipocinas, o aumento do acúmulo de gordura, o processo inflamatório e
348 a resistência à insulina podem contribuir para o câncer associado à
349 obesidade [41]. Uma ligação importante entre obesidade e câncer de
350 mama é o estrogênio, que atua na iniciação e progressão do câncer de
351 mama. Na obesidade, a conversão de androstenediona para estrogênio
352 nos adipócitos periféricos é aumentada, enquanto a biodisponibilidade do
353 estrogênio diminui [42]. A resistência à insulina e aumento do IGF-1 (fator
354 de crescimento semelhante à insulina) em mulheres obesas tem efeito
355 sinérgico com o estrogênio, promovendo a carcinogênese mamária. A
356 inflamação crônica pode conduzir a síntese de estrogênio pelo aumento
357 da formação de macrófagos em CLS (*crown-like structures*). A presença
358 de CLS pode associar IMC e câncer de mama, e atuar como um
359 biomarcador para o risco ou pior prognóstico de câncer de mama [44].
360 Estudo recente também sugeriu que a obesidade foi associada à
361 metilação de genes relacionados a tumores de mama estrógeno positivos,
362 atuando desse modo na expressão da carcinogênese relacionada aos
363 genes [44].

364 Gemert e colaboradores [45] avaliaram a associação entre
365 perda de gordura corporal em diferentes locais do corpo e diferentes
366 biomarcadores de risco para o câncer de mama. Neste estudo foram
367 incluídas 243 mulheres obesas, sem câncer. Foi um estudo de
368 intervenção onde as mulheres diminuíam 5 a 6 kg com dieta ou exercício
369 e dieta. Após 16 semanas, foram medidos hormônios sexuais séricos,
370 marcadores inflamatórios, gordura total (medido pela DEXA, *dual energy*
371 *X-ray absorptiometry*) e gordura abdominal intra e subcutânea (medido
372 por MRI, *magnetic resonance imaging*). O estudo mostrou que a perda de
373 gordura corporal total foi associada a mudanças favoráveis no estradiol
374 livre, testosterona livre, leptina e SHBG (*sex hormone-binding globulin*). A
375 perda de gordura intra-abdominal foi associada a uma diminuição em
376 testosterona livre, PCR_{us} (proteína C reativa ultra sensível) e leptina, e
377 um aumento na SHBG.

378 Segundo o *World Cancer Research Fund/American Institute for*
379 *Cancer Research* [39], a gordura corporal diminui o risco de câncer de
380 mama na pré-menopausa. A limitação desta conclusão é que apenas o
381 IMC foi utilizado para prever a gordura corporal total e a CC e RCQ para
382 prever a gordura abdominal.

383 Em relação à idade, a presença de mulheres com maior idade
384 neste estudo contribuiu para uma maior média de CC, RCQ, RCE e ABSI.
385 Por outro lado, tais mulheres, como dito anteriormente, foram as que
386 apresentaram menores IID, evidenciando um possível efeito de
387 causalidade reversa, frequente na interpretação de estudos transversais.

388 Apesar de existirem evidências científicas bem estabelecidas
389 entre adiposidade e doenças crônicas [46], avaliar a composição corporal
390 em idosos permanece um desafio [47]. A maioria das pessoas, ao longo
391 da vida adulta até as fases iniciais do envelhecimento, apresenta ganho
392 de peso devido ao aumento da gordura corporal [48]. A partir dos 65 anos
393 observa-se perda importante de peso, tanto de massa muscular quanto
394 de gordura corporal. As alterações da composição corporal observadas
395 com o aumento da idade são heterogêneas e caracterizam-se por
396 redução da água corporal, da massa óssea, da massa muscular e/ou do
397 tecido adiposo [49]. Especialmente a partir dos 65 anos, observa-se
398 redução progressiva da estatura e das reservas corporais, particularmente
399 de gordura subcutânea e de massa magra [50].

400 Winkvist et al. [51], em um estudo longitudinal realizado na
401 Suécia, com 15.995 pessoas, não encontraram diferença no IID com as
402 modificações do IMC ao longo do tempo. Os pesquisadores especularam
403 que isso pode refletir mudanças simultâneas no consumo de alimentos
404 mais saudáveis e menos saudáveis que possam agir mutuamente,
405 tornando esse índice inadequado para avaliar tendências longitudinais na
406 qualidade da dieta. Além disso, neste estudo a dieta também foi
407 analisada por meio do *Healthy Diet Score* e houve associação das
408 modificações do IMC com este escore. Os autores especularam, ainda,
409 que um dos motivos dessa diferença pode ser a análise do consumo de
410 frutas pelo *Healthy Diet Score* que não integra o IID.

411 Outro estudo que também avaliou a relação entre o IID e o IMC
412 teve resultado semelhante ao aqui encontrado. Alkerwi et al. [52], em

413 estudo transversal com 1352 participantes de 18 a 69 anos, integrantes
414 da pesquisa ORISCAV-LUX, encontraram que as pessoas com maiores
415 IID foram significativamente mais jovens e tinham menor IMC ($p=0,030$).
416 Os autores acreditam que a homogeneidade dentro do grupo (a maioria
417 com dieta anti-inflamatória) pode ter dificultado a capacidade de detectar
418 um efeito discriminativo do IID, o que também pode ter ocorrido com a
419 presente pesquisa, porém, diferente do estudo de Alkerwi et al. [52], a
420 maioria das pacientes tinham dieta pró-inflamatória. Outro ponto que os
421 autores relataram que pode ter comprometido os resultados foi a ausência
422 de informações referentes aos parâmetros do IID, pois dos 45 nutrientes e
423 alimentos necessários para o cálculos do IID, foi utilizado apenas 24. Já
424 na presente pesquisa, foram utilizados os 45 componentes, sendo este
425 um ponto forte.

426 Divergindo dos achados desta pesquisa, Ruiz-Canela et al.
427 [53], em estudo multicêntrico com 7236 pessoas, mulheres de 60 a 80
428 anos e homens de 55 a 80 anos, encontraram uma correlação positiva
429 entre o IID e o IMC das mulheres ($p=0,001$). Quintil mais alto do IID foi
430 associado com um aumento do IMC de $0,79 \text{ kg/m}^2$ (95% IC, 0,35 – 1,23)
431 em comparação com o quintil mais baixo ($p = 0,001$).

432 Neste estudo, não foi encontrada correlação entre idade e IMC,
433 porém pesquisas recentes suscitaram dúvidas sobre o efeito da
434 obesidade avaliada segundo IMC em mulheres mais idosas [54]. Meta-
435 análise de 97 estudos com tamanho de amostra de quase três milhões de
436 pessoas não demonstrou maior risco de morte para pessoas de 65 anos

437 ou mais com IMC maior ou igual a 30,0 kg/m² do que para aqueles com
438 IMC de 18,5-24,9 kg/m² [55].

439 Além disso, apesar da relação inversa encontrada, não se
440 recomenda o aumento de IMC e RCQ em nenhum momento da vida,
441 tendo em vista o impacto negativo da obesidade em relação à morbidade
442 em geral.

443 Outras associações de variáveis antropométricas existem com
444 uma caracterização mais precisa da composição corporal. A literatura
445 sugere que o BRI é melhor ferramenta que o IMC, pois além de predizer o
446 risco de doença cardiovascular, consegue mostrar de forma mais clara a
447 localização do excesso de massa gorda no indivíduo, ao considerar a
448 circunferência da cintura no seu cálculo [10].

449 Maessen et al. [56] corroboram com estes achados e
450 complementam afirmando que o BRI reflete melhor a adiposidade total e a
451 localização de gordura visceral que o IMC, e que, portanto, sua elevação
452 prediz melhor o comprometimento da saúde individual total.

453 Em relação ao ABSI, Krakauer e Krakauer [9] sugerem que ele
454 tem a capacidade de prever morte prematura melhor que IMC e RCQ.

455 Até o presente momento, ainda não existe publicação
456 investigando a associação destes novos índices antropométricos com
457 câncer.

458 Zhang et al. [57], em estudo realizado na área rural da China,
459 com 11.354 participantes, encontraram que ABSI, BRI, IMC, RCE e CC
460 foram todos significativamente associados com hiperuricemia. Além disso,

461 o BRI mostrou habilidade preditiva superior para identificar a
462 hiperuricemia do que o IMC.

463 No presente estudo, porém, não foi encontrada relação nem
464 dos achados mamográficos nem do IID com estes novos índices
465 antropométricos. Encontrou-se apenas relação da idade com alguns
466 marcadores de obesidade (CC, RCQ, RCE e ABSI), como referido
467 anteriormente.

468 Em relação à idade, as mulheres brasileiras idosas possuem
469 menor ingestão de energia, colesterol, ácidos graxos *trans* e consumo de
470 açúcar total quando comparado a mulheres mais jovens [58]. Portanto,
471 sugere-se que esse fato tenha refletido em melhores IID nas mulheres
472 com idade mais elevada. Este achado é favorável, pois o envelhecimento
473 está associado ao aumento de vários marcadores inflamatórios, e existe
474 forte evidência de que esses marcadores também influenciam patologias
475 associadas à idade [59].

476 Um aspecto limitante deste estudo foi a ausência da análise do
477 *status* da menopausa já que alguns estudos divergem na associação
478 entre antropometria e câncer de mama de acordo com esse *status*. Além
479 disso, o pequeno número de pessoas com achados mamográficos
480 alterados, também pode ter influenciado nos resultados.

481 Em conclusão, este estudo constatou que mulheres mais
482 jovens possuem dietas mais inflamatórias e não se detectou relação
483 significativa entre o IID e marcadores de obesidade. Os resultados não
484 confirmatório ou "nulo" são parte integrante do progresso científico [60].
485 Já em relação aos achados mamográficos, o estudo enfatiza a relação de

486 alterações mamográficas com o percentual de gordura aferido pelo
487 ultrassom e colocam em dúvida os outros indicadores de obesidade. Os
488 achados presentes são relevantes para a nutrição científica, para a
489 comunidade e ajudam a direcionar pesquisas futuras sobre a qualidade
490 da dieta, indicadores de obesidade e a relação entre dieta e doença.

491

492 REFERÊNCIAS

- 493 [1] Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al.
494 Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in
495 children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global
496 Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384; 766–781. doi:
497 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
- 498 [2] World Health Organization – WHO. Library Cataloguing-in-Publication
499 Data: WHO position paper on mammography screening. ISBN 978 92 4
500 150793 6. (NLM classification: WP 815). World Health Organization, 2014.
- 501 [3] American College of Radiology (ACR). Breast Imaging Reporting and
502 Data System (BI-RADS®). 5th ed. Reston: American College of
503 Radiology; 2013.
- 504 [4] Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G,
505 Gunter MJ, Paraskeva E, Gaba H, et al. Adiposity and cancer at major
506 anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 356: j477.
507 doi: 10.1136/bmj.j477.
- 508 [5] Nevill AM, Stewart AD, Olds T, Holder R. Relationship between
509 adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am J Phys Anthropol*
510 2006; 129: 151–156. doi: 10.1002/ajpa.20262.

- 511 [6] World Health Organization. Obesity: preventing and managing the
512 global epidemic. Geneva: World Health Organization; 1998 (WHO
513 Technical Report Series 894).
- 514 [7] Ho S-Y, Lam T-H, Janus ED. Waist to stature ratio is more strongly
515 associated with cardiovascular risk factors than other simple
516 anthropometric indices. *Ann Epidemiol* 2003;13: 683-91.
- 517 [8] Nevill AM, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y,
518 Holder RL, Kitas GD, et al. Inverted BMI rather than BMI is a better proxy
519 for percentage of body fat. *Ann Hum Biol* 2011; 38: 681-4.
- 520 [9] Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality
521 hazard independently of body mass index. *PLoS One* 2012; 7: e39504.
522 doi: [10.1371/journal.pone.0039504](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039504).
- 523 [10] Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W,
524 Gallagher D, et al. Relationships between body roundness with body fat
525 and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model.
526 *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 2264–2271. doi: [10.1002/oby.20408](https://doi.org/10.1002/oby.20408).
- 527 [11] Touvier M, Fezeu L, Ahluwalia N, Julia C, Charnaux N, Sutton A, et
528 al. Association between prediagnostic biomarkers of inflammation and
529 endothelial function and cancer risk: a nested case–control study. *Am J*
530 *Epidemiol* 2013;177: 3–13.
- 531 [12] Beatty PL, Cascio S, Finn OJ. Inflammation and Cancer, in
532 *Biomarkers in Cancer Screening and Early Detection* (ed S. Srivastava),
533 John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. 2017.
534 doi: [10.1002/9781118468869.ch4](https://doi.org/10.1002/9781118468869.ch4)

- 535 [13] Saito M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure
536 and body fat in humans. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 22-9.
- 537 [14] Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martínez JA. Central adiposity
538 rather than total adiposity measurements are specifically involved in the
539 inflammatory status from healthy young adults. *Inflammation* 2011; 34:
540 161–170. doi: 10.1007/s10753-010-9219-y.
- 541 [15] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing
542 and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory
543 index. *Public Health Nutr* 2014; 17: 1689–1696. doi:
544 10.1017/S1368980013002115.
- 545 [16] Ge I, Rudolph A, Shivappa N, Flesch-Janys D, Hébert JR, Chang-
546 Claude J. Dietary inflammation potential and postmenopausal breast
547 cancer risk in a German case-control study. *Breast* 2015; 24: 491–496.
548 doi: 10.1016/j.breast.2015.04.012.
- 549 [17] Shivappa N, Sandin S, Löf M, Hébert JR, Adami HO, Weiderpass E.
550 Prospective study of dietary inflammatory index and risk of breast cancer
551 in Swedish women. *Br. J. Cancer* 2015; 113: 1099–1103. doi:
552 10.1038/bjc.2015.304.
- 553 [18] Shivappa N, Hébert JR, Rosato V, Montella M, Serraino D, La
554 Vecchia C. Association between the dietary inflammatory index and breast
555 cancer in a large Italian case-control study. *Mol. Nutr. Food Res* 2017; 61.
556 doi: 10.1002/mnfr.201600500.
- 557 [19] Tabung FK, Steck SE, Liese AD, Zhang J, Ma Y, Caan B, et al.
558 Association between dietary inflammatory potential and breast cancer

- 559 incidence and death: results from the Women's Health Initiative. *Br. J.*
560 *Cancer* 2016; 114: 1277–1285. doi: 10.1038/bjc.2016.98.
- 561 [20] Huang WQ, Mo XF, Ye YB, Shivappa N, Lin FY, Huang J, et al. A
562 higher Dietary Inflammatory Index score is associated with a higher risk of
563 breast cancer among Chinese women: a case–control study. *Br J Nutr*
564 2017;117: 1358–1367. doi: 10.1017/S0007114517001192.
- 565 [21] Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Hébert JR.
566 Prospective study of the dietary inflammatory index and risk of breast
567 cancer in postmenopausal women. *Mol. Nutr. Food Res* 2017; 61. doi:
568 10.1002/mnfr.201600592.
- 569 [22] Zucchetto A, Serraino D, Shivappa N, Hébert JR, Stocco C, Puppo A,
570 et al. Dietary inflammatory index before diagnosis and survival in an Italian
571 cohort of women with breast cancer. *Br J Nutr* 2017; 117: 1456–1462. doi:
572 10.1017/S0007114517001258.
- 573 [23] Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n^o 466, de 12 de
574 dezembro de 2012. Brasília, 2012.
- 575 [24] Centers for Disease Control and Prevention, National Health and
576 Nutrition Examination Survey (NHANES). Anthropometry Procedures
577 Manual. 2013.
- 578 [25] World Health Organization. The problem of overweight and obesity.
579 In: *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: World
580 Health Organization, 2000.
- 581 [26] Wagner DR. Ultrasound as a tool to assess body fat. *Journal of*
582 *Obesity* 2013; 1-9.

- 583 [27] Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for
584 predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc* 1980; 12: 175–
585 181.
- 586 [28] Dietary Assessment Primer. 24-hour Dietary Recall (24HR) At a
587 Glance. National Institutes of Health, National Cancer
588 Institute. <https://dietassessmentprimer.cancer.gov/>.
- 589 [29] Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM.
590 Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São
591 Paulo, SP: Atheneu; 2008. 131p.
- 592 [30] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabela de medidas
593 referidas para os alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE;
594 2011. 351p.
- 595 [31] Sabry MOD, Sampaio HAC, Bezerra IN. Medidas caseiras
596 padronizadas. In: Soares NT, Maia FMM, editors. Avaliação do consumo
597 alimentar: recursos teóricos e aplicação das DRIs. Rio de Janeiro, RJ:
598 Medbook; 2013. p. 57-100.
- 599 [32] Statistical Analysis System - SAS. SAS/STAT user's guide. (Release
600 8.0). Cary: 1999. (CD-ROM).
- 601 [33] US Department of Agriculture. USDA database for the flavonoid
602 content of selected foods: release 3.2. Beltsville, MD: USDA, 2015. 173p.
- 603 [34] US Department of Agriculture. USDA database for the isoflavone
604 content of selected foods: release 2.1. Beltsville, MD: USDA, 2015. 69p.
- 605 [35] Haubrock J, Nöthlings U, Volatier J, Dekkers A, Ocké M, Harttig U, et
606 al. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source

- 607 method in the epic-potsdam calibration study. *J Nutr* 2011; 141: 914-20.
608 doi: 10.3945/jn.109.120394.
- 609 [36] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et
610 al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of c-
611 reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study
612 (SEASONS). *Public Health Nutr* 2014; 17:1825-33. doi:
613 10.1017/S1368980013002565.
- 614 [37] Naja F, Shivappa N, Nasreddine L, Kharroubi S, Itani L, Hwalla N, et
615 al. Role of inflammation in the association between the western dietary
616 pattern and metabolic syndrome among Lebanese adults. *Int J Food Sci*
617 *Nutr* 2017; 68: 997-1004. doi: 10.1080/09637486.2017.1312297.
- 618 [38] Teigen LM, Kuchnia AJ, Mourtzakis M, Earthman CP. The Use of
619 Technology for Estimating Body Composition Strengths and Weaknesses
620 of Common Modalities in a Clinical Setting. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 20-
621 29. doi: 10.1177/0884533616676264.
- 622 [39] World Cancer Research Fund International. Continuous Update
623 Project (CUP). Continuous update project report. Diet, nutrition, physical
624 activity and breast cancer. 2017
- 625 [40] Kim K, Wagner WR. Non-invasive and non-destructive
626 characterization of tissue engineered constructs using ultrasound imaging
627 technologies: a review. *Ann Biomed Eng* 2015; 44:621-635.
628 doi: [10.1007/s10439-015-1495-0](https://doi.org/10.1007/s10439-015-1495-0).
- 629 [41] Zhang X., Wu WKK, Yu J. Obesity and Cancer. In: Ahmad S., Imam
630 S. (eds) *Obesity*. Springer, Cham. 2016. doi:
631 https://doi.org/10.1007/978-3-319-19821-7_16.

- 632 [42] Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the
633 literature. *Breast* 2004; 13: 85–92.
- 634 [43] Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK.
635 Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast
636 tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;
637 4: 1021–9. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0110.
- 638 [44] Hair BY, Troester MA, Edmiston SN, Parrish EA, Robinson WR, Wu
639 MC, et al. Body mass index is associated with gene methylation in
640 estrogen receptor-positive breast tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers*
641 *Prev.* 2015; 24: 580–6. doi: 10.1158/1055-9965.
- 642 [45] van Gemert WA, Monninkhof EM, May AM, Elias SG, van der Palen
643 J, Veldhuis W, et al. Association between changes in fat distribution and
644 biomarkers for breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24: 297-305.
645 doi: 10.1530/ERC-16-0490.
- 646 [46] Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a
647 chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the
648 World Obesity Federation. Obes Rev 2017;18: 715-723. doi:
649 10.1111/obr.12551.
- 650 [47] Cetin DC, Nasr G. Obesity in the elderly: more complicated than you
651 think. *Cleve Clin J Med* 2014; 81(1):51-61. doi: 10.3949/ccjm.81a.12165.
- 652 [48] Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR,
653 Sakamoto Y. Health percentage body fat ranges: an approach for
654 developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;
655 72: 694-701.

- 656 [49] Chumlea WC, Guo SS, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL,
657 Heymsfield SB, et al. Body composition estimates from NHANES III
658 bioelectrical impedance data. *Int J Obes* 2002; 26:1596-609. doi:
- 659 [50] Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in
660 total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev* 2009; 8: 339-48.
- 661 [51] Winkvist A, Klingberg S, Nilsson LM, Wennberg M, Renström
662 F, Hallmans G, et al. Longitudinal 10-year changes in dietary intake and
663 associations with cardio-metabolic risk factors in the Northern Sweden
664 Health and Disease Study. *Nutr J* 2017;16: 20. doi: 10.1186/s12937-017-
665 0241-x.
- 666 [52] Alkerwi A, Shivappa N, Crichton G, Hébert JR. No significant
667 independent relationships with cardiometabolic biomarkers were detected
668 in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study
669 population. *Nutr Res* 2014; 34: 1058–
670 1065. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.017
- 671 [53] Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hébert JR, Sánchez-Tainta
672 A, Corella D, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric
673 measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk
674 from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. *Br J*
675 *Nutr* 2015; 113: 984-95. doi: 10.1017/S0007114514004401.
- 676 [54] Zaslavsky O, Rillamas-Sun E, LaCroix AZ, Woods NF, Tinker LF,
677 Zisberg A, et al. Association Between Anthropometric Measures and
678 Long-Term Survival in Frail Older Women: Observations from the
679 Women's Health Initiative Study. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 277–284.
680 doi: 10.1111/jgs.13930.

- 681 [55] Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause
682 mortality with overweight and obesity using standard body mass index
683 categories: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2013; 309: 71–
684 82.
- 685 [56] Maessen MF, Eijsvogels TM, Verheggen RJ, Hopman MT, Verbeek
686 AL, de Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body
687 shape index and body roundness index to identify cardiovascular health
688 status. PLoS One 2014; 9:e107212.
- 689 [57] Zhang N, Chang Y, Guo X, Chen Y, Ye N, Sun Y. A Body Shape
690 Index and Body Roundness Index: Two new body indices for detecting
691 association between obesity and hyperuricemia in rural area of China. Eur
692 J Intern Med 2016;29: 32-6. doi: 10.1016/j.ejim.2016.01.019.
- 693 [58] IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de
694 Orçamentos Familiares 2008-2009 – POF. Rio de Janeiro, 2010.
- 695 [59] Corley J, Kyle JA, Starr JM, McNeill G, Deary IJ. Dietary factors and
696 biomarkers of systemic inflammation in older people: the Lothian Birth
697 Cohort 1936. Br J Nutr 2015; 114: 1088-98. doi:
698 10.1017/S000711451500210X.
- 699 [60] Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and
700 countries. Scientometrics 2012; 90: 891–904.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação às diretrizes preventivas para o câncer, as mulheres que tinham os achados mamográficos alterados tanto tinham maiores valores de mediana no consumo de carne vermelha como seguiam menos a orientação quantitativa de consumo de carne vermelha. Além disso, a maioria das mulheres não adere às recomendações do WCRF/AICR, enfatizando a importância de acompanhamento e de adoção de estratégias de educação nutricional, a fim de incentivar hábitos de vida mais saudáveis e melhorar a qualidade da dieta dessas mulheres, prevenindo o aparecimento de alterações nos achados mamográficos e de câncer de mama.

Não foi encontrada associação entre o IID e os achados mamográficos. O menor número de pessoas com achados mamográficos alterados, a monotonia da dieta cearense e o tipo de estudo (transversal), podem ter influenciado os resultados.

Este foi o primeiro estudo a investigar essa relação, porém há outras publicações, como citado no referencial teórico desta tese, com diferentes desenhos metodológicos e diferentes desfechos analisados, bem como com maior número de pessoas avaliadas, os quais analisaram a relação entre IID e câncer de mama, apontando resultados inconsistentes, ora se comprovando, ora não se comprovando relação.

Apesar de o IID já ter sido relacionado a vários biomarcadores sanguíneos de inflamação, este foi o primeiro a associá-lo com a RNL (um marcador mais simples, barato e amplamente disponível), confirmando este como um novo marcador de inflamação associado ao IID.

Em relação à composição corporal, o estudo mostrou a relação de alterações mamográficas com o percentual de gordura aferido pelo ultrassom. Essa relação, que também existe com o câncer de mama, confirma a necessidade de intervenção precoce para redução de gordura corporal, independente da presença ou não de outras doenças.

Os assuntos abordados nesta tese são relevantes para a Saúde Coletiva, pois é estimada, até 2030, a carga global de 21,4 milhões de casos novos de câncer. E, no caso do câncer de mama, além de ser o mais comum em mulheres, a incidência está aumentando nos países em desenvolvimento.

Normalmente não são realizadas pesquisas com achados mamográficos, sendo portanto um diferencial desta tese. Os presentes achados apontam a necessidade de um acompanhamento prospectivo das mamografias realizadas por mulheres a fim de melhor direcionar estratégias de prevenção do câncer.

Portanto, algumas inter-relações entre nutrição, achados mamográficos e inflamação foram comprovadas no presente estudo, mas ainda é demandado aprofundamento do tema em estudos subsequentes, na busca de outras associações.

REFERÊNCIAS

AGGARWAL, B. B; VIJAYALEKSHMI, R. V; SUNG, B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. **Clinical Cancer Research**, [S.l.], v.15, n.2, p.425-30, 2009.

AGGARWAL, B.B. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. **Annual Review of Nutrition**, [S.l.], v.30, p.173-99, 2010.

ALEXANDER, D.D. et al. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. **Nutrition Research Reviews**, [S.l.], v.23, n.2, p.349-65, 2010.

ALI, R; HAY, S. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, [S.l.], v.389, n.10082, p.1885-1906, 2017.

ALKERW, I.A; SHIVAPPA, N; CRICHTON, G; HÉBERT, J.R. No significant independent relationships with cardiometabolic biomarkers were detected in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study population. **Nutrition Research Reviews**, [S.l.], v.34, n.12, p.1058–1065, 2014.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **Breast Imaging Reporting and American College of Radiology**. [S.l.]: ACR, 1993.

AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY. **Breast Imaging Reporting and Data System: BI-RADS®**. 5th ed. Reston: ACR, 2013.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast cancer prevention and early detection**. 2014. Disponível em:
<<http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>>. Acesso em: 09 jul. 2017.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2015**. Atlanta: ACS, 2015.

AZAB, B. et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in breast cancer patients. **Medical Oncology**, [S.l.], v.30, n.2, p. 432, 2013.

BARBARESCO, J; KOCH, M; SCHULZE, M.B. No "things U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. **Nutrition Review**, [S.l.], v.71, n.8, p.511–527, 2013.

BAHADORAN, Z. et al. Dietary Phytochemical Index and the Risk of Breast Cancer: A Case Control Study in a Population of Iranian Women. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [S.l.], v.14, n.5, p.2747-51, 2013a

BAHADORAN, Z; GOLZARAND, M; MIRMIRAN, P. The association of dietary phytochemical index and cardiometabolic risk factors in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, [S.l.], v.26, n.1, p.145-53, 2013.b.

BANDYOPADHYAY, S. K. **Diagnosis of Breast Abnormalities in Mammographic Image. Nutrition Reviews**, [S.l.], v. 2, n.1, p. 69-71, 2011.

BARBARESCO, J.; KOCH, M.; SCHULZE, M.B. et al. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. **Nutrition Reviews**, [S.l.], v.71, n.8, p.511-27, 2013.

BAVARESCO, T.P.F.; DOS SANTOS, R.; DE LIZ S. et al.: Adesão às recomendações do World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research de mulheres durante tratamento para o câncer de mama. **Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria**, [S.l.], v.36, n.2, p.150-157, 2016.

BEATTY, PL.; CASCIO, S.; FINN OJ. **Inflammation and cancer, in biomarkers in cancer screening and early detection.** ed S. Srivastava. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2017.

BENEDETTI, T.R.B.; ANTUNES, P.C.; RODRIGUEZ-AÑEZ, C.R. et al.: Reprodutibilidade e validade do questionário internacional de atividade física (IPAQ) em homens idosos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, [S.l.], v.13, n.1, p.6-11, 2007.

BENITES-ZAPATA, V.A.; HERNANDEZ, A.V.; NAGARAJAN, V. et al.: Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio in risk stratification of patients with advanced heart failure. **American Journal of Cardiology**, [S.l.], v.115, n.1, p.57-61, 2015.

BEN-NERIAH, Y.; KARIN, M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. **Nature Immunol**, [S.l.], v.12, p.715–723, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016.** Brasília: MS, 2017.

_____. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2015 saúde suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.** Brasília: MS, 2017.

_____. Ministério da Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Brasília: MS, 2015, p.122.

- BONACCIO, M.; POUNIS, G.; CERLETTI, C. et al. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.I.], v.83, n.1, p.107-113, 2017.
- BRAY, G.A.; KIM, K.K.; WILDING, J.P.H. World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. **Obesity Reviews**, [S.I.], v.18, n.7, p.715-723, 2017.
- CALDER, P.C. et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. **British Journal of Nutrition**, [S.I.], v.109, p.S1–S34, 2013.
- CANNELL, J.J. Paracetamol, oxidative stress, vitamin D and autism spectrum disorders. **International Journal of Epidemiology**, [S.I.], p.1–2, 2014.
- CARMICHAEL, A.R.; BATES, T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.I.], v.13, n. 2, p.85–92, 2004.
- CATSBURG, C.; MILLER, A.B.; ROHAN, T.E. Adherence to cancer prevention guidelines and risk of breast cancer. **International Journal of Cancer**, [S.I.], v.135, n.10, p.2444–2452, 2014.
- CAVICCHIA, P.P. et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in high-sensitivity C-reactive protein. **Journal of Nutrition**, [S.I.], v.139, p.2365–2372, 2009.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Anthropometry Procedures Manual**. [S.I.]: CDC, 2013.
- CETIN, D.C.; NASR, G. Obesity in the elderly: more complicated than you think. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, [S.I.], v. 81, n. 1. p. 51-61, 2014.
- CHACKO, S.A.; SONG, Y.; NATHAN, L. et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. **Diabetes Care**, [S.I.], v.33, n.2, p.304-10, 2010.
- CHEN, J. et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. **FEBS Open Bio**, [S.I.], v.12, n.5, p.502-507, 2015.
- CHEN, Z.Y. et al. Cytokine profile and prognostic significance of high neutrophil-lymphocyte ratio in colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, [S.I.], v.112, n.6, p.1088-1097, 2015.
- CHO, E. et al.: Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. **Archives of Internal Medicine**, [S.I.], v.166, n.20, p.2253-2259, 2006.
- CHUMLEA, W.C.; GUO, S.S.; KUCZMARSKI, R.J. et al. Body composition estimates from NHANES III bioelectrical impedance data. **International Journal of Obesity**, [S.I.], v.26, n.12, p.1596-1609, 2002.

COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA E DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.

Resumo da 5 ed. do BI-RADS, 2013, 2014. Disponível em: < <http://cbr.org.br/wp-content/uploads/2015/04/Boletim-CBR-Outubro-2014.pdf>>. Acesso em: 09 jul. 2017.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução n. 466 de 12 de dezembro de 2012. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 dez. 2012.

CORLEY, J.et al. Dietary factors and biomarkers of systemic inflammation in older people: the Lothian Birth Cohort 1936. **British Journal of Nutrition**, [S.l.], v.114, p.1088–1098, 2015.

DALZIEL, K.; SEGAL, L.; DE LORGERIL, M. A Mediterranean diet is cost-effective in patients with previous myocardial infarction. **Journal of Nutrition**, [S.l.], v.136, n.7, p.1879–85, 2006.

DIETARY ASSESSMENT PRIMER. **24-hour Dietary Recall (24HR) At a Glance:** National Institutes of Health, National Cancer Institute. Disponível em: <<https://dietassessmentprimer.cancer.gov/>>. Acesso em: 09 jul. 2017.

DOSSUS, L.et al. C-reactive protein and postmenopausal breast cancer risk: results from the E3N cohort study. **Cancer Causes Control**, [S.l.], v.25, n.4, p.533-539, 2014.

DOYLE, C.et al.: Nutritional and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. **Cancer Journal for Clinicians**, [S.l.], v.56, n.6, p.323-353, 2006.

ELINAV, E. et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. **Nature Reviews Cancer**, [S.l.], v.13, n.11, p.759-71, 2013.

ERIK, C. Total White Blood Cell Count, Absolute Neutrophil Count, Absolute Lymphocyte Count, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Risk of Breast Cancer: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. **Cancer Research**, [S.l.], v.4, n.9, p.52-57, 2016.

ESMAILZADEH, A. et al. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. **Journal of Nutrition**, [S.l.], v.137, n.4, p.992-998, 2007.

ESMAT, A.H. et al. Investigating the Factors Affecting the Mammographic Density of Breast Tissue in Patients Referred to the Breast Cancer Research Center, Iran. **Multidisciplinary Cancer Investigation**. [S.l.], v.1, n.2, 2017.

FANELLI, D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. **Scientometrics**, [S.l.], v. 90, n. 3, p. 891–904, 2012.

FARVID, MS.et al. Premenopausal dietary fat in relation to pre- and postmenopausal breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v.145, n.1, p.255-265, 2014.

FARVID, M.S. et al. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. **British Medical Journal**, [S.l.], v.348, p.3437, 2014.

FLEGAL, K.M. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, [S.l.], v.309, n.1, p.71–82, 2013

FU, X. et al. Abstract PD6-2: FoxA1 gene amplification in ER+ breast cancer mediates endocrine resistance by increasing IL-8. **Cancer Research**, [S.l.], 2015.

GALLAGHER, D. et al. Health percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v.72, n.3, p. 694-701, 2000.

GANESAN, K. et al. Computer-Aided Breast Cancer Detection Using Mammograms: A Review. **IEEE Reviews in Biomedical Engineering**, [S.l.], v.6, 2013.

GARCIA-BAILO, B. et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. **Biologics**, [S.l.], v. 5, p. 7-19, 2011.

GAUDET, M.M. et al. Obesity related markers and breast cancer in CPS-II nutrition Cohort. **International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics**, [S.l.], v. 4, n. 3, p. 156-66, 2013.

GREENDALE, G.A. et al. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. **Journal of the National Cancer Institute**, [S.l.], v. 95, n. 11, p. 30–37, 2003.

GRUPO DE EDUCAÇÃO E ESTUDOS ONCOLÓGICOS. **Histórico**. 2017. Disponível em: <<http://www.geeon.com.br/historico>>. Acesso em: 20 out. 2017.

GE, I. et al. Dietary inflammation potential and postmenopausal breast cancer risk in a German case-control study. **Breast Cancer Research**, [S.l.], v.24, n.4, p.491-496, 2015.

GENKINGER, J.M. et al. Consumption of dairy and meat in relation to breast cancer risk in Black Women's Health Study. **Cancer Causes Control**, [S.l.], v.4, n.4, p.675-684, 2013.

GRANGER, J.M.; KONTOYIANNIS, D.P. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients. **Cancer**, [S.l.], v.115, n.17, p.3919–3923, 2009.

GUTHRIE, G.J.K. et al. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [S.l.], v.88, n.1, p.218–230, 2013.

HAIR, B.Y. et al. Body mass index is associated with gene methylation in estrogen receptor-positive breast tumors. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [S.I.], v.24, n.3, p.580–586, 2015

HARRIS, H.R.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and breast cancer risk. **International Journal of Cancer**, [S.I.], v.138, n.11, p.2657–2664, 2016.

HARTTIG, U. et al. The MSM program: Web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S.I.], v 65, p. S87-S91, 2011.

HASTERT, T.A. et al. Adherence to WCRF/AICR cancer prevention recommendations and risk of postmenopausal breast cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [S.I.], v. 22, n. 9, p. 1498–1508, 2013.

HAUBROCK, J. et al. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the epic-potsdam calibration study. **Journal of Nutrition**, [S.I.], v.141, n. 5, p. 914-920, 2011.

HEBERT, J.R.; MILLER, D.R. Methodologic considerations for investigating the diet-cancer link. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.I.], v. 47, n. 6, p. 1068-1077, 1988.

HERMSDORFF, H.H. et al. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. **Mediators of inflammation**, [S.I.], v. 34, n. 3, p. 161–170, 2011.

HILL, M.J. Nutrition and Human Cancer. **Annals New York Academy of Science**, [S.I.], v.833, p.68–78, 1997.

HILMY, M. et al. The relationship between the systemic inflammatory response and survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. **British Journal of Cancer**, [S.I.], v.92, n.9, p.625–627, 2005.

HO, S-Y.; LAM, T-H.; JANUS, E.D. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. **Annals of Epidemiology**, [S.I.], v.13, n.10, p.683-691, 2003.

HOTAMISLIGIL, G.S.; SHARGILL, N.S.; SPIEGELMAN, B.M. Adipose expression of tumor-necrosis-factor-alpha-direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, [S.I.], v.259, n.5091, p.87-91, 1993.

HOWLADER, N. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011**. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014.

HURSTING, S.D. et al. Obesity, energy balance, and cancer: new opportunities for prevention. **Cancer Prevention Research**, [S.I.], v.5, n.11, p.1260–72, 2012.

HUANG, W.Q. et al. A higher Dietary Inflammatory Index score is associated with a higher risk of breast cancer among Chinese women: a case-control study. **British Journal of Nutrition**, [S.l.], v.117, n.10, p.1358-1367, 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.

_____. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios: PNAD 2011**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

_____. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

_____. **Tabela de medidas referidas para os alimentos consumidos no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 351p.

_____. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 – POF**. Rio de Janeiro, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Mamografia: da prática ao controle**. Rio de Janeiro: INCA, 2007.

_____. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil 2014**. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2014. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

_____. **Deteção precoce do câncer de mama**. 2015a. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1932>. Acesso em: 20 abr. 2017.

_____. **Escolhas saudáveis para prevenir o câncer**. 2015b. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2015/escolhas_saudaveis_para_prevenir_o_cancer>. Acesso em: 20 abr. 2017.

_____. **Câncer de mama**. 2016. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **World Cancer Report**. IARC: World Health Organization. 2014.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Consumption of red meat and processed meat**. [S.l.]: IARC Working Group, 2015.

IQBAL, J. et al. Differences in breast cancer stage at diagnosis and cancer-specific survival by race and ethnicity in the United States. **Journal of the American Medical Association**, [S.l.], v. 313, n. 2, p. 165-73, 2015.

IYENGAR, N.M.; HUDIS, C.A.; DANNENBERG, A.J. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. **Annual Review of Medicine**, v. 66, p. 297-309, 2015.

JACKSON, A.S.; POLLOCK, M.L.; WARD, A. Generalized equations for predicting body density of women. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, [S.l.], v.12, n.3, p.175–181, 1980.

JAMES, F.R. et al. Obesity in breast cancer-what is the risk factor? **European Journal of Cancer**, [S.l.], v.51, n.6, p.705-20, 2015.

JULIA, C. et al. Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to long-term c-reactive protein status measured 12 years later: findings from the Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. **British Journal of Nutrition**, [S.l.], v.17, n.2, p.306-314, 2017.

JULIA, C. et al. Dietary patterns and risk of elevated C-reactive protein concentrations 12 years later. **British Journal of Nutrition**, [S.l.], v.110, n.4, p.747–754, 2013.

KABAT, G.C. et al. Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v.101, n.3, p.558–69, 2015.

KALLIANPUR, A.R. et al.: Dietary animal-derived iron and fat intake and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v.107, n.1, p.123-32, 2008.

KALOGEROPOULOS, N. et al. Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. **Clinica Chimica Acta**, [S.l.], v.411, p.584-91, 2010.

KAPTOGE, S. et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. **The Lancet**, [S.l.], v.375, n.9709, p.132–140, 2010.

KELESIDIS, I.; KELESIDIS, T.; MANTZOROS, C.S. Adiponectin and cancer: a systematic review. **British Journal of Cancer**, [S.l.], v. 94, n. 9, p.1221-5, 2006.

KEY, T.J. et al. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. **British Journal of Cancer**, [S.l.], v.105, n.5, p.709–722, 2011.

KIM, K.; WAGNER, W.R. Non-invasive and non-destructive characterization of tissue engineered constructs using ultrasound imaging technologies: a review. **Annals of Biomedical Engineering**, [S.l.], v.44, n.3, p.621-635, 2015.

KOH, C.H. et al. Utility of pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in breast cancer. **British Journal of Cancer**, [S.l.], v.113, n.1, p.150-158, 2015.

KRAKAUER, N.Y.; KRAKAUER, J.C. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. **PLOS ONE**, [S.l.], v.7, n.7, p. e39504, 2012.

KRZYTEK-KORPACKA, M.et al. Profiles of circulating inflammatory cytokines in colorectal cancer (CRC), high cancer risk conditions, and health are distinct:possible implications for CRC screening and surveillance. **Cancer Letters**, [S.l.], v.337, n.1, p.107–14, 2013.

KUK, J.L.et al. Age-related changes in total and regional fat distribution. **Ageing Research Reviews**, [S.l.], v.8, n.4, p.339-348, 2009.

KYRGIU, M. et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. **British Medical Journal**, [S.l.], v. 356, p. j477, 2017.

LABONTÉ, ME. et al. Association of red blood cell n-3 polyunsaturated fatty acids with plasma inflammatory biomarkers among the Quebec Cree population. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v.68, n.1, p.1042-1047, 2014.

LE MIEUX, M.J. et al. Eicosapentaenoic Acid Reduces Adipocyte Hypertrophy and Inflammation in Diet-Induced Obese Mice in an Adiposity-Independent Manner. **Journal of Nutrition**, [S.l.], v.145, p. 411–417, 2015.

LEE, D.Y. et al. Clinical significance of preoperative inflammatory parameters in gastric cancer patients. **Journal of Gastric Cancer Journal**, [S.l.], v.13, n.2, p.111-116, 2013.

LEY, S.H. et al. Associations between red meat intake and biomarkers of inflammation and glucose metabolism in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], n. 2, p. 352-360, 2014.

LINDGREN, J. et al. Diet across the Lifespan and the Association with Breast Density in Adulthood. **International Journal of Breast Cancer**, [S.l.], v.2013, p.808317, 2013.

LOHMAN, T.G; ROCHE, A.F; MARTORELL, R. **Anthrometric standardization reference**. Abridged, 1991.p.90.

MACDIARMID, J.; BLUNDELL, J. Assessing dietary intake: who, what and why of under-reporting. **Nutrition Research Reviews**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 231-253, 1998.

MANUAL de procedimentos crip. São Paulo: Lemos Editorial, [21--?]

MAESSEN, M.F.et al. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. **PLOS ONE**, [S.l.], v. 9, p. e107212, 2014.

MAHMOUD, S.M. et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [S.l.], v.29, n.15, p.1949–1955, 2011.

MAKAREM, N. et al. Concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) guidelines for cancer prevention and obesity-related cancer risk in the Framingham Offspring cohort (1991-2008). **Cancer Causes Control**, [S.I.], v.26, n.2, p.277–86, 2015.

MALIETZIS, G. et al. A preoperative neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. **Annals of Surgery**, [S.I.], v.260, n.2, p.287–292, 2014.

MC KENZIE, F. et al. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. **International Journal of Cancer**, [S.I.], v.136, n.11, p.2640-8, 2015.

MCKNAMARA, M.G. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic factor in biliary tract cancer. **European Journal of Cancer**, [S.I.], v.50, n.9, p.1581-1589, 2014.

MCTIERNAN, A.; KOOPERBERG, C.; WHITE, E. et al.: Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. **Journal of the American Medical Association**, [S.I.], v.290, n.10, p.1331-1336, 2003.

MEDEHOUEU, T.C.; AYOTTE, P.; ST-JEAN, A. et al. Overweight and Obesity Prevalence Among School-Aged Nunavik Inuit Children According to Three Body Mass Index Classification Systems. **Journal of Adolescent Health**, [S.I.], v.57, n.1, p.31-6, 2015.

MIKIROVA, N. et al. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. **Journal of Translational Medicine**, [S.I.], v.10, p.189, 2012.

MIRMIRAN, P. et al. Association between dietary phytochemical index and 3-year changes in weight, waist circumference and body adiposity index in adults: Tehran Lipid and Glucose study. **Nutrition & Metabolism**, [S.I.], v.9, n.1, p.108, 2012.

MOLINA, P.E. Alcohol bingeing exacerbates adipose tissue inflammation following burn injury. **Alcoholism, Clinical And Experimental Research**, v.38, n.1, p.33-5, 2014.

MORRIS, P.G. et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. **Cancer Prevention Research**, [S.I.], v.4, n.7, p.1021–1029, 2011.

NAJA, F. et al. Role of inflammation in the association between the western dietary pattern and metabolic syndrome among Lebanese adults. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, [S.I.], v.68, n.8, p.997-1004, 2017.

NASCIMENTO, J.H.R.; SILVA, V.D.; MACIEL, A.C. Acurácia dos achados mamográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS e achados histológicos. **Radiologia Brasileira**, [S.I.], v.43, n.2, 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH NCI. **Dietary assessment primer**. Disponível em: <<https://dietassessmentprimer.cancer.gov/profiles/recall/>>. Acesso em: 09 jul. 2017.

NAVARRO, S.L. et al. Cruciferous Vegetables Have Variable Effects on Biomarkers of Systemic Inflammation in a Randomized Controlled Trial in Healthy Young Adults^{1,2}. **Journal of Nutrition**, [S.l.], v.144, p.1850–1857, 2014.

NEVILL, A.M. et al. Inverted BMI rather than BMI is a better proxy for percentage of body fat. **Annals of Human Biology**, [S.l.], v.38, n.6, p.681-4, 2011.

NELSON, S.H. et al. Impact of very low physical activity, BMI, and comorbidities on mortality among breast cancer survivors. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S.l.], v.155, n.3, p.551-557, 2016.

NEVILL, A.M. et al. Inverted BMI rather than BMI is a better proxy for percentage of body fat. **Annals of Human Biology**, [S.l.], v.38, n.8, p.681-684, 2011.

NEVILL, A.M. et al. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. **American Journal of Physical Anthropology**, [S.l.], v.129, n.1, p.151–156, 2006.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, [S.l.], v.384, n.14, p.766–781, 2014.

NISHIDA, Y.; HOSOMI, S.; YAMAGAMI, H. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Loss of Response to Infliximab in Ulcerative Colitis. **PLOS ONE**, [S.l.], v.12, n.1, p.e0169845, 2017.

NOMURA, S.J. et al. WCRF/AICR recommendation adherence and breast cancer incidence among postmenopausal women with and without non-modifiable risk factors. **International Journal of Cancer**, [S.l.], v.138, n.11, p.2602–2615, 2016.

OLIVEIRA, A.; RODRIGUEZ-ARTALEJO, F.; LOPES, C. The association of fruits, vegetables, antioxidant vitamins and fibre intake with high-sensitivity C-reactive protein: sex and body mass index interactions. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v.63, n.11, p.1345–1352, 2009.

OLIVEIRA, T.R. et al. Fatores associados à dislipidemia na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [S.l.], v.30, p.594-601, 2008.

PACI, E.; GROUP, E.W. Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. **Journal of Medical Screening**, [S.l.], v.1, p.5-13, 2012.

PAEPEGAEY, A.C. et al. High levels of CRP in morbid obesity: the central role of adipose tissue and lessons for clinical practice before and after bariatric surgery. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, [S.l.], v.11, n.1, p. 148-54, 2015.

PAPA, A.M. et al. Impacto da obesidade no prognóstico do câncer de mama. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, [S.l.], v.9, n.31, 2013.

PARADA, H.J.R. et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure and Survival Following Breast Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [S.l.], v.26, n.2, p.278-280, 2017.

PARADA, H.J.R. et al. Grilled, Barbecued, and Smoked Meat Intake and Survival Following Breast Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, [S.l.], v. 109, n. 6, 2017.

PAWELEC, G.; GOLDECK, D.; DERHOVANESSIAN, E. Inflammation, ageing and chronic disease. **Current Opinion in Immunology**, [S.l.], v.29:p.23-28, 2014.

PEPYS, M.B.; HIRSCHFIELD, G.M. C-reactive protein: a critical update. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v.111, n.12, p.1805–1812, 2003.

PEREIRA, I.B. et al. Associação entre índice glicêmico e carga glicêmica dietéticos e síndrome metabólica em idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [S.l.], v.15, p.567-576, 2012.

PERES, L.C. et al. Dietary inflammatory index and risk of epithelial ovarian cancer in African American women. **International Journal of Cancer**, [S.l.], v.140, n.3, p.535-543, 2017.

PESSOA, N.G.; FIGUEIRA, F.D.; FERREIRA, A.R.M. Avaliação dos níveis séricos das enzimas hepáticas e proteína C reativa em indivíduos com sobrepeso com e sem Síndrome Metabólica. **Revista Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, [S.l.], v.36, n.15, 2015.

PICHLER, M. et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. **British Journal of Cancer**, [S.l.], v.108, n.4, p. 901–907, 2013.

PIMENTEL, C.K.S.; SANTOS, C.M.; LUZ NETO, L.M. Características nutricionais e fator inflamatório das dietas usadas por pacientes em terapia renal substitutiva. **Jornal da Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral**, [S.l.], v.31, n.3, p. 208-212, 2016.

PINHEIRO, A.B.V. et al. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. São Paulo, SP: Atheneu, 2008. 131p.

RASMUSSEN, L.J.H. et al. Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer. **International Journal of Cancer**, [S.l.], v.141, n.1, p.191-199, 2017.

RAWSON, E.S. et al. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, [S.l.], v.35, n.7, p.1160-1166, 2003.

REINAGEL, M. **The inflammation free diet plan**. New York, NY: McGraw Hill, 2006.

REINAGEL, M. **Diet and inflammation**: Inflammation Factor.com. 2015. Disponível em: <<http://inflammationfactor.com/diet-and-inflammation/>>. Acesso em: 26 ago. 2015.

REYNOLDS P. Smoking and breast cancer. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**. [S.l.], v.18, n.1, p.15-23, 2013.

ROMAGUERA, D. et al.. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v.96, n.1, p.150-63, 2012.

ROSSNER, S. PAUL; PIERRE, BROCA. (1824–1880). **Obesity Reviews**, [S.l.], v.8, n.3, p.277, 2007.

RUIZ-CANELA, M. et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) trial. **British Journal of Nutrition**, [S.l.], v. 113, n. 6, p. 984-95, 2015.

SABRY, M.O.D.; SAMPAIO, H.A.C.; BEZERRA, I.N. Medidas caseiras padronizadas. In: SOARES, N.T; MAIA, F.M.M. (Eds). **Avaliação do consumo alimentar**: recursos teóricos e aplicação das DRIs. Rio de Janeiro, RJ: Medbook. p.57-100, 2013.

SAITO, M. Brown adipose tissue as a regulator of energy expenditure and body fat in humans. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [S.l.], v. 37, n. 1, p. 22-9, 2013.

SHANTHI, S.; MURALIBHASKARAN V. Automatic Detection and Classification of Microcalcification, Mass, Architectural Distortion and Bilateral Asymmetry in Digital Mammogram. **International Science Index**. [S.l.], v.8, n.11, p.792-797, 2014.

SHIVAPPA, N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Public Health Nutrition**, [S.l.], v.17, n.8, p.1689–1696, 2014a.

SHIVAPPA, N. et al. A population based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). **Public Public Health Nutrition**, [S.l.], v.17, n.8, p.1825–1833, 2014b.

SHIVAPPA, N. et al. Dietary Inflammatory Index and risk of colorectal cancer in Iowa Women's Health Study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, [S.l.], v.23, n.11, p.2383–2392, 2014c.

SHIVAPPA, N. et al. Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. **British Journal of Nutrition**, [S.l.], v.113, n.2, p.278-283, 2015a.

- SHIVAPPA, N. et al. Dietary inflammatory index and risk of pancreatic cancer in an Italian case-control study. **British Journal of Nutrition**, [S.I.], v.113, n.2, p.292-298, 2015b.
- SHIVAPPA, N. et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. **British Journal of Nutrition**, [S.I.], v.113, n.4, p.665-71, 2015c.
- SHIVAPPA, N. et al. Inflammatory potential of diet and risk of colorectal cancer: a case-control study from Italy. **British Journal of Nutrition**, [S.I.], v.114, n.1, p.152-158, 2015d.
- SHIVAPPA, N. et al. Dietary inflammatory index and risk of esophageal squamous cell cancer in a case-control study from Italy. **Cancer Causes Control**, [S.I.], v. 26, n. 10, p. 1439-1447, 2015e.
- SHIVAPPA, N. et al. Dietary inflammatory index and endometrial cancer risk in an Italian case-control study. **British Journal of Nutrition**, [S.I.], v. 115, n. 1, p. 138-146, 2015f.
- SHIVAPPA, N. et al. Prospective study of dietary inflammatory index and risk of breast cancer in Swedish women. **British Journal of Cancer**, [S.I.], v. 113, n. 7, p. 1099-1103, 2015g.
- SHIVAPPA, N. et al. Inflammatory potential of diet and risk for hepatocellular cancer in a case-control study from Italy. **British Journal of Nutrition**, [S.I.], v. 115, n. 2, p. 1-8, 2016a.
- SHIVAPPA, N. et al. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-control study. **Cancer Causes Control**, [S.I.], v. 27, n. 7, p. 897-906, 2016b.
- SHIVAPPA, N. et al. Prospective study of the dietary inflammatory index and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Mol. Nutr.* **Food Research International**, [S.I.], v 61, n.5, 2017a.
- SHIVAPPA, N. et al. Association between the dietary inflammatory index and breast cancer in a large Italian case-control study. *Mol. Nutr.* **Food Research International**, [S.I.], v.61, n.3, 2017b.
- SHIVAPPA, N. et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. **Molecular Nutrition & Food Research International**, [S.I.], v.61, n.6, 2017c.
- STOFKOVA, A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. **Endocrine Regulations**, [S.I.], v.43, n.4, p.157-168, 2009.
- SCHÜZ, J. et al. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. **Cancer Epidemiology**, [S.I.], v.39, n.1, p.1-10, 2015.

SCOCCIANTI, C. et al. European code against cancer 4th edition: alcohol drinking and cancer. **Cancer Epidemiology**, [S.I.], v.39, p. 67–74, 2015.

SHANKARAN, V. et al. IFN gamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. **Nature**, [S.I.], v.410, n.6832, p.1107–1111, 2001.

SHEN, L. et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (≥ 2.8) as a prognostic factor for patients with locally advanced rectal cancer undergoing neoadjuvant chemoradiation. **Radiat Oncology**, [S.I.], v.9, p.295, 2014.

SI, S. et al. Lifetime physical activity and risk of breast cancer in pre-and post-menopausal women. **Breast Cancer Res Treat**, [S.I.], v.152, n.2, p.449- 462, 2015.

SIEMES, C. et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. **Journal of Clinical Oncology**, [S.I.], v.24, n.33, p.5216-22, 2006.

STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM. **SAS/STAT user's guide**. Release 8.0. Cary. 1999. (CD-ROM).

STOTZ, M. et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. **British Journal of Cancer**, [S.I.], v.109, n.2, p.416–421, 2013.

SVENDSEN, R.P. et al.: Associations between reporting of cancer alarm symptoms and socioeconomic and demographic determinants: a population-based, cross-sectional study. **BMC Public Health**, [S.I.], v.12, 2012.

TABUNG, F.K. et al. Association between dietary inflammatory potential and breast cancer incidence and death: results from the Women's Health Initiative. **British Journal of Cancer**, [S.I.], v.114, n.11, p.1277-1285, 2016.

TABUNG, F.K. et al. The association between dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. **Cancer Causes Control**, [S.I.], v.26, n.3, p.399-408, 2014.

TABUNG, F.K. et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. **Annals of Epidemiology**, [S.I.], v.25, n.6, p.398-405, 2015.

TEIGEN, L.M. et al. The Use of Technology for Estimating Body Composition Strengths and Weaknesses of Common Modalities in a Clinical Setting. **Nutrition in Clinical Practice**, [S.I.], v.32, n.1, p.20-29, 2017.

THOMAS, D.M. et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. **International Journal of Obesity**, [S.I.], v.21, n.11, p.2264–2271, 2013.

THOMSON, C.A. et al.: Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the women's health initiative. **Cancer Prevention Research**, [S.l.], v.7, n.1, p.42-53, 2014.

TSENG, M. et al. Dietary intake and breast density in high-risk women: a cross-sectional study. **Breast Cancer Research**, [S.l.], v.9, n.5, 2007.

TOUVIER, M. et al. Association between prediagnostic biomarkers of inflammation and endothelial function and cancer risk: a nested case-control study. **American Journal of Epidemiology**, [S.l.], v.177, n.1, p.3–13, 2013.

UNITED STATES. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. **Stat Fact Sheets: Breast**. Rockville, Maryland, USA, 2012. v. 2013.

UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **How Tobacco Smoke Causes Disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general**. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease, Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health, 2010.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **USDA database for the flavonoid content of selected foods**: release 3.2. Beltsville, MD: USDA, 2015a. 176p.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **USDA database for the isoflavone content of selected foods**: release 2.1. Beltsville, MD: USDA, 2015b. 72p.

VAN, G.W.A. et al. Association between changes in fat distribution and biomarkers for breast cancer. **Endocrine-Related Cancer**, [S.l.], v. 24, n. 6, p. 297-305, 2017.

VAN, DIJK, S.J. et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S.l.], v.90, n.6, p.1656-64, 2009.

VISSER, M. et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **Journal of the American Medical Association**, [S.l.], v.282, n.22, p.2131-35, 1999.

VOEVODINA, O. et al. Association of Mediterranean diet, dietary supplements and alcohol consumption with breast density among women in South Germany: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, [S.l.], v.13, p.203, 2013.

VOUTSADAKIS, I.A. Thrombocytosis as a prognostic marker in gastrointestinal cancers. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, [S.l.], v.6, n.2, p.34-40, 2014.

WAGNER, D.R. Ultrasound as a tool to assess body fat. **Journal of Obesity**. [S.l.:s.n.], p.1-9, 2013.

WARNBERG, J.; GOMEZ-MARTINEZ, S.; ROMEO, J. et al. Nutrition, inflammation, and cognitive function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.l.], v.1153, p.164–175, 2009.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. **Second expert report food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective**. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007.

_____. **Continuous Update Project Report: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Breast Cancer**. London, 2010.

_____. **Continuous Update Project Report: Diet, nutrition, physical activity and breast cancer survivors**. London, 2014a.

_____. **Systematic review on diet, nutrition, physical activity and survival and second cancers in breast cancer survivors**, London, 2014b.

_____. **Continuous Update Project Report: Analysing research on cancer prevention and survival**. London, 2015.

_____. **Continuous Update Project Report: Cancer prevention and survival. Summary of global evidence on diet, weight, physical activity and what increases or decreases your risk of cancer**. London, 2017a.

_____. **Continuous Update Project Report: Diet, nutrition, physical activity and breast cancer**. London, 2017b.

WINKVIST, A. et al. Longitudinal 10-year changes in dietary intake and associations with cardio-metabolic risk factors in the Northern Sweden Health and Disease Study. **Nutrition Journal**, [S.l.], v.16, n.1, p.20, 2017.

WIRTH, M.D. et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among African Americans. **The Journal of Nutrition, Health and Aging**, [S.l.], v. 21, n. 5, p. 487-491, 2017.

WIRTH, M.D. et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, [S.l.], v. 56, n. 9, p. 986–989, 2014.a

WIRTH, M.D. et al. Dietary inflammatory index scores differ by shift work status: NHANES 2005 to 2010. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, [S.l.], v. 56, n. 2, p. 145–148, 2014.b

WOOD, L.G. et al. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, [S.l.], v. 45, n. 1, p. 177–183, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Geneva: WHO, 1998.

_____. **Preventing chronic diseases: a vital investment.** Geneva: World Health Organization; Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2005.

_____. **Breast Cancer: prevention and control.** 2014, a. Disponível em: <www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html>. Acesso em: 09 jul. 2017.

_____. **Library Cataloguing-in-publication data.** WHO position paper on mammography screening. NLM classification: WP 815. World Health Organization, 2014b.

_____. The problem of overweight and obesity. In: **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Geneva: World Health Organization, 2000.

_____. **Consultation on obesity: preventing and managing the global epidemic.** Geneva: WHO, p.1-276, 1997.

WU, T. et al. Combination of β -carotene and quercetin against benzo[a]pyrene-induced pro-inflammatory reaction accompanied by the regulation of antioxidant enzyme activity and NF- κ B translocation in Mongolian gerbils. **European Journal of Nutrition**, [S.l.], v.54, n.3, p.397-406, 2015.

YAFFE, M.; BOYD N: Mammographic breast density and cancer risk: the radiological view. **Gynecological Endocrinology**, [S.l.], v. 21, p. 6–11, 2005.

ZAMORA-ROS, R. et al. Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case-control study. **Genes Nutrition**, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 447, 2015.

ZASLAVSKY, O. et al. Association Between Anthropometric Measures and Long-Term Survival in Frail Older Women: Observations from the Women's Health Initiative Study. **Journal of the American Geriatrics Society**, [S.l.], v.64, n. 2, p. 277–284, 2016.

ZHANG, N. et al. Two new body indices for detecting association between obesity and hyperuricemia in rural area of China. **European Journal of Internal Medicine**, [S.l.], v. 29, p. 32-6, 2016.

ZHANG, S.M. et al. C-reactive protein and risk of breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, [S.l.], v. 99, p. 890-4, 2007.

ZHANG, X.; WU, W.K.K; YU, J. **Obesity and Cancer.** In: AHMAD, S.; IMAM, S. (Eds) **Obesity.** Local: Springer, Cham. 2016a.

ZUCCHETTO, A. et al. Dietary inflammatory index before diagnosis and survival in an Italian cohort of women with breast cancer. **British Journal of Nutrition**, [S.l.], v.117, n.10, p.1456-1462, 2017.

ZHOU, J.P.; ZHEN-LIN, G.; MEI-LING, Z. et al. Snail interacts with Id2 in the regulation of TNF- α -induced cancer cell invasion and migration in OSCC. **American Journal of Cancer Research**, [S.l.], v. 5, n. 5, p. 1680–1691, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ – UECE
ÍNDICE GLICÊMICO, INFLAMATÓRIO DIETÉTICO E FITOQUÍMICO VERSUS
ACHADOS MAMOGRAFICOS

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____ **DATA DA ENTREVISTA:** ___/___/_____

A) Dados de Identificação, Socioculturais e Clínicos

1. Cadastro no Serviço ou RG: _____

2. Nome: _____

3. Cor (auto-referida): _____

5. Data de nascimento: ___/___/_____ 6. Idade: _____ anos

7. Endereço: _____

8. Telefone: Fixo: _____ Celular: _____

9. Função que exerce _____

10. Escolaridade: _____ anos de estudo

() analfabeto/alfabetizado

() 1º grau incompleto

() 1º grau completo

() 2º grau incompleto

() 2º grau completo

() Superior incompleto

() Superior completo ou maior

11. Estado civil:

() 1. Casada () 2. Solteira () 3. Separada () 4. Divorciada ()

5. Viúva 6. Outro: _____

12. Renda mensal familiar _____ No. de salários mínimos _____

13. Fuma: () 1. Sim () 2. Não

Se não, vá para a questão 13.4

Se sim, há quanto tempo? _____ anos

13.1 Que tipo de fumo você usa? _____

1. Cigarro ()

5. Charuto ()

2. Cachimbo ()

6. Combinados ()

3. Fumo mascado ()

7. Outros ()

13.2. Qual o seu consumo médio diário? (nº de cigarros): _____

13.3. Idade do início do tabagismo? _____

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____

13.4. Você já foi fumante? () 1. Sim () 2. Não

Se não, vá para a questão 14

13.5. Há quanto tempo parou de fumar? _____

13.6. Por quanto tempo fumou? _____

14. Consome bebida alcoólica? () 1. Sim () 2. Não

Se não vá para a questão 14.7

14.1 Qual a frequência do consumo? _____

- | | |
|----------------------------|-----------------------|
| 1. Diariamente () | 4. Quinzenalmente () |
| 2. 4 – 6 vezes/ semana () | 5. Mensalmente () |
| 3. 1- 3 vezes/semana () | 6. Raramente () |

14.2. Qual o tipo de bebida que você normalmente consome?

- | | |
|----------------|------------------------|
| 1. Rum () | 6. Uísque () |
| 2. Pinga () | 7. Vodka () |
| 3. Vinho () | 8. Conhaque () |
| 4. Cerveja () | 9. Outros. Especifique |
| 5. Licor () | _____ |

14.3 Qual a quantidade consumida por vez? _____

14.4. Total etanol/vez _____

14.5. Total de etanol/dia _____

14.6. Há quanto tempo consome bebidas alcoólicas? (em anos) _____

14.7. Você já ingeriu bebida alcoólica no passado? () 1. Sim () 2. Não

Se não vá para a questão 15

14.8. Há quanto tempo parou de beber? (em anos) _____

14.9. Qual era a frequência de consumo? _____

- | | |
|----------------------------|-----------------------|
| 1. Diariamente () | 4. Quinzenalmente () |
| 2. 4 – 6 vezes/ semana () | 5. Mensalmente () |
| 3. 1- 3 vezes/semana () | 6. Raramente () |

14.10. Qual a quantidade de bebida que você consumia por vez? _____

14.11. Total etanol/vez _____

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____

14.12. Total de etanol/dia _____

15. Tem ou teve filhos? () 1. Sim () 2. Não

Se não, vá para a questão 16

15.1. Se sim, quantos? _____

15.2. Amamentou algum filho? () 1. Sim () 2. Não

Se não, vá para a questão 16

15.3. Se sim, quantos? _____

15.4. Por quanto tempo cada um? _____

16. Teve/tem algum antecedente familiar de câncer de mama? () 1. Sim () 2. Não

Se não, vá para a questão 17

17.1. Qual o grau de parentesco? _____

18. Tem problemas de saúde: () 1. Sim () 2. Não

Se não, vá para a Seção B

18.1. Se sim qual ou quais: _____

B) Antropometria e Ultrassom

Peso: _____ Kg

Altura: _____ cm

Cintura: _____ cm

Abdômen: _____ cm

Quadril: _____ cm

IMC: _____ Kg/m²

Classificação: _____

ABSI: _____

BRI: _____

Ultrassom: % Gordura = _____ Classificação: _____

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____

C) Dados Bioquímicos

PCR Data da coleta: ___/___/_____

Valores: _____ Classificação: _____

D) Resultado do BI-RADS

BI-RADS (valor e classificação): _____

Mama Direita: _____

Mama Esquerda: _____

Data: _____

Local: _____

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____

E) Dados Dietéticos

Recordatório alimentar 1

Data: _____ Dia da semana: _____

Horário	Alimento ou preparação	Quantidade (medida caseira)	Quantidade (grama/mL)

CONSUMO DE ÓLEO E SAL DA FAMÍLIA

Número de pessoas que fazem refeições em casa: _____

Óleo: Dias de duração de uma lata: _____ Tipo: _____**Sal:** Dias de duração de um 1kg : _____

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____

Recordatório alimentar 2

Data: _____

Dia da semana: _____

Horário	Alimento ou preparação	Quantidade (medida caseira)	Quantidade (grama/mL)

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____

Consumo de alimentos e constituintes incluídos nos índice inflamatório dietético:

Agora, para cada um dos condimentos listados abaixo, refira quais são utilizados em seu domicílio, em qual quantidade e quanto tempo dura seu consumo:

Condimentos		Quantidade (gramas)	Tempo de duração (dias)
Alho			
Gengibre			
Açafrão			
Curcuma			
Cebola			
Orégano			
Soja			
Alecrim			
Pimenta	Tipo:		
	Tipo:		
	Tipo:		

Nº de pessoas que consomem refeição em casa? _____

Nº DO QUESTIONÁRIO: _____

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes.

~~Para responder as questões lembre que: atividades físicas VIGOROSAS~~ são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal.

Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

_____ dias por SEMANA () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

_____ dias por SEMANA () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica

aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

_____ dias por SEMANA () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ horas ____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas ____ minutos

APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
PROJETO PREVENDO - SAÚDE, ENVELHECIMENTO, DIETA E INFLAMAÇÃO:
DESENVOLVIMENTO, VALIDAÇÃO E NORMATIZAÇÃO DE INSTRUMENTOS PARA
PROMOÇÃO DA SAÚDE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO
TRANSMISSÍVEIS

O excesso de peso está aumentando no mundo todo. Juntamente com este aumento, também vem aumentando as doenças crônicas não transmissíveis, pois muitas delas são desenvolvidas devido à obesidade. Algumas pesquisas têm mostrado que pode haver uma relação entre doenças crônicas não transmissíveis, excesso de peso e inflamação, mas esta relação ainda não tem sido avaliada de forma prática para melhorar o atendimento dos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS). Esta pesquisa pretende verificar que ferramentas poderão ser utilizadas com sucesso na rotina de atendimento do SUS, levando a relação citada em consideração e contribuindo para a saúde e para o envelhecimento bem sucedido, com prevenção ou máximo controle de doenças crônicas não transmissíveis. Assim estamos convidando o(a) senhor(a) para participar desta pesquisa. Caso concorde, antes de iniciar seu atendimento ou após este, vamos entrevista-lo(a) para que o(a) senhor(a) responda algumas perguntas ou preencha alguns questionários sobre: sua idade, renda, anos de estudo, trabalho, problemas de saúde, caso tenha algum, sobre como está sua vontade de comer em geral ou como está seu desejo por algum alimento específico, que alimentos o(a) senhor(a) costuma comer e como está seu relacionamento com sua família. Além disso, nós verificaremos sua altura, seu peso e a circunferência de seu quadril e da cintura, utilizando uma balança, um antropômetro (que é um medidor de altura, tipo uma régua) e uma fita métrica, que são equipamentos aprovados para uso em seres humanos e que não possuem contraindicações. Utilizaremos um ultrassom para ver sua quantidade de gordura corporal. Também coletaremos seu sangue para exames em jejum mínimo de 8 horas. As amostras de sangue coletadas serão as mínimas recomendadas, sendo seguidas todas as regras de segurança para coleta e as agulhas utilizadas serão descartáveis. Informamos que, caso concorde em participar da pesquisa, o(a) senhor(a) não terá despesas com a mesma. Como toda pesquisa, não estamos oferecendo pagamento pela sua participação. Informamos ainda que o(a) senhor(a) pode desistir de participar do estudo a qualquer momento, sem nenhum prejuízo no seu tratamento e no seu atendimento nesta Instituição. Garantimos que na ocasião de divulgar os resultados do estudo, seu nome será mantido em segredo. Os resultados desta pesquisa poderão ajudar na prevenção e no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis, bem como poderão contribuir para um envelhecimento saudável. Este termo deverá ser assinado em duas vias, uma que ficará em poder da equipe de pesquisa e outra que ficará com o(a) senhor(a). Caso tenha dúvidas poderá contatar a qualquer momento a coordenadora da pesquisa Dra. Helena Alves de Carvalho Sampaio, da Universidade Estadual do Ceará (3101-9891/8802-8796) ou o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UECE (3101-9890).

Tendo sido informado sobre a pesquisa, concordo em participar da mesma

Nome _____ Data: ____/____/____

Assinatura _____

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Uece

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
CEARÁ - UECE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Projeto PREVENDO - Saúde, Envelhecimento, Dieta e Inflamação: desenvolvimento, validação e normatização de Instrumentos para promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis

Pesquisador: Helena Alves de Carvalho Sampaio

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18054613.0.0000.5534

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ ((FUNECE))

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO CEARENSE DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 314.351

Data da Relatoria: 24/06/2013

Apresentação do Projeto:

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) seguem avançando a despeito de esforços concentrados evidentes nas políticas públicas de promoção à saúde e prevenção e controle das mesmas em diferentes países, inclusive no Brasil. Nos últimos anos um mecanismo etiológico comum começou a ser discutido: Interação entre excesso de peso, resistência à insulina e inflamação crônica. Com Projeto PREVENDO os pesquisadores pretendem desenvolver, validar e normatizar Instrumentos para promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), que levem em consideração as Inter-relações entre saúde, envelhecimento, dieta e inflamação. O estudo será realizado em ambulatórios de atendimento aos portadores de DCNT no âmbito do SUS, localizados na cidade de Fortaleza ligados à Secretaria de Saúde do Estado. **População e Amostra:** o universo do estudo corresponde à população atendida pelo SUS. A amostra será integrada por 750 usuários do SUS, assegurando ao menos 150 pessoas em cada validação, os quais, mediante sorteio, serão distribuídos nos locais de atendimento. Não há unanimidade quanto ao número mínimo de sujeitos em estudos de validação, mas este valor de 150 pessoas é o mais presente em estudos similares. Os critérios de inclusão serão: Idade maior de 18 anos; Não possuir doença que impeça

Endereço: Av. Paranjana, 1700

Bairro: Itaperi

CEP: 60.714-903

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-9890

Fax: (85)3101-9008

E-mail: diana.pinho@uece.br

ANEXO B – Comprovante de Submissão do Artigo 1

Nutrition and Cancer: An International Journal



Adherence to cancer prevention nutritional guidelines and mammographic findings in woman assisted at a mastology department

Journal:	<i>Nutrition and Cancer: An International Journal</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Rocha, Dalanne; Universidade Estadual do Ceara, Departamento de Saúde Pública Sampaio, Helena; Universidade Estadual do Ceara, Departamento de Saúde Pública Bezerra, Ilana; Universidade Estadual do Ceara, Departamento de Nutrição Pinheiro, Luiz ; Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceara, Departamento de Cirurgia da FAMED-UFC Ferreira Carlota, Antonio Augusto; Universidade de São Paulo, Departamento de Nutrição Lima, José ; Universidade Estadual do Ceara, Departamento de Saúde Pública Ferreira, Ana ; Universidade Estadual do Ceara, Departamento de Saúde Pública
Keywords:	Breast Cancer, Diet, Epidemiology

SCHOLARONE™
Manuscripts

ANEXO C - Normas de Submissão do Periódico Nutrition And Cancer

Manuscript Submission:

Nutrition and Cancer: An International Journal uses an online submission and review system, ScholarOne, through which authors submit manuscripts and track their progress up until acceptance for publication. Authors will enter pertinent information into the system and submit the following files: (a) cover letter file (including verification that the article has not been submitted concurrently to any other journals); (b) manuscript file (Word or WordPerfect format [PC compatible]) containing the entire text of the article, including title page, abstract, all text, references, footnotes, and appendixes; (c) figures and tables, which should be submitted as separate files. Please log on to <http://mc.manuscriptcentral.com/nc/> for information and instructions regarding registration and manuscript submission.

All parts of the manuscript should be typewritten, double-spaced, with margins of at least one inch on all sides. The manuscript should be organized in the following manner: title page, abstract, text, acknowledgments and notes, references, appendixes, tables, and figure captions (figures and tables should be submitted as separate files). Consecutive numbering of all pages is requested, with the title page as page one. Title page should provide the name of author and co-authors. The first author's last name plus the page number belong in the upper right corner of each page.

Authors are urged to include their full names, complete with first and middle initials, to avoid confusion, which often arises when authors are identified by surname and initials only. Authors' academic degrees should not be included. The full names of institutions and subsidiary laboratories should be given, along with a mailing address (including postal number). If several authors (maximum 10 authors) and institutions are listed, it should be clearly indicated with which institution each author is affiliated. For text style, authors should follow Scientific Style and Format: The CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers (6th edition, 1994) in matters of spelling, capitalization, punctuation, hyphenation, and general style; Current Procedural Terminology and International Classification of Diseases for terms relating to diseases, operations, and procedures; IUPAC-IAB Combined Commission on Biochemical Nomenclature for chemical and biochemical terms and abbreviations; and Index Medicus for journal abbreviations in references. Metric equivalents are preferred.

The hospital or academic institution and city where the work was done, the source of financial support, an acknowledgment (if desired) of those who aided in research and preparation of the manuscript, and a mailing address for reprints (if available) should appear at the end of the text (before references). All trade names of drugs should be referenced with the generic name and the name, city, and state of the manufacture.

Each manuscript must be accompanied by a statement that it has not been published elsewhere and that it has not been submitted simultaneously for publication elsewhere. Authors are responsible for obtaining permission to reproduce copyrighted material from other sources and are required to sign an agreement for the transfer of copyright to the publisher. All accepted manuscripts, artwork, and photographs become the property of the publisher. Please consult our guidance on keywords [here](#).

References:

The list of references should be typed double-spaced and numbered consecutively as they appear. List only five authors before et al. Authors are responsible for accuracy and must check every reference in the manuscript and proofread again in page proofs.

Journal references should be given in the following order: author, article, title, journal abbreviation, volume number in Arabic numerals, inclusive pages, and year. If the paper has been seen only in abstract form, this should be indicated at the end of the original reference by the addition of the abbreviation (abstr), followed by the abstracting source (including volume, page, and year). The order for book references is as follows: author, title, edition number (if other than the first), city, publisher, year, and volume (if more than one). If the reference is a chapter in a book, the order changes as

follows: author of the chapter, title of the chapter, book title, edition, editor(s), city, publisher, year, and inclusive pages of the chapter.

Illustrations:

Illustrations (line drawings, halftones, photos, photomicrographs, etc.) submitted should be digital files following these guidelines:

- 300 dpi or higher
- Sized to fit on journal page
- EPS, TIFF, or PSD format only
- Submitted as separate files, not embedded in text files

Color illustrations will be considered for publication; however, the author will be required to bear the full cost involved in their printing and publication. The charge for the first page with color is \$900.00. The next three pages with color are \$450.00 each. A custom quote will be provided for color art totaling more than 4 journal pages. Good-quality color prints should be provided in their final size. The publisher has the right to refuse publication of color prints deemed unacceptable. Authors may be asked to resubmit artwork for production purposes if the digital files are of too low a resolution.

Checklist:

Several stylistic items are commonly overlooked by authors, thus entailing wasted time and expense at the processing and publication stages. Authors may find it helpful to refer to the following checklist before transmitting manuscripts to our office: 1) grant information, if appropriate; 2) exact affiliation of each author given; 3) abstract included (200 words maximum); 4) all nonstandard abbreviations defined in text; 5) exact location (city and state or country) supplied for sources of special chemicals or preparations; 6) all references listed in order of appearance and typed double-spaced.

Please include 3-5 "key words" after the abstract, including words such as 'experimental', 'clinical', and 'epidemiological' to aid in searches. Please consult our guidance on keywords [here](#).

Proofs and Reprints:

Page proofs are sent to the designated author using Taylor & Francis' Central Article Tracking System (CATS). They must be carefully checked and returned within 48 hours of receipt. Reprints of individual articles are available for order at the time authors review page proofs. A discount on reprints is available to authors who order before print publication. Authors for whom we receive a valid e-mail address will be provided an opportunity to purchase reprints of individual articles, or copies of the complete print issue. These authors will also be given complimentary access to their final article on *Taylor & Francis Online*.

NIH Policy:

In compliance with National Institute of Health (NIH) policy, Routledge Journals will deposit manuscripts funded by the NIH to PubMed Central on behalf of authors who report such funding to Routledge Journals staff at time of article proof review. The NIH's Public Access Policy mandates NIH-funded authors to submit their peer-reviewed author manuscripts to PubMed Central, at the point of acceptance, to appear on PMC no later than 12 months after final publication.

Routledge Journals will deliver to PMC the final peer-reviewed manuscript. Routledge Journals will also authorize the manuscript's public access posting 12 months after final publication in print or electronic form. Following the deposit by Routledge Journals, authors will receive further communications from NIH with respect to the submission.

Authors have the right to post their version of the submitted manuscript (pre-print), or their version of the final published article (post-print) on their personal or institutional web site. Post-print web postings are subject to an embargo of 12 months. In line with Routledge Journals author publication agreements, authors should not post manuscripts directly to PMC or other third party sites for any systematic external distribution by a third party (such as to a listserv or database connected to a public access server).

Open Access:

Taylor & Francis Open Select provides authors or their research sponsors and funders with the option of paying a publishing fee and thereby making an article fully and permanently available for free online access – *open access* – immediately on publication to anyone, anywhere, at any time. This option is made available once an article has been accepted in peer review. [Full details of our Open Access program.](#)

ANEXO D - Normas de Submissão do Periódico Nutrition

INTRODUCTION

PREPARATION

Research articles and Reviews should generally not exceed 6000 words and Communications should not exceed 2,500.

Each manuscript submitted must provide a title page, list of abbreviations, abstract page, introduction, methods and materials, results, discussion, list of references, and appropriate presentation of data in tables and figures. In some cases, the results and discussion sections can be combined (e.g., communications).

Text must be in 12-point font (Times New Roman or Arial), double-spaced, with 1-inch margins.

Consecutive line numbers must be included in the left margin, starting with the title page and ending with the reference section. Page numbers must be included in the bottom right-hand corner of each page. Text must be aligned to the left only and include 2 hard returns at the end of each paragraph, heading, and subheading. Text should be clear and concise. Tables, figures and references must be cited in sequence in the text. Past tense should be used in reference to the work on which the paper is based, while present

tense is normally limited to existing knowledge and prevailing concepts. Previous knowledge and new contributions should be clearly differentiated.

Article structure

Subdivision - numbered sections

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

Glossary

Please supply, as a separate list, the definitions of field-specific terms used in your article.

Abbreviations and Symbols Use only standard abbreviations (Scientific Style and Format, The CBE Style Manual for Authors, Editors, and Publishers, 6th ed. Council of Biology, Chicago IL 1994).

Abbreviations should not be used in the title or major headings. The full term for which an abbreviation stands for should precede its first use in the text.

Appendices

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

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase

superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address.

Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- **Corresponding author.** Is responsible for ensuring that all research protocols were approved and for ethical execution of the research. Will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date. The requirements for the corresponding author are detailed in the Author Submission Checklist which must be completed for manuscript submission.**

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

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract (limited to 250 words) should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented

separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Keywords

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

Experimental Diets

All studies that include experimental diets must provide a table that lists the ingredients and enough detail for the nutrient content of those diets. Reference to established diets (such as AIN 93G) is appropriate when the major ingredients are listed and the premix levels are provided (actual details of each vitamin and mineral source listed is not necessary in this case). Diets that are developed with different lipid sources should provide a fatty acid compositional analysis of the lipids.

In addition, studies that test a botanical or phytochemical ingredient should provide enough chemical compositional analysis as well as the amount of the active compounds

Statistical Methods

Tests of statistical analysis must be fully described. Statements about statistical significance of results must be accompanied by indications of the level of significance. This information must be included where numerical and graphic presentation of data is made in the manuscript in footnotes to tables and in the captions of figures rather than in the text only. Also in the statistical methods section of the manuscript, indicate how the data are presented. For example, means - standard deviation must be shown. Always take special care to present only the significant figures for a measurement and appropriate sample size relevant to a power analysis *Acknowledgements* Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

Tables

- Must be numbered consecutively with Arabic numerals.
- Start each table on its own page.
- Use minimal horizontal lines and no vertical lines.
- Must have a description so that reader can understand the table without referring to the text.
- Must have an explanation of the values and statistics used for analysis of the data and properly referenced.
- Tables must be in an editable (word) file.

* All studies that include experimental diets must provide a table that lists the ingredients and enough detail for the nutrient content of those diets. Reference to established diets (such as AIN 93G) is appropriate when the major ingredients are listed and the premix levels are provided (actual details of each vitamin and mineral source listed is not necessary in this case). Diets that are developed with different lipid sources should provide a fatty acid compositional analysis of the lipids.

In addition, studies that test a botanical or phytochemical ingredient should provide enough chemical compositional analysis as well as the amount of the active compounds.

References

Citation in text

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

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent

link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is encouraged. A DOI can be used to cite and link to electronic articles where an article is in press and full citation details are not yet known, but the article is available online. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is:

VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>.

Web references

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references can be listed separately (e.g., after the reference list) under a different heading if desired, or can be included in the reference list.

Data references

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

Reference management software

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

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

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

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

Reference style

Text: Indicate references by number(s) in square brackets in line with the text. The actual authors can be referred to, but the reference number(s) must always be given.

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

Examples:

Reference to a journal publication:

[1] Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51–9.

Reference to a book:

[2] Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Reference to a chapter in an edited book:

[3] Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281–304.

Reference to a website:

[4] Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [accessed 13 March 2003].

Reference to a dataset:[dataset]

[5] Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>. Note shortened form for last page number. e.g., 51–9, and that for more than 6 authors the first 6 should be listed followed by 'et al.' For further details you are referred to 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' (*J Am Med Assoc* 1997;277:927–34) (see also [Samples of Formatted References](#)).

Journal abbreviations source Journal names should be abbreviated according to the [List of Title Word Abbreviations](#).

Submission Checklist

- A downloadable checklist is available [here](#).
- The checklist must be completed and signed by the Corresponding Author and uploaded as a "supporting file" during the submission process.

Document File

- Title page - page 1

Title - single, declarative statement, stating the major finding of the work.

First name, Middle initial, and Last name of each author (no titles such as MD or PhD).

The affiliations of each author noted with superscripts.

Complete contact information for corresponding author.

Running heads, word counts, and any other information other than that stated above should not be included.

- Abbreviations page - page 2

Must include 1 abbreviation with meaning per line.

Abbreviations should be listed first followed by a semicolon and then the meaning.

Abbreviations must be spelled out when used in the text for the first time.

- Abstract page - page 3

A single, double-spaced paragraph (250 word limit) that includes the hypothesis for the study, experimental design, use of the model for the study, major results, and conclusion.

Do not include subheadings in this section.

It must follow the same format as the rest of the text (alignment, spacing, line numbering, etc.).

- List of at least 5 keywords/phrases taken from the medical subject headings of the Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>) below the abstract. The model used in the study must be included in the keywords.

- Manuscript text

- Manuscript has been 'spell-checked' and 'grammar-checked'

- Main headings and subheadings must be numbered with Arabic numerals.

- Text must start on a new page and include the following main headings:

Introduction - must state the hypothesis for the research and the supporting objectives to test the hypothesis. Must also state how this study advances human nutrition.

Methods and materials - must explain the experimental design, control and treated groups; details of ingredient composition of diets should be presented in a table; all procedures and techniques must be explained and referenced; method of euthanasia for experimental animals must be stated; statistical analyses section must be complete with information on data presentation; must contain statistical tests and appropriate references; and must include an institutional statement of protocol approval for animal or human subjects (human consent is required).

Results - must thoroughly describe the data presented in tables and figures.

Discussion- should contain a specific description of the literature findings relevant to the results of the current investigation but not go beyond the data presented in the results. The limitations of the study should be included in this section.

Acknowledgment (note spelling).

- Technical or editorial assistance must be acknowledged.

- Financial (grants or gifts) and other support as deemed as appropriate for the study must be indicated.

Do not include author contributions or individual titles (i.e., Dr., PhD, etc...) in this section. If there is a conflict of interest, that must be stated in this section.

- References

Number consecutively in the order in which they are first mentioned in the text.

In-text citations and reference list numbers must be enclosed within brackets, e.g., [1,2].

The author should make certain that there is a strict one-to-one correspondence between references cited in the text and those in the reference list.

- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Web)

- Color figures are clearly marked as being intended for color reproduction on the Web (free of charge) and in print, or to be reproduced in color on the Web (free of charge) and in black-and-white in print

- If only color on the Web is required, black-and-white versions of the figures are also supplied for printing purposes.

For any further information please visit our customer support site at <http://support.elsevier.com>.

ANEXO E - Normas de Submissão do Periódico Nutrition Research

Research articles and Reviews should generally not exceed 6000 words and Communications should not exceed 2,500.

Each manuscript submitted must provide a title page, list of abbreviations, abstract page, introduction, methods and materials, results, discussion, list of references, and appropriate presentation of data in tables and figures. In some cases, the results and discussion sections can be combined (e.g., communications).

Text must be in 12-point font (Times New Roman or Arial), double-spaced, with 1-inch margins. Consecutive line numbers must be included in the left margin, starting with the title page and ending with the reference section. Page numbers must be included in the bottom right-hand corner of each page. Text must be aligned to the left only and include 2 hard returns at the end of each paragraph, heading, and subheading.

Text should be clear and concise. Tables, figures and references must be cited in sequence in the text. Past tense should be used in reference to the work on which the paper is based, while present tense is normally limited to existing knowledge and prevailing concepts. Previous knowledge and new contributions should be clearly differentiated.

Peer review

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

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

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

Embedded math

If you are submitting an article prepared with Microsoft Word containing embedded math equations then please read this related support information (http://support.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/302/). Displayed formulae should be numbered consecutively throughout the manuscript as (1), (2), etc. against the right-hand margin of the page. In cases where the derivation of formulae has been abbreviated, it is of great help to the referees if the full derivation can be presented on a separate sheet not to be published.

Article structure

Subdivision - numbered sections

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1

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

Glossary

Please supply, as a separate list, the definitions of field-specific terms used in your article.

Abbreviations and Symbols

Use only standard abbreviations (Scientific Style and Format, The CBE Style Manual for Authors, Editors, and Publishers, 6th ed. Council of Biology, Chicago IL 1994). Abbreviations should not be used in the title or major headings. The full term for which an abbreviation stands for should precede its first use in the text.

Appendices

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

Essential title page information

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

Abstract

A concise and factual abstract is required. The abstract (limited to 250 words) should state briefly the purpose of the research, the principal results and major conclusions. An abstract is often presented separately from the article, so it must be able to stand alone. For this reason, References should be avoided, but if essential, then cite the author(s) and year(s). Also, non-standard or uncommon abbreviations should be avoided, but if essential they must be defined at their first mention in the abstract itself.

Keywords

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

Experimental Diets

All studies that include experimental diets must provide a table that lists the ingredients and enough detail for the nutrient content of those diets. Reference to established diets (such as AIN 93G) is appropriate when the major ingredients are listed and the premix levels are provided (actual details of

each vitamin and mineral source listed is not necessary in this case). Diets that are developed with different lipid sources should provide a fatty acid compositional analysis of the lipids. In addition, studies that test a botanical or phytochemical ingredient should provide enough chemical compositional analysis as well as the amount of the active compounds

Statistical Methods

Tests of statistical analysis must be fully described. Statements about statistical significance of results must be accompanied by indications of the level of significance. This information must be included where numerical and graphic presentation of data is made in the manuscript in footnotes to tables and in the captions of figures rather than in the text only. Also in the statistical methods section of the manuscript, indicate how the data are presented. For example, means - standard deviation must be shown. Always take special care to present only the significant figures for a measurement and appropriate sample size relevant to a power analysis

Acknowledgements

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

Formatting of funding sources

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

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

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

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

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

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

Artwork

Electronic artwork

General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.

- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

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

Formats

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

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

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.