



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

CAROLINA CARVALHO MARTINS

**INFLUÊNCIA DO PADRÃO ALIMENTAR  
NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS  
EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

PPGNut

Programa de Pós-Graduação  
em Ciências da Nutrição

UFCSPA

Porto Alegre  
2023

**CAROLINA CARVALHO MARTINS**

**INFLUÊNCIA DO PADRÃO ALIMENTAR NOS MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Nutrição da Fundação  
Universidade Federal de Ciências da  
Saúde de Porto Alegre como requisito  
para a obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Nutrição.

**Orientadora:** Profa. Dra. Alessandra  
Peres

**Co-orientadora:** Profa. Dra. Fernanda  
Michielin Busnello

**PORTO ALEGRE  
2023**

### Catlogação na Publicação

Carvalho Martins, Carolina  
INFLUÊNCIA DO PADRÃO ALIMENTAR NOS MARCADORES  
INFLAMATÓRIOS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA / Carolina  
Carvalho Martins. -- 2023.  
72 f. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, 2023.

Orientador(a): Alessandra Peres ; coorientador(a):  
Fernanda Michielin Busnello.

1. Índice Inflamatório da Dieta. 2. Inflamação. 3.  
Citocinas. 4. Cancer de mama. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados  
fornecidos pelo(a) autor(a).

## LISTA DE SIGLAS

DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ELISA	do inglês Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay
IID	Índice Inflamatório da Dieta
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice massa corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RRR	Regressão de Classificação Reduzida
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

## RESUMO

**Introdução:** O câncer de mama representa uma das principais causas de mortalidade no Brasil, com um aumento notável na sua incidência. A relação entre o câncer e a obesidade destaca-se como um dos fatores de risco mais relevantes para a progressão da doença, já que a obesidade é conhecida por induzir um estado inflamatório crônico, que, por sua vez, desempenha um papel no desenvolvimento e na evolução de várias doenças, incluindo o câncer. No contexto do câncer de mama, o excesso de peso é um fator de risco, especialmente em mulheres pós-menopausa. A alimentação desempenha um papel modulador da inflamação, tornando-se um componente fundamental nas relações entre dieta, inflamação e câncer. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto da dieta nos marcadores inflamatórios em pacientes com câncer de mama). **Métodos:** Este estudo transversal, contou com a participação de 14 pacientes com diagnóstico prévio de câncer de mama. Foram coletados dados sociodemográficos, antropométricos e bioquímicos, bem como informações sobre o consumo alimentar por meio de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) específico, e posteriormente foi utilizado o Índice Inflamatório Dietético (IID) para avaliar o potencial inflamatório do padrão alimentar. Além disso, foram analisadas as concentrações de citocinas inflamatórias das pacientes. **Resultados:** De acordo com o IMC 42,86% das pacientes foram classificadas com obesidade, e 35,71% com sobrepeso. O consumo de carne processada foi maior no grupo 'Adultos menores de 60 anos': 3,73 (1,87 – 56). O IID médio foi de +181,42,  $\pm$  +179,38. Assim, a amostra foi dividida em dois grupos: grupo de dieta anti-inflamatória (ANTI-IID) e pró-inflamatória (PRO-IID). Houve correlação positiva entre IMC médio e o IID, quando dividida por idade, para o grupo de adultos com mais de 60 anos ( $r=0,877$ ;  $p=0,05$ ). Vimos uma correlação negativa entre IID e Leptina em idosos, maior IID foi correlacionado com menor leptina ( $r=0,985$ ;  $p=0,014$ ).

**Conclusão:** Este estudo ressalta a importância da dieta na modulação dos marcadores inflamatórios em pacientes com câncer de mama. Embora a correlação entre o Índice Inflamatório Dietético (IID) e os marcadores inflamatórios tenha sido mais significativa em pacientes mais velhas, é

fundamental considerar a dieta como um fator modulador da inflamação em todos os estágios do câncer de mama.

**Palavras-chave: Índice Inflamatório Dietético; Inflamação; Alimentação; Citocinas; Carcinoma;**

## ABSTRACT

**Introduction:** Breast cancer represents one of the main causes of mortality in Brazil, with a notable increase in its incidence. The relationship between cancer and obesity stands out as one of the most relevant risk factors for disease progression, as obesity is known to induce a chronic inflammatory state, which, in turn, plays a role in the development and evolution of various diseases, including cancer. In the context of breast cancer, excess weight is a risk factor, especially in postmenopausal women. Nutrition plays a modulating role in inflammation, becoming a fundamental component in the relationships between diet, inflammation, and cancer. **Objective:** This study aims to evaluate the impact of diet on inflammatory markers in breast cancer patients. **Methods:** This cross-sectional study involved 14 patients with a previous diagnosis of breast cancer. Sociodemographic, anthropometric, and biochemical data were collected, as well as information on dietary intake through a specific Dietary Frequency Questionnaire (DFQ), and subsequently, the Dietary Inflammatory Index (DII) was used to assess the inflammatory potential of the dietary pattern. In addition, the concentrations of inflammatory cytokines in the patients were analyzed. **Results:** According to BMI, 42.86% of the patients were classified as obese, and 35.71% as overweight. Processed meat consumption was higher in the 'Adults under 60 years' group: 3.73 (1.87 – 56). The mean DII was +181.42,  $\pm$  +179.38. Thus, the sample was divided into two groups: the anti-inflammatory diet group (ANTI-DII) and the pro-inflammatory diet group (PRO-DII). There was a positive correlation between mean BMI and DII when divided by age, for the group of adults over 60 years ( $r=0.877$ ;  $p=0.05$ ). We observed a negative correlation between DII and Leptin in older adults, where a higher DII was correlated with lower leptin ( $r=0.985$ ;  $p=0.014$ ). **Conclusion:** This study emphasizes the importance of diet in modulating inflammatory markers in breast cancer patients. Although the correlation between the Dietary Inflammatory Index (DII) and inflammatory markers was more significant in older patients, it is crucial to consider diet as a modulating factor of inflammation at all stages of breast cancer.

**Keywords:** Dietary Inflammatory Index; Inflammation; Nutrition; Cytokines; Carcinoma

## SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO .....	10
1.1 Câncer de Mama.....	10
1.2 Obesidade como Fator de Risco para o Câncer de Mama .....	13
1.3 Alimentação como elo entre Obesidade e Inflamação.....	14
1.4 Índice de Inflamação da Dieta como Ferramenta de Avaliação .....	18
1.5 Inflamação crônica e seus Marcadores Inflamatórios .....	20
2 JUSTIFICATIVA .....	24
3 OBJETIVOS.....	25
3.1 OBJETIVO GERAL.....	25
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
4. REFERÊNCIAS .....	26
5. ARTIGO CIENTÍFICO .....	32
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	56
ANEXOS .....	57
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE .....	57
ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE FREQUENCIA ALIMENTAR REDUZIDO, PARA POPULAÇÕES COM CÂNCER DE MAMA – VERSÃO EM PORTUGUÊS.....	62
APENDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO, REPRODUTIVO E DE ESTILO DE VIDA APLICADO ÀS PARTICIPANTES.....	64

## FORMATO DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação foi desenvolvida com base na Normativa de instrução para trabalho final do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, a qual pode ser consultada no site institucional <https://www.ufcspa.edu.br/documentos/ppg/nutricao/normativa-instrucao-trabalho-final.pdf>

O produto desta dissertação compreende o artigo científico original: **"INFLUÊNCIA DO PADRÃO ALIMENTAR NOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA"**, o qual será submetido, após apreciação da Banca, ao periódico "Nutrition and Cancer" cujas normas para a submissão podem ser consultadas em: <https://www.tandfonline.com/action/authorSubmission?show=instructions&journalCode=hnuc20>

## 1. REFERENCIAL TEÓRICO

O presente referencial teórico aborda o câncer de mama e destaca a obesidade, a qual vemos uma tendência preocupante de aumento na prevalência, e a inflamação como fatores de risco significativos, com ênfase na influência da alimentação, que está intrinsecamente ligada a ambos e é um fator modificável.

Além disso, exploraremos as evidências que indicam como a obesidade pode aumentar o risco de câncer de mama e como a dieta desempenha um papel crucial na modulação da inflamação sistêmica. Essa modulação pode se dar de forma benéfica à saúde, ou de forma que traga prejuízos, e, atualmente é notável o aumento no consumo de alimentos ultraprocessados na dieta da população, contribuindo para a obesidade e a inflamação crônica. Essa transição no padrão alimentar pode ser associada ao aumento dos casos de câncer de mama e inflamação sistêmica.

Discutiremos a ferramenta 'Índice Inflamatório da Dieta' como uma abordagem capaz de quantificar o grau de inflamação atribuído à dieta e seu impacto no processo inflamatório, citocinas inflamatórias e seus riscos quando se há uma resposta crônica da inflamação.

### 1.1 Câncer de Mama

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o câncer é a segunda causa de morte no Brasil, sendo responsável por cerca de 18% de todas as mortes no país, sendo que a incidência de câncer no Brasil está aumentando, com as maiores taxas observadas na região Sudeste <sup>1</sup>. Por sua vez, o governo brasileiro implementou uma série de iniciativas para reduzir a carga de câncer no país, como o Instituto Nacional de Câncer (INCA) <sup>2</sup>, essas iniciativas têm se concentrado no desenvolvimento e coordenação das ações integradas para a prevenção e o controle do câncer no Brasil.

A incidência, a morbidade hospitalar e a mortalidade são medidas de controle para a vigilância epidemiológica que permitem analisar a ocorrência, a distribuição e a evolução das doenças. Conhecer informações sobre o perfil dos diferentes tipos de câncer e caracterizar possíveis mudanças de cenário ao longo

do tempo são elementos norteadores para ações de Vigilância do Câncer - componente estratégico para o planejamento eficiente e efetivo dos programas de prevenção e controle de câncer no Brasil. A base para a construção desses indicadores são os números provenientes, principalmente, dos Registros de Câncer e do Sistema de Informações sobre Mortalidade <sup>2</sup>.

Informações obtidas pelo INCA <sup>2</sup>, mostram dados de 2022 em relação a incidência dos principais tipos de cânceres na população feminina brasileira, por ordem decrescente são: Câncer de Mama 30,1% (73.610 casos), Cólon e Reto 9,7% (23.660 casos), Colo do Útero 7% (17.010 casos) e Traqueia, Brônquio e Pulmão 6% (14.540 casos). Atualmente há um total de 362.730 casos de neoplasia no país, o que representa cerca de 1,8% da população brasileira.

O câncer de mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticado em mulheres em todo o mundo <sup>3</sup> e o mais prevalente no Brasil. Esse carcinoma é ocasionado pela multiplicação desordenada das células, e essas células adquirem características anormais das glândulas mamárias que invadem outros tecidos e órgãos dando origem ao tumor maligno. O processo de carcinogênese, em geral, é lento, para que uma célula prolifere e dê origem a um tumor palpável. É uma doença heterogênea associada a fatores genéticos e ambientais que acomete essencialmente mulheres <sup>4, 5</sup>.

O tratamento do câncer de mama depende de vários fatores, incluindo o estadiamento do câncer, o tipo de câncer de mama, a idade da paciente e comorbidades. A mastectomia em estágio inicial é considerada a opção de tratamento mais confiável <sup>6</sup>. A radioterapia e quimioterapia podem ser administrada antes ou depois da cirurgia, dependendo do caso. Esses tratamentos tentam impedir o crescimento ou destruir células carcinogênicas. Outra forma de tratamento é a terapia hormonal, pois, algumas formas de câncer de mama são estimuladas pelo hormônio estrogênio. A terapia hormonal é usada para bloquear o efeito do estrogênio no câncer <sup>7-9</sup>.

Embora existam muitos fatores de risco conhecidos para o câncer de mama, tais como idade (jovens com menarca precoce, idade mais avançada na menopausa), histórico familiar de câncer de mama, excesso de peso e estilo de vida sedentário, bem como tabagismo, alimentação inadequada e estresse, temos itens que se enquadram como fatores de risco modificáveis, que podem

cessar ao adotarmos um estilo de vida saudável, das quais temos o excesso de peso, atrelado a outros fatores, estilo de vida sedentário, alimentação inadequada, estresse, e também, tabagismo <sup>3, 10</sup>.

Pesquisas recentes sugerem que a inflamação sistêmica também pode ser um fator contribuinte, podendo aumentar o risco de câncer de mama. Isso ocorre porque a inflamação pode danificar as células da mama, tornando-as mais suscetíveis a mutações que podem levar ao câncer. Além disso, a inflamação pode aumentar a produção de certos hormônios, como o estrogênio, que também pode aumentar o risco de câncer de mama <sup>11, 12</sup>.

Um importante exemplo de um estado de inflamação crônica é a obesidade <sup>13</sup>, pois sua distribuição excessiva de gordura está conectada a marcadores inflamatórios. Com o excesso de peso sendo um fator de risco modificável para o câncer de mama, também há a presença da inflamação, mas a relação entre adiposidade e risco de câncer de mama é complexa <sup>14</sup>.

É importante ressaltar que a relação entre câncer e excesso de peso varia de acordo com o tipo de câncer. Alguns cânceres têm uma associação mais forte com a obesidade do que outros, tais como tumores de esôfago (adenocarcinoma), estômago (cárdia), pâncreas, vesícula biliar, fígado, intestino (cólon e reto), rins, mama, ovário, endométrio, meningioma, tireoide e mieloma múltiplo estão mais associados à presença de obesidade <sup>2</sup>. Portanto, a prevenção e o gerenciamento do excesso de peso desempenham um papel significativo na redução do risco de câncer e são componentes importantes das estratégias de saúde pública para combater essa doença <sup>7</sup>.

O tecido adiposo na mama está envolvido na inflamação associada à obesidade, com aumento da hiperplasia de adipócitos e morte celular, produção de citocinas e infiltração de macrófagos <sup>15</sup>. Também foi demonstrado que a interação entre adipócitos e células de câncer de mama leva à produção de citocinas inflamatórias e o aumento do número de células cancerígenas com capacidade de formação de tumor <sup>16</sup>.

## 1.2 Obesidade como Fator de Risco para o Câncer de Mama

As principais causas do desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade são um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto de energia, que pode ser influenciado por uma variedade de fatores, dentre eles fatores genéticos, hábitos de vida, fatores psicológicos, bem como fatores ambientais. A relação entre obesidade e aumento da incidência de câncer e mortes relacionadas ao câncer foi bem estabelecida nas últimas duas décadas <sup>17</sup>. Como um fator comum para muitas doenças crônicas, diferentes mecanismos têm sido usados para explicar como a obesidade impulsiona sua progressão, e, sabe-se que a inflamação crônica é o principal fator que contribui para a progressão da doença <sup>18</sup>.

A obesidade é uma doença multifatorial, uma dieta rica em alimentos processados, açúcares e gorduras, e o sedentarismo são as principais causas da obesidade. Alguns fatores dietéticos e relacionados ao consumo alimentar impulsionam o aumento dos índices de obesidade, tais como a crescente disponibilidade de alimentos ricos em energia, a comercialização de alimentos industrializados e ultraprocessados, bem como mudança nas estruturas familiares e urbanização <sup>19</sup>.

Estima-se que cerca de 17 milhões de pessoas morrem prematuramente a cada ano de doenças crônicas, sendo que mais de 30% da população mundial possui uma ou mais doenças crônicas <sup>20</sup>. Jokinen et al. apontam que a obesidade é um fator de risco independente para doenças crônicas, mas também está intimamente ligada a vários outros fatores de risco <sup>21</sup>, mas, segundo Ford et al., para cada quilograma de peso corporal ganho, o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumenta entre 4,5 e 9% <sup>22</sup>. Além disso, diferentes mecanismos têm sido usados para explicar como a obesidade potencializa a progressão de diversos tipos de cânceres <sup>18</sup>, o que acaba reforçando uma ideia de redução na qualidade de vida.

Como consequência da obesidade, ocorre o aparecimento de doenças crônicas como doenças cardiovasculares, câncer, diabetes, doenças respiratórias e doenças musculoesqueléticas, sendo estas responsáveis pela maioria das mortes e incapacidades em todo o mundo. São condições clínicas amplamente evitáveis e podem ser controladas com mudanças no estilo de vida

como mudança na dieta, prática de atividade física, uso de medicamentos e outros tratamentos, além disso, as doenças crônicas são responsáveis por uma parcela significativa dos custos com saúde em todo o mundo <sup>19</sup>.

Como demonstrado no trabalho de Ziccardi et al., a inflamação demonstra ser redutível após perda de peso, onde a diminuição da inflamação do tecido adiposo foi observada em pacientes com redução do IMC após o procedimento de cirurgia bariátrica <sup>23</sup>. Entretanto outros estudos não suportam este achado, alegando que não há associações entre a relação de perda de peso e risco de câncer de mama <sup>24, 25</sup>, porém, todos os autores concordam que o IMC mais alto está associado a uma pior sobrevida, especificamente em pacientes com câncer de mama.

A obesidade e a alimentação estão intrinsecamente relacionadas, com a qualidade e a quantidade da dieta desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão da obesidade. Para prevenir e tratar a obesidade de maneira eficaz, é essencial adotar uma abordagem holística que envolva a promoção de uma alimentação saudável e equilibrada, juntamente com a conscientização sobre os fatores psicológicos, sociais e ambientais que influenciam nossos hábitos alimentares <sup>23, 26</sup>.

### 1.3 Alimentação como elo entre Obesidade e Inflamação

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), considerando apenas o Brasil, aproximadamente 60% dos adultos já possuem o diagnóstico de excesso de peso, o que representa cerca de 96 milhões de pessoas, e, em relação a obesidade, mais de 4 milhões conforme pode ser observado na Figura 1 <sup>27</sup>.

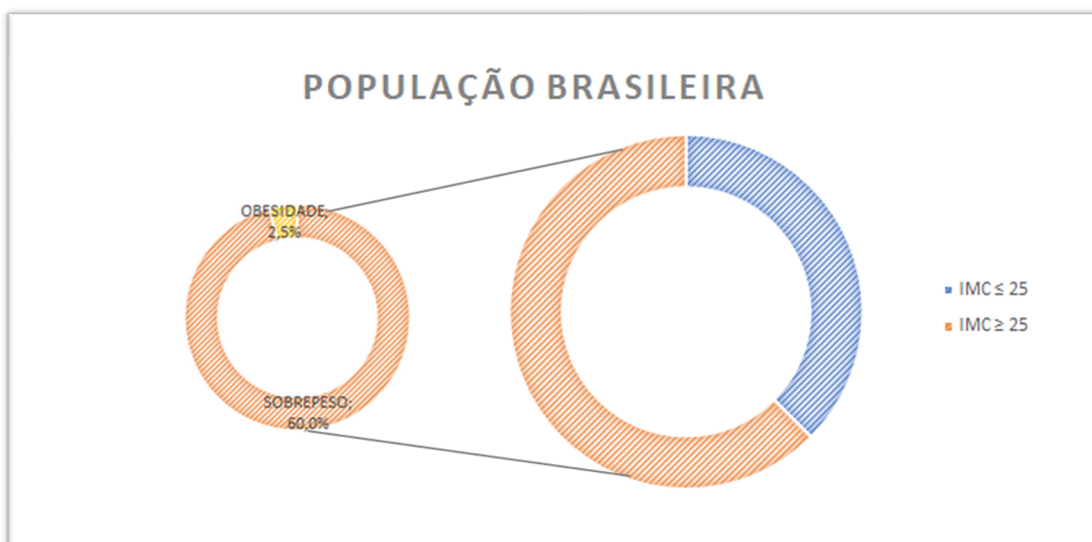


Figura 1 – Prevalência obesidade e sobrepeso (Fonte: Adaptada do site OMS, 2021 <sup>27</sup>)

Assim, com o aumento da obesidade e doenças crônicas em todo o mundo, é refletida a importância da educação nutricional, já que um adequado padrão de alimentação pode trazer benefícios à saúde e diminuição do risco de tais doenças <sup>26</sup>. O tratamento da obesidade é importante para reduzir o risco de desenvolvimento de doenças crônicas, esse tratamento inclui mudanças no estilo de vida, como uma dieta saudável e atividade física regular <sup>28</sup>.

Segundo dados recentes de 2021 divulgados pela Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), pode-se observar como os hábitos de vida da população brasileira estão propícios ao desenvolvimento de doenças crônicas. Pois, considerando a relação à alimentação, observamos que apenas 34,2% da população afirma consumir frutas e hortaliças em cinco ou mais dias da semana (Figura 2), e destes, apenas 22,06% consomem cinco ou mais porções diárias de frutas e hortaliças (Figura 3). O sedentarismo também demonstra estar aumentando, uma vez que 48,18% da população foi classificada como tendo uma insuficiente prática de exercício físico (Figura 4) <sup>29</sup>.

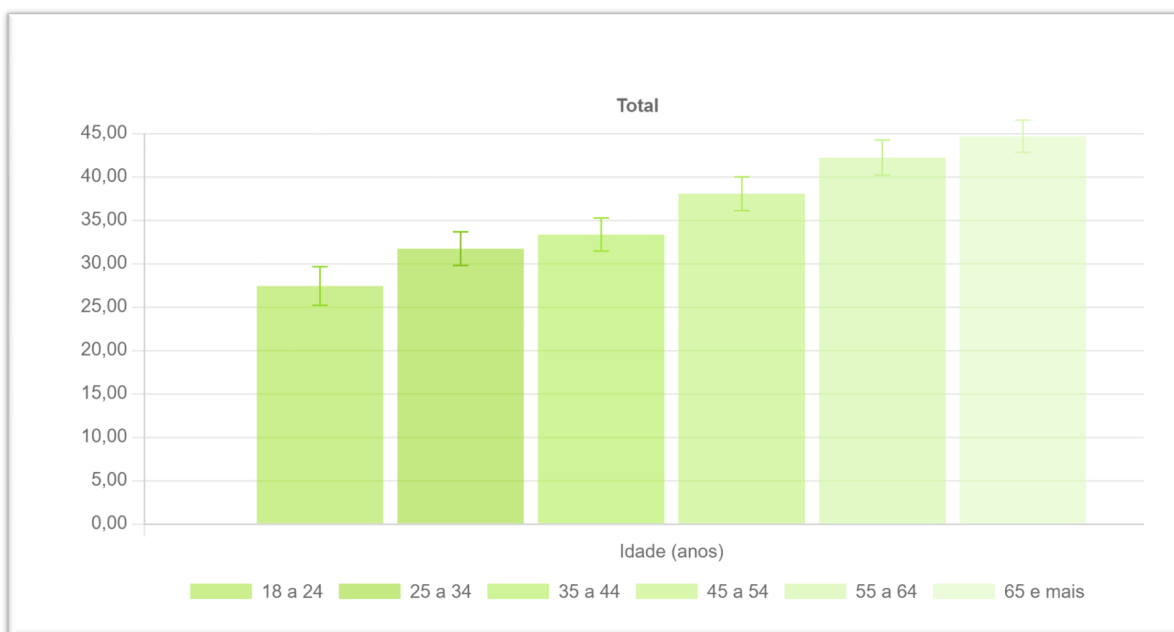


Figura 2 – Percentual de adultos ( $\geq 18$  anos) com consumo de frutas e hortaliças em cinco ou mais dias da semana das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal (Fonte: site Vigitel, 2021 <sup>29</sup>)

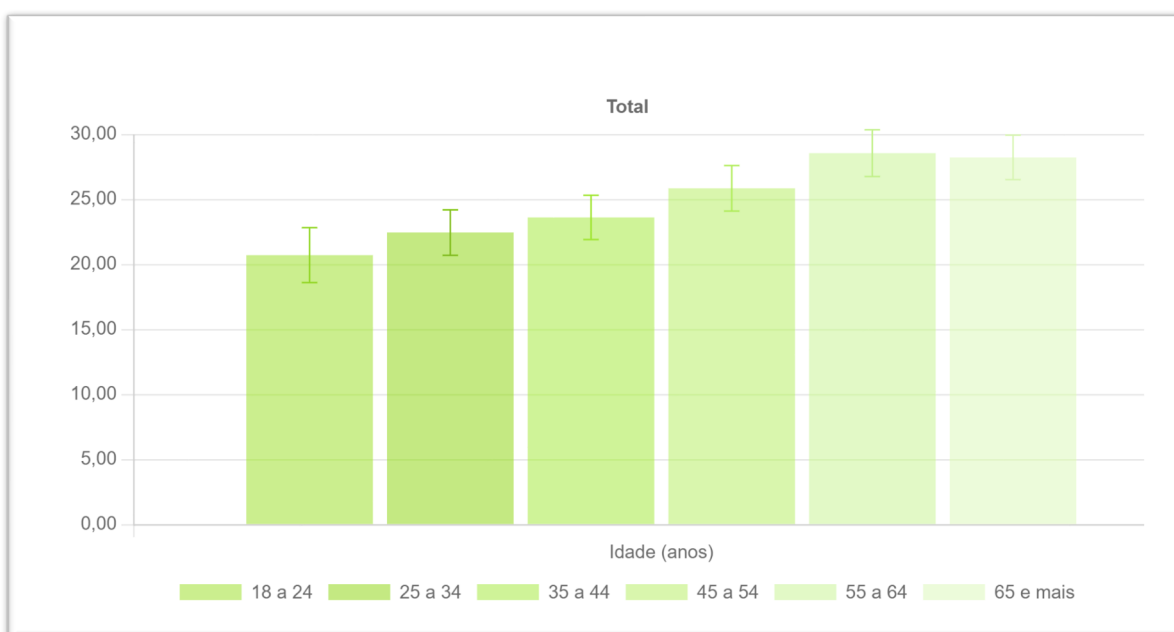


Figura 3 – Percentual de adultos ( $\geq 18$  anos) com consumo de cinco ou mais porções diárias de frutas e hortaliças das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo (Fonte: site Vigitel, 2021 <sup>29</sup>)

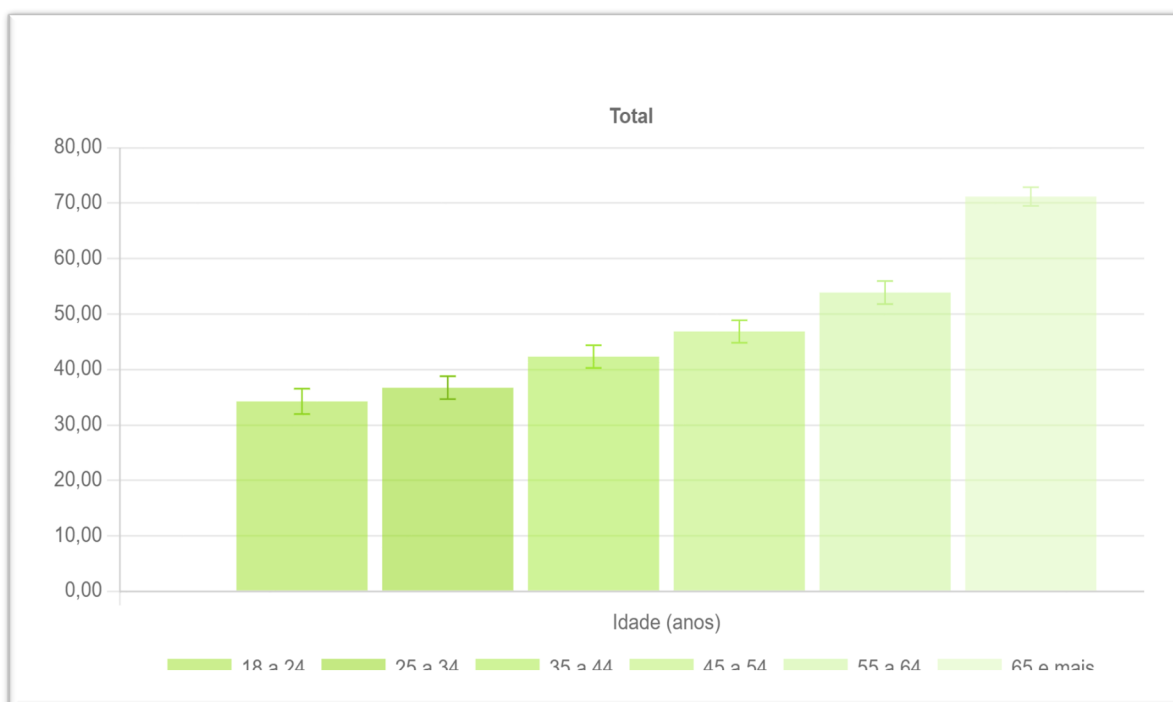


Figura 4 – Percentual de adultos ( $\geq 18$  anos) com prática insuficiente de atividade física das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal segundo idade (Fonte: site Vigitel, 2021 <sup>29</sup>)

Atualmente é sabido que a dieta é um dos fatores dentre os hábitos de vida que possui um impacto fundamental na saúde da população. A dieta pode tanto contribuir para manutenção da saúde, como influenciar positivamente ou negativamente, dependendo da qualidade da dieta. Dentre os fatores dos quais a dieta tem poder de manipular, encontra-se o controle do estado inflamatório do indivíduo <sup>30-33</sup>.

A dieta tem potencial da regulação tanto da inflamação aguda como a crônica, isso se deve ao fato de ser um fator modificável para a manutenção do equilíbrio entre as concentrações de proteínas solúveis. Estas proteínas solúveis participam da resposta imunológica e são conhecidas como citocinas. As citocinas possuem vários tipos de interações podendo estimular ou inibir diversas células. Entre as citocinas que possuem relação com a dieta, destaca-se as citocinas com ação pró-inflamatória e anti-inflamatória <sup>34, 35</sup>.

O desequilíbrio na produção e liberação de citocinas têm papel significativo no desencadeamento de diversas patologias, assim, com uma exposição constante a agentes inflamatórios, estas podem desempenhar um papel sob

doenças crônicas, como obesidade, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e câncer <sup>36</sup>.

Acredita-se que níveis aumentados de citocinas estejam associados ao desenvolvimento de doenças crônicas <sup>37</sup> e, além disso, algumas pesquisas sugerem uma associação direta entre componentes específicos da dieta e inflamação <sup>38</sup>. A possível ligação entre o potencial inflamatório e a dieta, pode ser avaliada através da ferramenta Índice de Inflamação da Dieta (IID)

#### 1.4 Índice de Inflamação da Dieta como Ferramenta de Avaliação

Uma dieta inflamatória é um tipo de dieta rica em alimentos processados e ultraprocessados, alimentos refinados, açúcar, gorduras saturadas e trans e pobre em fibras, antioxidantes e nutrientes. Dietas inflamatórias têm sido propostas como causadoras de ganho de peso e desenvolvimento de diabetes <sup>14, 39, 40</sup>, além de evidências indicarem que a dieta desempenha um papel central na regulação da inflamação crônica <sup>41-43</sup>, a qual tem sido associada a várias condições de saúde, como doenças cardíacas, doenças autoimunes e câncer. Alguns exemplos de alimentos comumente encontrados em uma dieta inflamatória incluem bebidas açucaradas, carnes processadas, frituras, pão branco, massas, doces e sobremesas <sup>36</sup>.

Por outro lado, a dieta anti-inflamatória, que pode ser uma maneira eficaz de prevenir ou controlar essas condições. A dieta anti-inflamatória é composta por alimentos que demonstraram reduzir a inflamação, assim como, evitando alimentos que podem promover a inflamação. Alguns componentes essenciais de uma dieta anti-inflamatória incluem os alimentos integrais e minimamente processados, fibras, ácidos graxos ômega-3 encontrados em peixes oleosos como salmão, cavala e sardinha, temperos como açafrão, gengibre, alho e canela, que têm propriedades anti-inflamatórias gorduras trans e minimizar as gorduras saturadas. Evitar alimentos processados, gorduras saturadas e carboidratos refinados também é importante. Alimentos comuns incluídos em uma dieta anti-inflamatória incluem frutas e vegetais, grãos integrais, nozes e sementes, peixes gordurosos, especiarias e azeite de oliva. <sup>44</sup>

Existem uma gama de dietas com característica anti-inflamatórias utilizadas em todo o mundo <sup>45</sup>, como a Dieta Mediterrânea <sup>46</sup>, Dieta Plant Based <sup>47</sup>, Dieta

DASH<sup>48</sup>. Tais dietas possuem a característica comum de serem compostas por teor moderado de gordura, baixos teores de açúcares simples, de gorduras trans e saturada, e ricas em fibras<sup>48</sup>.

O Índice de Inflamação da Dieta (IID) foi gerado com o propósito de quantificar o efeito da dieta no potencial inflamatório, assim, foi aprimorado e baseado em associações previamente relatadas de nutrientes com biomarcadores inflamatórios<sup>34, 40, 49</sup>, medindo o potencial de uma dieta para promover ou reduzir a inflamação crônica no corpo. O IID é baseado na avaliação do efeito de vários alimentos e nutrientes em biomarcadores de inflamação, o índice original foi criado e validado nos dados longitudinais do estudo SEASONS com o marcador de inflamação liberado pelo fígado na fase aguda da resposta inflamatória – a proteína C reativa (PCR)<sup>34, 50</sup>. Embora o IID avalie a dieta como um todo, as pessoas não consomem nutrientes ou mesmo alimentos integrais isoladamente<sup>34, 50</sup>.

É possível relacionar um padrão alimentar saudável abrangente derivado da análise de Regressão de Classificação Reduzida (RRR) a níveis mais baixos de biomarcadores inflamatórios<sup>40</sup>. Para estipular o IID, foi empregado o RRR, que é uma técnica empregada na epidemiologia nutricional com objetivo de encontrar padrões alimentares associados a algum desfecho, para identificar as funções lineares dos preditores e dos 42 grupos de alimentos que explicam a maior variação na variável resposta e no escore do biomarcador inflamatório<sup>40, 51</sup>. A partir dos alimentos que compõem o primeiro fator do RRR (denominado Padrão Alimentar RRR), os alimentos componentes mais importantes desse padrão foram então identificados por uma regressão linear que modelou conjuntamente a associação de cada alimento com o escore do biomarcador inflamatório<sup>40</sup>.

Por fim, o IID é calculado como a soma dos produtos da ingestão do grupo alimentar (em gramas) multiplicada pelo seu respectivo peso. Assim a IID enfatiza grupos de alimentos em vez de nutrientes<sup>40</sup>. Valores positivos do IID são interpretados como o alimento tendo um efeito pró-inflamatório, já os valores negativos como efeito anti-inflamatório<sup>34, 40</sup>.

O IID é constituído por 18 grupos de alimentos, onde o índice inflamatório é caracterizado por alimentos pró-inflamatórios (carne processada, carnes vermelhas, carne de porco, frutos do mar, cerveja, café com açúcar, sucos

artificiais com e sem açúcar, refrigerantes com e sem açúcar, e cachorro-quente) e anti-inflamatórios (frango, manteiga, frutas, cereais integrais, sementes, vinho e pizza) <sup>40</sup>.

Este índice está relacionado aos marcadores inflamatórios devido à sua influência na qualidade e na composição dos alimentos consumidos. Dietas pró-inflamatórias podem contribuir para o aumento da inflamação no corpo, enquanto dietas anti-inflamatórias podem ajudar a reduzir os marcadores inflamatórios. Portanto, uma alimentação equilibrada e rica em alimentos anti-inflamatórios pode ser uma estratégia eficaz para controlar a inflamação crônica e promover a saúde geral.

## 1.5 Inflamação crônica e seus Marcadores Inflamatórios

A inflamação é uma resposta natural do corpo a um agente estressor ou infecção. O processo inflamatório faz parte da imunidade inata e sua ação é bastante rápida. Normalmente o processo inflamatório é identificado através de quatro sintomas conhecidos como: calor, rubor, edema e dor. A resposta inflamatória é desencadeada pela liberação de substâncias químicas do sistema imunológico, como histamina, citocinas e prostaglandinas. Esses produtos químicos fazem com que os vasos sanguíneos se dilatem, permitindo que mais sangue flua para a área e que células imunológicas possam migrar para o sítio de infecção para combater o patógeno ou agente estressor. O aumento do calor, vermelhidão e inchaço são causados pelo aumento do fluxo sanguíneo e pelo aumento da atividade das células imunológicas <sup>52, 53</sup>. Embora a inflamação seja uma parte normal e necessária para o processo de cicatrização, a inflamação crônica pode ser prejudicial, e tem sido associada a uma variedade de doenças, incluindo o câncer.

A inflamação pode se tornar crônica se a causa da inflamação persistir ou alguns mecanismos de controle encarregados de interromper o processo falharem. Quando essas respostas inflamatórias se tornam crônicas, pode ocorrer mutação e proliferação celular, muitas vezes criando um ambiente propício ao desenvolvimento do câncer <sup>54</sup>. Várias vias de sinalização são os principais contribuintes na criação de mudanças epigenéticas do lado de fora da célula, ativando essas mutações internas <sup>42</sup>.

A obesidade é um estado de inflamação crônica <sup>13</sup> e sua distribuição excessiva de gordura está conectada a marcadores inflamatórios como Leptina, pois o tecido adiposo é conhecido pela secreção de adipocinas como a leptina.

A Leptina é um hormônio que está envolvido na regulação do balanço energético e do metabolismo, produzido principalmente pelo tecido adiposo, atua no hipotálamo para regular a ingestão alimentar e o gasto energético (Figura 5).

Esse hormônio também desempenha um papel na regulação das respostas imunes por induzir a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias e pró-tumorais em macrófagos, incluindo interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-10 (IL-10) <sup>55, 56</sup>, associadas ao crescimento do tumor do câncer de mama, com resultados negativos para os pacientes <sup>57</sup>.

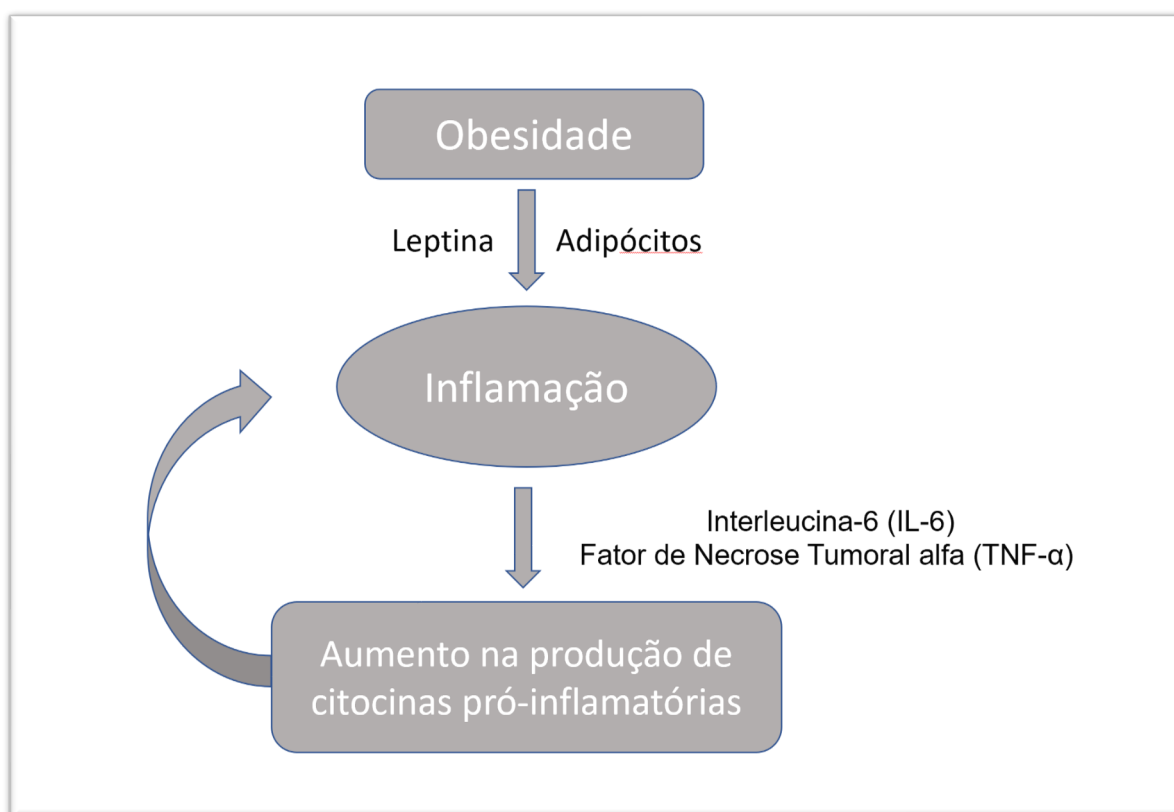


Figura 5 – Excesso de tecido adiposo responsável pela inflamação (Fonte: Adaptado do artigo de Wang & He, 2018 <sup>56</sup>)

Como fora mencionado, a Leptina é conhecida por induzir a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias <sup>52, 53</sup>. A interleucina-6 é uma citocina pró-inflamatória envolvida na comunicação entre as células do sistema imunológico, e desempenha um papel crucial na inflamação e hematopoiese. É produzido por uma variedade de células, incluindo células T, células B, macrófagos e fibroblastos, em resposta a infecções, lesões ou estresse <sup>58</sup>.

A IL-6 liga-se ao seu receptor, IL-6R, e ativa a via de sinalização JAK/STAT, levando à fosforilação de STAT3. Esse fator de transcrição então se transloca para o núcleo e induz a expressão de vários genes envolvidos na resposta imune, proliferação celular e diferenciação <sup>59</sup>. Desta maneira, promove o recrutamento e a ativação de células imunes, a produção de citocinas pró-inflamatórias e a proliferação e sobrevivência de células cancerígenas <sup>59, 60</sup>.

Assim como a IL-6, o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória que participa da resposta imune e inflamação. É produzido por uma variedade de células, incluindo macrófagos, células T e células natural killers, em resposta a infecções, lesões ou estresse <sup>61</sup>.

O TNF- $\alpha$  liga-se aos seus receptores, TNFR1 e TNFR2, e ativa várias vias de sinalização, incluindo a via NF- $\kappa$ B, que leva à transcrição de genes envolvidos na resposta imune e na inflamação. Também promove a produção de outras citocinas, como IL-1 e IL-6, que amplificam a resposta inflamatória <sup>62, 63</sup>.

Esta citocina está envolvida na patogênese de várias doenças, como artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e sepse. Nessas doenças, o TNF- $\alpha$  promove a infiltração de células imunes, a produção de citocinas pró-inflamatórias e dano tecidual <sup>61-63</sup>.

Por outro lado, temos a interleucina-10 (IL-10), que também é uma citocina e trabalha na regulação da resposta imune e inflamação. Porém, ela atua como uma citocina anti-inflamatória <sup>64</sup>.

A IL-10 exerce seus efeitos ligando-se ao seu receptor, IL-10R, e ativando a via de sinalização JAK/STAT, levando à fosforilação de STAT3. Esse fator de transcrição então se transloca para o núcleo e induz a expressão de vários genes envolvidos na regulação da resposta imune, inflamação e reparo tecidual. No contexto da resposta imune, a IL-10 atua suprimindo a ativação e proliferação de células imunes, como células T, células B e macrófagos. Também inibe a

produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, e promove a produção de citocinas anti-inflamatórias <sup>64-66</sup>.

## 2 JUSTIFICATIVA

A obesidade é considerada um problema de saúde pública <sup>27</sup>, e, dentre os problemas de saúde potencialmente causados pelo excesso de adiposidade, estão associados um desequilíbrio em marcadores inflamatórios, o que pode caracterizar um estado inflamatório crônico <sup>67</sup>, sendo a obesidade fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama <sup>18</sup>. Estudos demonstraram que mulheres com sobrepeso ou que tenham obesidade apresentam risco maior de desenvolver câncer de mama em comparação com mulheres com peso saudável. <sup>24, 25</sup>. Uma alimentação adequada, influencia tanto na diminuição do excesso da adiposidade quanto na melhora do padrão inflamatório, o que é um fator importante na redução do risco de câncer de mama e outros problemas de saúde associados à obesidade <sup>41-43</sup>.

## 3 OBJETIVOS

### 3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente estudo é avaliar o papel da dieta nos marcadores inflamatórios em pacientes com câncer de mama.

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o estado nutricional das pacientes com câncer de mama através do IMC;
- Analisar o padrão alimentar através de QFA e categorizar através do Índice Inflamatório da Dieta das participantes;
- Avaliar o perfil inflamatório das participantes, através dos marcadores Leptina, IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ ;
- Correlacionar o padrão alimentar com o estado nutricional;

#### 4. REFERÊNCIAS

1. Araujo LH, Baldotto C, Castro G, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64.
2. INCA. [Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/>].
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
4. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022;95(1130):20211033.
5. Santos T, Féldreman M, Gonzaga N. FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA E OS FATORES RELACIONADOS. *Revista Saúde em Foco*; 2018.
6. Kothari C, Diorio C, Durocher F. The Importance of Breast Adipose Tissue in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16).
7. Jammallo LS, Miller CL, Singer M, Horick NK, Skolny MN, Specht MC, et al. Impact of body mass index and weight fluctuation on lymphedema risk in patients treated for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(1):59-67.
8. Thorat MA, Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:18-31.
9. Maughan K, Lutterbie M, Ham P. Treatment of breast cancer.: *Am Fam Physician*; 2010.
10. Cancer CGoHFIB. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
11. Ershaid N, Sharon Y, Doron H, Raz Y, Shani O, Cohen N, et al. NLRP3 inflammasome in fibroblasts links tissue damage with inflammation in breast cancer progression and metastasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4375.
12. Cruz I, Siqueira P, Cantuaria L, Câmara A, Branquinho R, Lira T. Câncer de Mama em mulheres no Brasil: epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento diagnóstico e tratamento: uma revisão narrativa *Breast a, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento: uma revisão narrativa. Brazilian Journal of Development, Curitiba, 9, n. 2, p. 7579 - 7589, ; 2023.*

13. Boutari C, Mantzoros CS. Inflammation: A key player linking obesity with malignancies. *Metabolism*. 2018;81:A3-A6.
14. Luft VC, Schmidt MI, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, Young JH, et al. Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):31.
15. Sun X, Casbas-Hernandez P, Bigelow C, Makowski L, Joseph Jerry D, Smith Schneider S, et al. Normal breast tissue of obese women is enriched for macrophage markers and macrophage-associated gene expression. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(3):1003-12.
16. Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, Jang K, Besser AH, Zhao D, et al. Interactions between Adipocytes and Breast Cancer Cells Stimulate Cytokine Production and Drive Src/Sox2/miR-302b-Mediated Malignant Progression. *Cancer Res*. 2016;76(2):491-504.
17. Amer A, Franchi L, Kanneganti TD, Body-Malapel M, Ozören N, Brady G, et al. Regulation of Legionella phagosome maturation and infection through flagellin and host Ipaf. *J Biol Chem*. 2006;281(46):35217-23.
18. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;29:77-89.
19. Golay A, Ybarra J. Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(4):649-63.
20. Di Renzo L, Gualtieri P, De Lorenzo A. Diet, Nutrition and Chronic Degenerative Diseases. *Nutrients*. 2021;13(4).
21. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr*. 2015;67(1):25-32.
22. Ford ES, Williamson DF, Liu S. Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol*. 1997;146(3):214-22.
23. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105(7):804-9.
24. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast

Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):611-21.

25. Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study. *Int J Cancer.* 2014;135(12):2887-99.

26. Sandouk Z, Lansang MC. Diabetes with obesity--Is there an ideal diet? *Cleve Clin J Med.* 2017;84(7 Suppl 1):S4-S14.

27. Organization W-WH. Obesity [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1) [

28. Ćwirlej-Sozańska AB, Wiśniowska-Szurlej A, Wilmowska-Pietruszyńska A, Sozański B, Mazur A. Effect of body weight on disability and chronic disease rates in the elderly in south-eastern Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27(2):240-7.

29. Vigitel Telefônico DCpl. [Available from: <http://plataforma.saude.gov.br/vigitel/>.

30. Childs CE, Calder PC, Miles EA. Diet and Immune Function. *Nutrients.* 112019.

31. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(6):634-40.

32. Calder PC, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Capuron L, Delzenne N, Doré J, et al. Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. *Ageing Res Rev.* 2017;40:95-119.

33. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients.* 2020;12(6).

34. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689-96.

35. Varella PPV, Forte WCN. Citocinas: revisão *Rev. bras. alergía imunopatol* ; 24(4): 146-154, jul.-ago. 2001.2001.

36. Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8).

37. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(9).
38. Santos S, Oliveira A, Lopes C. Systematic review of saturated fatty acids on inflammation and circulating levels of adipokines. *Nutr Res*. 2013;33(9):687-95.
39. Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Heiss G, Investigators ARiCS. Inflammation markers predict increased weight gain in smoking quitters. *Obes Res*. 2003;11(11):1339-44.
40. Riboldi BP, Luft VC, Bracco PA, de Oliveira Cardoso L, Molina MDC, Alvim S, et al. The inflammatory food index and its association with weight gain and incidence of diabetes: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(3):675-83.
41. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr*. 2009;139(12):2365-72.
42. Cui X, Jin Y, Singh UP, Chumanevich AA, Harmon B, Cavicchia P, et al. Suppression of DNA damage in human peripheral blood lymphocytes by a juice concentrate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(4):666-70.
43. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):677-85.
44. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(11).
45. Sears B. Anti-inflammatory Diets. *J Am Coll Nutr*. 2015;34 Suppl 1:14-21.
46. Thomas MS, Huang L, Garcia C, Sakaki JR, Blesso CN, Chun OK, et al. The Effects of Eggs in a Plant-Based Diet on Oxidative Stress and Inflammation in Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2022;14(12).
47. Juraschek SP, Kovell LC, Appel LJ, Miller ER, Sacks FM, Chang AR, et al. Effects of Diet and Sodium Reduction on Cardiac Injury, Strain, and Inflammation: The DASH-Sodium Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(21):2625-34.
48. Kikut J, Konecka N, Ziętek M, Kulpa D, Szczuko M. Diet supporting therapy for inflammatory bowel diseases. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2275-91.

49. Zaibibuli K, Muheyati D, Lv MX, Aisike G, Jielili M, Zhao J, et al. Dietary inflammatory index and its association with leptin and adiponectin in Uygur overweight/obese adults. *Nutr Hosp.* 2023;40(4):739-45.
50. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(1):3-9.
51. Hoffmann K, Schulze MB, Schienkiewitz A, Nöthlings U, Boeing H. Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology. *Am J Epidemiol.* 2004;159(10):935-44.
52. Saxena NK, Sharma D. Multifaceted leptin network: the molecular connection between obesity and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(3-4):309-20.
53. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:421-49.
54. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019;18(3):121-6.
55. Kutsch CL, Norris DA, Arend WP. Tumor necrosis factor-alpha induces interleukin-1 alpha and interleukin-1 receptor antagonist production by cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1993;101(1):79-85.
56. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;44:38-50.
57. Knüpfer H, Preiss R. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). *Breast Cancer Res Treat.* 2007;102(2):129-35.
58. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295.
59. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):878-88.
60. Jones SA, Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(12):773-89.
61. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* 2008;214(2):149-60.
62. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF therapy, from rationale to standard of care: what lessons has it taught us? *J Immunol.* 2010;185(2):791-4.

63. Faustman DL, Davis M. TNF Receptor 2 and Disease: Autoimmunity and Regenerative Medicine. *Front Immunol.* 2013;4:478.
64. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):170-81.
65. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:683-765.
66. Schreiber S, Rosenstiel P, Hampe J, Nikolaus S, Groessner B, Schottelius A, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 in human chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* 2002;51(3):379-85.

## 5. ARTIGO CIENTÍFICO

### RELATIONSHIP OF DIETARY INFLAMMATORY INDEX AND INFLAMMATORY MARKERS IN WOMEN WITH BREAST CANCER

Martins CM <sup>1</sup>, Fardin G <sup>2</sup>, Riboldi B <sup>2</sup>, Busnello FM <sup>3</sup>, Peres A <sup>4</sup>

- 1 Master's student at the Postgraduate Program in Nutrition Sciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) - Brazil. Email*
- two Laboratory of Immunology, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA)*
- 3 Associate Professor of the Department of Nutrition, Postgraduate Program in Nutritional Sciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) - Brazil. Email: fernandab@ufcspa.edu.br*
- 4 Associate Professor of the Department of Nutrition, Postgraduate Program in Nutritional Sciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA) - Brazil. Email: peres@ufcspa.edu.b*

Corresponding author: Alessandra Peres, PhD. Department of Basic Health Sciences and Postgraduate Program in Nutritional Sciences, Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA). Address: Rua Sarmento Leite, 245, Centro Histórico, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 90050-170, Brazil. Telephone number: +55 (51) 999619331. Email: peres@ufcspa.edu.br

#### **ABSTRACT**

Cancer and overweight stands out as a relevant risk factor, as excess weight is known to induce a chronic inflammatory state. Food plays a role in modulating inflammation. This study aims to evaluate the impact of diet on inflammatory markers in patients with breast cancer, focusing on the analysis of the Dietary Inflammatory Index (DII). We carried out a cross-sectional study and collected information about food consumption through a Food Frequency Questionnaire (FFQ). Furthermore, we analyzed the patients' inflammatory cytokine concentrations and calculated the DII to assess the inflammatory potential of dietary patterns and verified the dosage of the inflammatory markers IL-6, IL-10, TNF-a

and Leptin. The consumption of processed meat was higher in the Adults under 60 group: 3.73(1.87–56). The average DII was +181.42±179.38. Thus, the sample was divided into two groups: anti-inflammatory and pro-inflammatory diet groups. There was a positive correlation between average BMI and DII, when divided by age, for the group of adults over 60 years old ( $r=0.877$ ;  $p=0.05$ ). We saw a negative correlation between DII and Leptin in the elderly, higher DII was correlated with lower leptin ( $r=0.985$ ;  $p=0.014$ ). This study highlights the importance of diet in modulating inflammatory markers in patients with breast cancer.

**Keywords: Dietary Inflammatory Index; Inflammation; Food; Cytokines; Carcinoma;**

## **INTRODUCTION**

According to information provided by the WHO (World Health Organization), cancer is identified as the second cause of mortality in Brazil, contributing to approximately 18% of all deaths registered in the country. Furthermore, there is a growing trend in the incidence of cancer in Brazil, with the highest rates observed in the Southeast region [1].

The relationship between cancer incidence and overweight has been widely established over the past two decades [2, 3]. As a common factor in several chronic diseases, several mechanisms have been employed to explain how obesity contributes to the progression of these diseases. It is widely recognized that chronic inflammation plays a major role in the development and progression of these conditions [4, 5].

It is worth highlighting that the association between cancer and excess weight varies depending on the type of cancer in question [6], and, in the case of breast cancer, which is the most diagnosed in women globally [7], and the most prevalent in Brazil, it has a strong relationship with excess weight. Thus, obesity is an important risk factor for the development of breast cancer [4]. Studies show that postmenopausal women who are overweight or obese face a higher risk of developing breast cancer compared to those who are a healthy weight [6, 7]. It has been observed that adipose tissue present in the breast is involved in obesity-related inflammation, contributing to increased adipocyte hyperplasia, cell death, cytokine production and macrophage infiltration [8].

Furthermore, obesity can trigger chronic inflammation, a factor that may contribute to the development of cancer [9].

We can see that obesity, in addition to being a multifactorial disease that can cause the onset of chronic diseases [8], both cardiovascular and metabolic [9], can contribute to the progression of cancer [5].

This type of carcinoma arises from a disordered proliferation of cells that acquire abnormal characteristics in the mammary glands, invading other tissues and organs, causing a malignant tumor. Generally, the process of carcinogenesis is gradual, requiring time for a cell to multiply and give rise to a palpable tumor. It is a heterogeneous disease associated with genetic and environmental factors, predominantly affecting women [10, 11].

Research indicates that adiposity is linked to increased production of pro-inflammatory cytokines [12], reinforcing the idea of reduced quality of life.

The increase in obesity and chronic diseases worldwide reflects the importance of nutritional education, as an adequate dietary pattern, with fruits and vegetables, whole grains, nuts and seeds, fish, spices and olive oil [13], can bring health benefits and reduce the risk of these diseases, which can have numerous positive impacts on human health [12, 14]. Diet plays an important role as it is shown to be a modulator of inflammation. Therefore, inflammation is a modifiable factor in pro- and anti-inflammatory cytokines [15, 16].

The Dietary Inflammatory Index (DII) is a method of evaluating food consumption that defines the degree of inflammation obtained through food; it is made up of 18 food groups, and has an anti- and pro-inflammatory association; where the dietary inflammatory index was calculated as the sum of ingested products measured through the application of a Food Frequency Questionnaire (FFQ), and the index emphasizes food groups and non-nutrients [17, 18].

Although inflammation is a normal and necessary part of the healing process, chronic inflammation can be harmful, and has been linked to a variety of diseases, including cancer [19-21]. Inflammation can become chronic if the cause of inflammation persists or some control mechanisms responsible for stopping the process fail [22].

When these inflammatory responses become chronic, cell mutation and proliferation can occur, often creating an environment conducive to cancer development [22].

And, because obesity is a state of chronic inflammation [23], its excessive fat distribution is connected to inflammatory markers such as Leptin, involved in the

regulation of energy balance and metabolism, produced mainly by adipose tissue, acts in the hypothalamus to regulate intake food and energy expenditure [24]. It also plays a role in regulating immune responses by inducing gene expression of pro-inflammatory and pro-tumor cytokines in macrophages, including interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-10 (IL-10) [24, 25], associated with growth of breast cancer tumor, with negative results for patients [26] .

Given the above, the objective of the present study is to evaluate the role of diet on inflammatory markers in patients with breast cancer.

## **METHODOLOGY**

### ***Study design***

This is a cross-sectional study carried out from January to March 2019, which aimed to investigate the relationship between dietary patterns and inflammatory markers in women with breast cancer. The sample size was calculated based on data on the inflammatory marker IL-6 from women with symptoms of depression, in which inflammatory cytokines and diet were evaluated [27], adopting a moderate effect size of 0.502; Confidence interval of 95%, standard error of 0.05% and power of 80%. Thus, a minimum sample size of 26 participants was identified, and considering the estimated sample loss of 20% of participants, the sample size is 31 individuals. The sample calculation was performed using the GPower version 3.1.3 program; Franz Faul, Universitat Kiel, Kiel, Germany.

Study collections would be resumed to increase the sample number of the matrix study, however, due to the COVID-19 pandemic, medical services and blood sample collections were impacted and, from the patients treated, only 14 blood samples were collected for carrying out analysis of pro- and anti-inflammatory cytokines. We considered it a possible confounding factor if data collection were resumed after the pandemic.

For this study, the inclusion criteria considered were being a female patient, aged 18 years or over, having a BMI greater than 24.9kg/m<sup>2</sup> and having a previous diagnosis of breast cancer. A total of 22 female patients were included, but only 14 completed the study. This research was approved by the Research Ethics Committee of Grupo Hospitalar Conceição (GHC) and the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA), under number CAAE 09009819.1.0000.5345.

### ***Study procedures***

The study is part of a matrix project entitled 'The influence of obesity on immunological markers on the growth of *in vitro* breast cancer tumor cells' in which it evaluated the impact that overweight/obesity has on the activation or inhibition of immunological markers and in the immune response of tumor cells in patients with breast cancer.

The invitation to participate was made in the medical consultation waiting room at the Mastology Outpatient Clinic. After checking the inclusion criteria, patients who agreed to participate in the study had the Free and Informed Consent Form (TCLE) taken in a suitable and quiet place.

Participants eligible to participate in the study had their data collected from their medical records, as well as blood collections. Such blood collections were possible to be carried out before the medical consultation at the Outpatient Clinic, as there was no need for fasting or any other type of preparation, the biochemical analyzes were only immunological.

### ***Measurements***

Sociodemographic, anthropometric and biochemical data were collected from patients at the Mastology Outpatient Clinic of Grupo Hospitalar Conceição, located in Porto Alegre, Brazil. Collections took place in patients aged between 33 and 81 years.

Medical record data were collected to investigate variables related to breast cancer diagnosis, tumor profile (staging, grade, size, lymph node status, metastasis, immunohistochemical profile and molecular subtype) and treatment.

Anthropometric data on weight and height obtained through medical records, subsequently calculating the body mass index (BMI). In a restricted environment, a questionnaire was administered containing questions about risk factors, reproductive life, issues related to breast cancer and dietary assessment.

### ***Assessment of food consumption***

Data regarding food consumption were obtained using a Food Frequency Questionnaire (FFQ) specific and validated for women at risk of breast cancer [28]. This FFQ used was validated for a population of Iranian women at risk of breast cancer, with similar characteristics to our studied population. The FFQ is characterized as a reduced

questionnaire and includes only 40 types of food. Alcohol consumption was assessed through beer and wine.

### ***Blood sample collection and cytokine analysis***

Venous blood samples were collected (4mL) and with EDTA (16 mL) by a professional duly trained and authorized to carry out experimental procedures.

Serum separation occurred through centrifugation for 10 minutes at 4000 rpm to obtain serum, which was aliquoted and frozen at -80°C for subsequent analysis.

Cytokines were analyzed using serum aliquots by the Elisa method using a kit (Mini ELISA Development Kit, 900-M21, PeproTech Inc, USA) according to the manufacturer's instructions.

### ***Calculation of the Dietary Inflammatory Index (DII)***

The calculation of the Dietary Inflammatory Index (DII) [17] was based on Reduced Rank Regression (RRR) analysis, as the validated calculation of the DII is intended to measure the inflammatory potential of participants' dietary patterns.

The Dietary Inflammatory Index (DII) predicts the degree of inflammation obtained through diet, consisting of 18 food groups, and presents an anti- and pro-inflammatory association. Based on Reduced Rank Regression (RRR) analysis, this index was developed to measure the inflammatory potential of dietary patterns. RRR is a technique used in nutritional epidemiology since 2004, its objective is to find dietary patterns associated with an outcome.

RRR was used to identify the linear functions of the predictors and the 42 food groups that explain the greatest variation in the response variable and inflammatory biomarker score (12, 13, 17). Based on the foods that make up the first factor of the RRR (called RRR Dietary Pattern), the most important foods that make up this pattern were identified by step-by-step linear regression that jointly modeled the association of each one with the inflammatory biomarker score. Other standard foods with associations that did not reach this level were discarded (17).

The DII was calculated as the sum of the food group's intake products (in grams) multiplied by their respective weight, this being the food group's regression coefficient obtained in the final linear regression model. In doing so, DII emphasizes food groups

rather than nutrients. Positive DII values are interpreted as a pro-inflammatory effect of the food consumed and negative values as an anti-inflammatory effect.

The DII is made up of 18 food groups, where the inflammatory index is characterized by inflammatory factors (processed meats, red meat, pork, seafood, beer, coffee with sugar, artificial juices with and without sugar, soft drinks with and without sugar, hot dogs) and anti-inflammatories (chicken, butter, fruit, whole grains, nuts, wine and pizza) [17].

### ***Statistical analysis***

The results were presented as mean and standard deviation, when symmetrical, and median and range, when asymmetrical. Normality was verified by the Shapiro-Wilk test. To compare the variables between the adult and elderly populations, the Student t test and the Mann-Whitney test were used. The correlation between the DII and the variables was verified using Pearson's correlation coefficient. Correlations were verified in the entire sample and in both populations. Only pro-inflammatory patients were also analyzed, as there was only one patient with inflammatory DII. The measure of effect size is Cohen's d, with reference values: small  $d = 0.2 - 0.49$ ; average  $d = 0.5 - 0.79$ ; large  $d \geq 0.8$  [29].

The significance level adopted was 0.05. Analyzes were performed using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

### **Results**

The present study had the interest of 22 patients, who were considered eligible, as they met the inclusion criteria, however only 14 patients completed the study. Table 1 presents the sociodemographic, reproductive and lifestyle characteristics of the studied population.

Six patients (42.86%) were classified as obese, according to BMI, and five (35.71%) were classified as overweight. We observed that 13.3% of participants were smokers, 53.3% had a sedentary lifestyle, and the majority of participants had already entered menopause (66.7%). It was also found that some participants had comorbidities such as type 2 diabetes (73.3%) and hypertension (86.7%).

From the FFQ, food consumption data were classified according to food groups, and were separated in relation to the Dietary Inflammatory Index . These data are presented in Table 2, but we can observe a major change in the profile of food consumption, with an intake of the group classified as an anti-inflammatory diet rich in nuts, whole grains and seafood, while low in processed foods such as processed meats and hot dogs.

Table 3 presents the food consumption of both groups classified into groups divided according to age. The consumption of processed meat was higher in the Adults under 60 years old group, with a significant difference [Adults under 60 years old: 3.73 (1.87 – 56); Adults over 60 years old: 1.87 (0.46 – 1.87) p=0.032].

We can see in Table 4 the relationship between age and anthropometric data, Dietary Index and concentration of inflammatory markers. We see that the average DII, obtained from the participants' FFQ, was +181.42,  $\pm$ 179.38 . Based on the data, the sample was divided into two groups: anti-inflammatory diet group (ANTI-DII) and pro-inflammatory diet group (PRO-DII). This table showed no difference between groups.

Table 5 shows the concentration of inflammatory markers in the total sample and in the groups divided according to the DII. We can verify that the concentrations of IL-10, TNF-a and Leptin were shown to be at high concentrations, according to the laboratory reference value of such tests, in both groups, ANTI-DII and PRO-DII.

Pearson's correlation was used to check whether there was a correlation between the average BMI and the DII, and it was demonstrated that there was a positive correlation when divided by age, for the group of adults over 60 years old ( $r=0.877$ ;  $p=0.05$ ). As shown in Figure 1.

Pearson's correlation was also used to check whether there was a correlation between Leptin and DII. We saw a negative correlation between DII and Leptin in the elderly, higher DII was correlated with lower leptin ( $r=0.985$ ;  $p=0.014$ ). As shown in Figure 2.

## **Discussion**

In this study we were able to observe that, using the DII reference calculation [17], we saw that foods that were the main anti-inflammatory components of the DII, such as fruits, whole grains and nuts, integral parts of the Mediterranean diet, were widely recognized as anti-inflammatories. And, from the FFQ, we can observe that the anti-

inflammatory group, according to the Diet Inflammatory Index , had a food consumption profile consistent with foods recognized as anti-inflammatory, with an intake rich in nuts, whole grains and seafood. , while low in processed foods such as processed meats and hot dogs.

We also observed that, when dividing the studied population by age, younger adults had a high consumption of processed meats, significantly higher than that of the elderly. The consumption of processed meat has grown significantly in recent years, especially among younger adults. Processed meats, including items such as bacon, sausages and ham; is associated with an increased risk of several chronic diseases, including heart disease, diabetes, and some types of cancer [39–42]. The World Health Organization has classified processed meats as carcinogenic and suggests that individuals limit their intake of these products [43].

One of the main reasons for the high consumption of processed meat among young people is the availability and convenience of these products. Processed meats are widely available in supermarkets, restaurants and fast food outlets. As such, they are a convenient and often affordable food choice for many young people.

An inflammatory diet is a type of diet high in processed and refined foods, sugar, saturated and trans fats and low in fiber, antioxidants and nutrients. Inflammatory diets have been proposed to cause weight gain and the development of diabetes [44, 45], and evidence indicates that diet plays a central role in regulating chronic inflammation [46-48], which has been linked to several health problems. health, such as heart disease, autoimmune diseases, and cancer.

The link between diet and cancer is complex, and studies continue to study the relationship between the two. Evidence suggests that certain eating habits may increase your risk of developing certain types of cancer. Diets rich in sugars and saturated and trans fats, which characterize a pro-inflammatory diet, have been associated with an increased risk of breast cancer [13, 49]. On the other hand, consuming a diet rich in fruits, vegetables, whole grains, and lean proteins has been linked to a reduced risk of several types of cancer. [50-52]. The lack of knowledge about the diet presented by patients, verified by the inflammatory index of the diet, may be one of the possible reasons for the development of cancer.

Although we do not have a significant result, we can see that older female patients have a higher body mass index (BMI) than younger ones, which has been documented in several studies [30-33]. This is partly because a woman's body is expected to begin

accumulating more fat, and this increase in fat accumulation is primarily due to the decrease in metabolic rate that naturally occurs as we age.

Another factor that contributes to increased adiposity in elderly women is the decrease in lean muscle mass, a natural consequence of aging [34, 35]. Decreased physical activity levels are also a factor that leads to an increase in BMI. As people age, they are less likely to engage in physical activity, resulting in an overall decrease in energy expenditure, leading to increased body fat and a higher BMI [36].

In addition to the metabolic changes that occur with age, one of the main contributing factors is hormonal decline [37]. Hormones play a significant role in regulating body fat and metabolism, so decreased levels of estrogen, testosterone, and other hormones can lead to increased body fat [38].

Thus, a positive association was found between BMI and DII. The higher the BMI, the higher the DII ( $r=0.877$ ;  $p=0.05$ ). Despite this data, it was only significant when we separated the groups according to age. This positive correlation was only found in the elderly.

There was no difference in the association between inflammatory markers of breast cancer and DII. The study by Boyer et al. suggests that this happens due to the positive relationship between inflammatory markers and the quality of carbohydrates consumed. The authors also suggest that leptin is a potential marker related to DII and the risk of developing breast cancer in overweight women [53].

Our results demonstrate an elevated concentration of IL-10, TNF- $\alpha$  and Leptin in both DII groups, when compared to the reference values of these biochemical tests [63-65]. Some studies indicate that there is no relationship between the development of breast cancer and the levels of the cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and adiponectin in postmenopausal women [54-56]. The EPIC study reports that there is an association between high levels of TNF- $\alpha$  and the risk of developing breast cancer [56]. In another study, the level of IL-10 in the blood of premenopausal patients showed a positive association between cytokines and risk of developing breast cancer compared to postmenopausal patients [55]. However, it is essential to highlight that these studies researched premenopausal women.

Obesity is correlated with serum leptin levels [57], where the majority of obese individuals exhibit leptin resistance, characterized by an abnormal increase in serum leptin levels [58, 59]. Additionally, leptin also triggers the production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- $\alpha$ , thus contributing to the promotion of

the inflammatory response [60]. In our study we obtained the group of adults under 60 years of age with leptin levels of  $128.86 \pm 38.68$ , while adults over 60 years of age had  $89.55 \pm 32.31$ , this difference was not significant, however both the groups demonstrate a leptin value above the reference values.

We also highlight that a negative correlation was observed between leptin and DII ( $r=0.985$ ;  $p=0.014$ ), but it was also significant only when separated by age.

Other studies demonstrate the relationship between this inflammatory marker and the type of treatment. In the in vitro study, TNF- $\alpha$  intensified the cytotoxicity of chemotherapy drugs, activating the main regulatory pathways of cell division. Thus, TNF- $\alpha$  promoted more DNA damage than irradiation performance [61, 62]. This is an important topic regarding the behavior of inflammatory markers in relation to treatment response in breast cancer patients.

Thus, the number of individuals in the anti-inflammatory group was a limiting factor; it was not possible to describe the statistics of the anti-inflammatory diet data because it contained only 1 participant with this characteristic. As well as the number of adults over 60 years old, which was only five individuals, the correlation between mean BMI and DII and the correlation in relation to Leptin, was also considered a limiting factor for the study. Access only to anthropometric data on height and weight can also be characterized as a limiting factor, since waist circumference would be a measurement that would allow further analysis.

### **Declaration of conflict of interest**

The research was conducted in the absence of any conflict of interest.

### **Funding source**

We thank the Brazilian agencies Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) - Financial Code 001 for their financial support.

Alessandra Peres thanks CNPq for the research productivity grant

### **References**

1. Araujo LH, Baldotto C, Castro G, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2018;44(1):55-64.

2. Organization W-WH. Obesity [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1) [
3. Pischon T, Nimptsch K. Obesity and Risk of Cancer: An Introductory Overview. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:1-15.
4. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):611-21.
5. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;29:77-89.
6. INCA INDC. [Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/> .
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
8. Golay A, Ybarra J. Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):649-63.
9. Jokinen E. Obesity and cardiovascular disease. *Minerva Pediatr.* 2015;67(1):25-32.
10. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022;95(1130):20211033.
11. Santos T, Féldreman M, Gonzaga N. PHYSIOPATHOLOGY OF BREAST CANCER AND RELATED FACTORS. *Saúde em Foco Magazine*; 2018.
12. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2017;9(9).
13. Sears B. Anti-inflammatory Diets. *J Am Coll Nutr.* 2015;34 Suppl 1:14-21.

14. Stefan L, Cule M, Milinovic I, Juranko D, Sporis G. The Relationship between Lifestyle Factors and Body Composition in Young Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(8).
15. Santos S, Oliveira A, Lopes C. Systematic review of saturated fatty acids on inflammation and circulating levels of adipokines. *Nutr Res*. 2013;33(9):687-95.
16. Zaibibuli K, Muheyati D, Lv MX, Aisike G, Jielili M, Zhao J, et al. Dietary inflammatory index and its association with leptin and adiponectin in Uyghur overweight/obese adults. *Nutr Hosp*. 2023;40(4):739-45.
17. Riboldi BP, Luft VC, Bracco PA, de Oliveira Cardoso L, Molina MDC, Alvim S, et al. The inflammatory food index and its association with weight gain and incidence of diabetes: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32(3):675-83.
18. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr*. 2014;17(8):1689-96.
19. Saxena NK, Sharma D. Multifaceted leptin network: the molecular connection between obesity and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(3-4):309-20.
20. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:421-49.
21. Ganeshan K, Chawla A. Metabolic regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:609-34.
22. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med* 2019;18(3):121-6.

23. Boutari C, Mantzoros CS. Inflammation: A key player linking obesity with malignancies. *Metabolism*. 2018;81:A3-A6.
24. Wang T, He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;44:38-50.
25. Kutsch CL, Norris DA, Arend WP. Tumor necrosis factor-alpha induces interleukin-1 alpha and interleukin-1 receptor antagonist production by cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 1993;101(1):79-85.
26. Knüpfer H, Preiss R. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). *Breast Cancer Res Treat*. 2007;102(2):129-35.
27. Hazeltine DB, Polokowski AR, Reigada LC. Inflammatory Cytokines, but Not Dietary Patterns, Are Related to Somatic Symptoms of Depression in a Sample of Women. *Front Psychiatry*. 2022;13:822466.
28. Ahmadnia Z, Joukar F, Hasavari F, Roushan ZA, Khalili M. Dietary Patterns and Risk of Breast Cancer in Women in Guilan Province, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):2035-40.
29. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Routledge. 1988.
30. Merchant RA, Seetharaman S, Au L, Wong MWK, Wong BLL, Tan LF, et al. Relationship of Fat Mass Index and Fat Free Mass Index With Body Mass Index and Association With Function, Cognition and Sarcopenia in Pre-Frail Older Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:765415.
31. Jayanama K, Theou O, Godin J, Mayo A, Cahill L, Rockwood K. Relationship of body mass index with frailty and all-cause mortality among middle-aged and older adults. *BMC Med*. 2022;20(1):404.

32. Malafarina V, Malafarina C, Biain Ugarte A, Martinez JA, Abete Goñi I, Zulet MA. Factors Associated with Sarcopenia and 7-Year Mortality in Very Old Patients with Hip Fracture Admitted to Rehabilitation Units: A Pragmatic Study. *Nutrients*. 2019;11(9).
33. Na W, Park S, Shivappa N, Hébert JR, Kim MK, Sohn C. Association between Inflammatory Potential of Diet and Bone-Mineral Density in Korean Postmenopausal Women: Data from Fourth and Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Surveys. *Nutrients*. 2019;11(4).
34. Smith DM, Khairi MR, Norton J, Johnston CC. Age and activity effects on rate of bone mineral loss. *J Clin Invest*. 1976;58(3):716-21.
35. Cunningham JJ, Barzel US. Lean body mass is a predictor of the daily requirement for thyroid hormone in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 1984;32(3):204-7.
36. Vogel JA, Patton JF, Mello RP, Daniels WL. An analysis of aerobic capacity in a large United States population. *J Appl Physiol* (1985). 1986;60(2):494-500.
37. Robyn C, Vekemans M. Influence of low dose estrogen on circulating prolactin. LH and FSH levels in postmenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1976;83(1):9-14.
38. Vermeulen A, Verdonck L. Sex hormone concentrations in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1978;9(1):59-66.
39. Landa MC, Frago N, Tres A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur J Cancer Prev*. 1994;3(4):313-20.
40. Weinstein G, Vered S, Ivancovsky-Wajcman D, Ravona-Springer R, Heymann A, Zelber-Sagi S, et al. Consumption of Ultra-Processed Food and Cognitive Decline among Older Adults With Type-2 Diabetes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2023;78(1):134-42.

41. Ruedlinger J, Cid-Ossandón V, Huidobro A, Van De Wyngard V, Vargas C, Ferreccio C. Processed meat consumption and associated factors in Chile: A cross-sectional study nested in the MAUCO cohort. *Front Public Health*. 2022;10:960997.
42. Yiannakou I, Barber LE, Li S, Adams-Campbell LL, Palmer JR, Rosenberg L, et al. A Prospective Analysis of Red and Processed Meat Intake in Relation to Colorectal Cancer in the Black Women's Health Study. *J Nutr*. 2022;152(5):1254-62.
43. Organization WH. Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat 2015 [Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cancer-carcinogenicity-of-the-consumption-of-red-meat-and-processed-meat> .
44. Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, Folsom AR, Heiss G, ARiCS Investigators. Inflammation markers predict increased weight gain in smoking quitters. *Obes Res*. 2003;11(11):1339-44.
45. Luft VC, Schmidt MI, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, Young JH, et al. Chronic inflammation role in the obesity-diabetes association: a case-cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):31.
46. Cui X, Jin Y, Singh UP, Chumanevich AA, Harmon B, Cavicchia P, et al. Suppression of DNA damage in human peripheral blood lymphocytes by a juice concentrate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(4):666-70.
47. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr*. 2009;139(12):2365-72.
48. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):677-85.

49. Weickert MO, Pfeiffer AF. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr.* 2008;138(3):439-42.
50. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(10):1268-74.
51. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):1299-313.
52. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(1):63-8.
53. Boyer AL, Arikawa AY, Schmitz KH, Sturgeon KM. Association of Inflammatory Diets with Inflammatory Biomarkers in Women at High Genetic Risk for Breast Cancer. *Nutr Cancer.* 2022;74(3):816-9.
54. Sasanfar B, Toorang F, Mozafari Nia M, Salehi-Abargouei A, Zendehdel K. Dietary Inflammatory Index and Breast Cancer: report from a Large-Scale Case-Control Study. *Nutr Cancer.* 2022;74(5):1692-700.
55. Cairat M, Rinaldi S, Navionis AS, Romieu I, Biessy C, Viallon V, et al. Circulating inflammatory biomarkers, adipokines and breast cancer risk-a case-control study nested within the EPIC cohort. *BMC Med.* 2022;20(1):118.
56. Agnoli C, Grioni S, Pala V, Allione A, Matullo G, Gaetano CD, et al. Biomarkers of inflammation and breast cancer risk: a case-control study nested in the EPIC-Varese cohort. *Sci Rep.* 2017;7(1):12708.
57. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci* 2020;21(4).

58. Liu J, Yang X, Yu S, Zheng R. The Leptin Resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1090:145-63.
59. Peng J, Yin L, Wang X. Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Horm Behav.* 2021;133:105006.
60. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine.* 2017;98:51-8.
61. Wu X, Wu MY, Jiang M, Zhi Q, Bian X, Xu MD, et al. TNF- $\alpha$  sensitizes chemotherapy and radiotherapy against breast cancer cells. *Cancer Cell Int.* 2017;17:13.
62. Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches. *Cell Oncol (Dordr).* 2020;43(1):1-18.
63. Mourtzikou A, Alepaki M, Karakitsos P, Pouliakis A, Stamouli M, Skliris A. Evaluation of serum levels of IL-6, TNF-alpha, IL-10, IL-2 and IL-4 in patients with chronic hepatitis. *Immunology (1987)*2014.
64. Department of Pathology TUoI. LABORATORY SERVICES HANDBOOK, Tumor Necrosis Factor-Alpha 2020/05/08 14:31:53 [Available from: [https://www.healthcare.uiowa.edu/path\\_handbook/handbook/test2430.html](https://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/handbook/test2430.html)].
65. Matters H. Reference Ranges for Leptin 2023 [Available from: <https://healthmatters.io/understand-blood-test-results/leptin>].

TABELA 1 - Características sociodemográficas, reprodutivas e de estilo de vida da população estudada (N=14)

Variáveis		Média ± DP	%
Idade		56 ± 12,75	
Estado civil	Solteira		13,3
	Divorciado		6,7
	Viúva		13,3
Nível de escolaridade	Educação superior		15,4
	Educação continuada		7,7
Tabagismo	Fumante		13,3
Índice de atividade física	Sedentário		53,3
Peso (kg)		73,16±14,9	
Altura (cm)		159,6±7,35	
Idade da menarca (anos)		13,8 ± 1,7	
Idade na primeira gestação		27,71 ± 4,06	
Amamentou	Não		6,7
Uso de anticoncepcional oral	Não		33,3
Pós-menopausa	Não		33,3
Idade da menopausa (anos)		47 ± 5,65	
Tratamento	Quimioterapia		46,3
	Radioterapia		26,7
	Terapia hormonal		26,7
Comorbidades	Diabetes melittus tipo 2		73,3
	Hipertensão		86,7

DP, desvio padrão.

TABELA 2 – Descrição do consumo alimentar de acordo com o tipo de dieta conforme o Índice Inflamatório da Dieta (n= 14).

Grupo Alimentar	TOTAL (n=14)	ANTI-IID (n=1)	PRO-IID (n=13)
Carne processada (g)	1,87 (0,46 – 56)	0,46	1,87 (1,87 – 56)
Nozes (g)	0,54 (0 – 28)	28	0,15 (0 – 28)
Cereais integrais (g)	7,14 (0 – 50)	50	3,57 (0 – 50)
Frango (g)	30,36 (0 – 72,86)	48,57	24,29 (0 – 72,86)
Cachorro-quente (g)	8,33 (0 – 125)	0,684	8,33 (0 – 125)
Pizza (g)	3,33 (0 – 14,29)	1.369	3,33 (0 – 14,29)
Frutas (g)	200 (28,27 – 600)	200	200 (28,27 – 600)
Cerveja (g)	0 (0 - 100)	0	0 (0 – 100)
Bebidas açucaradas (g)	200 (28,57 – 600)	400	200 (28,57 – 600)
Carne vermelha (g)	30,36 (0 – 170)	36,428	24,29 (0 – 170)
Carne de porco (g)	0 (0 – 85)	0	0 (0 – 85)
Frutos do mar (g)	4,25 (0 – 24,29)	24,285	2,83 (0 – 24,29)
Vinho (g)	0 (0 – 42,86)	0	0 (0 – 42,86)
Manteiga (g)	0,02 (0 – 18)	18	0,0 (0 – 18)

ANTI-IID = grupo anti-inflamatório do Índice Inflamatório da Dieta; PRO-IID = grupo pró-inflamatório do Índice Inflamatório da Dieta.

TABELA 3 - Consumo alimentar de acordo com o tipo de dieta conforme a idade (n=14).

Grupo Alimentar	Total (N=14)	Adultos menores de 60 anos (N=9)	Adultos com mais de 60 anos (N=5)	P
Carne processada (g)	1,87 (0,46 – 56)	3,73 (1,87 – 56)	1,87 (0,46 – 1,87)	0,032*
Nozes (g)	0,54 (0 – 28)	0,15 (0 – 28)	1,87 (0 – 28)	0,342
Cereais integrais (g)	7,14 (0 – 50)	14,29 (0 – 50)	0 (0 – 50)	0,443
Frango (g)	30,36 (0 – 72,86)	24,29 (12,14 – 36,43)	48,57 (0 – 72,86)	0,101
Cachorro-quente (g)	8,33 (0 – 125)	8,33 (0 – 125)	0,68 (0 – 125)	0,839
Pizza (g)	3,33 (0 – 14,29)	3,33 (0 – 14,129)	1,37 (0,55 – 3,33)	0,537
Frutas (g)	200 (28,27 – 600)	200 (28,27 – 600)	200 (28,27 – 600)	0,493
Cerveja (g)	0 (0 - 100)	0 (0 – 100)	0 (0 – 50)	0,558
Bebidas açucaradas (g)	200 (28,57 – 600)	200 (28,57 – 600)	200 (28,57 – 400)	0,483
Carne vermelha (g)	30,36 (0 – 170)	12,14 (0 – 60,71)	48,57 (12,14 – 170)	0,076
Carne de porco (g)	0 (0 – 85)	0 (0 – 85)	0 (0 – 0)	0,456
Frutos do mar (g)	4,25 (0 – 24,29)	5,67 (0,23 – 24,29)	0,70 (0 – 24,29)	0,223
Vinho (g)	0 (0 – 42,86)	0 (0 – 42,86)	0 (0 – 21,42)	0,558
Manteiga (g)	0,02 (0 – 18)	0,05 (0 – 18)	0 (0 – 18)	0,721

\*Associação significativa entre grupos. Valor de  $P < 0,05$ .

TABELA 4 – Relação de idade com dados antropométricos, Índice Inflamatório da Dieta e concentração de marcadores inflamatórios (n=14).

	Total (N=14)	Adultos menores de 60 anos (N=9)	Adultos com mais de 60 anos (N=5)	P	D
IID	181,42±179,38	185,14 ±175,96	174,71±206,31	0,922	0,06
Idade	54,79±12,45	47,33 ±6,78	68,20 ±7,85	>0,05	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,91±5,67	26,81±5,23	32,69 ±4,67	0,059	1,16
IL-6 (pg/mL)	38,03±4,25	38,18 ±3,70	37,76 ±5,60	0,867	0,10
IL-10 (pg/mL)	28,18±4,23	27,83 ±2,97	28,82 ±6,31	0,692	0,23
TNF-a (pg/mL)	126,67±47,71	127,41±34,20	125,33 ±71,10	0,942	0,04
Leptina (pg/mL)	114,82±40,30	128,86 ±38,68	89,55 ±32,31	0,079	1,07
IL-6 (pg/mL)	38,03±4,25	38,18 ±3,70	37,76 ±5,60	0,867	0,10

IID = Índice Inflamatório da Dieta; IMC = Índice de massa corporal; IL-6 = Interleucina-6; IL-10 = Interleucina-10; TNF-a = Fator de Necrose Tumoral. – alfa; IL-6 = Interleucina-6; P = teste t de student; d = tamanho do efeito de Cohen

TABELA 5 - Análise de exames bioquímicos de marcadores inflamatórios na amostra total e nos grupos divididos conforme o IID (n=14).

	Total (N=14)	ANTI-IID (N=1)	PRO-IID (N=13)
IL-6 (pg/mL)	38,03 ±4,25	32,39	38,46 ±4,09
IL-10 (pg/mL)	28,18±4,23	20,94	28,74 ±3,83
TNF-a (pg/mL)	126,67±47,71	77,76	130,43 ±47,45
Leptina (pg/mL)	114,82±40,30	68,43	118,39 ±39,57

Valores de referência dos exames laboratoriais de IL-6 (pg/mL): 0 – 43,5; Valores de referência dos exames laboratoriais de IL-10 (pg/mL): 2,13; Valores de referência dos exames laboratoriais de TNF-a (pg/mL): 7,2; Valores de referência dos exames laboratoriais de Leptina (pg/mL): 8,000 – 38,000 [63-65].

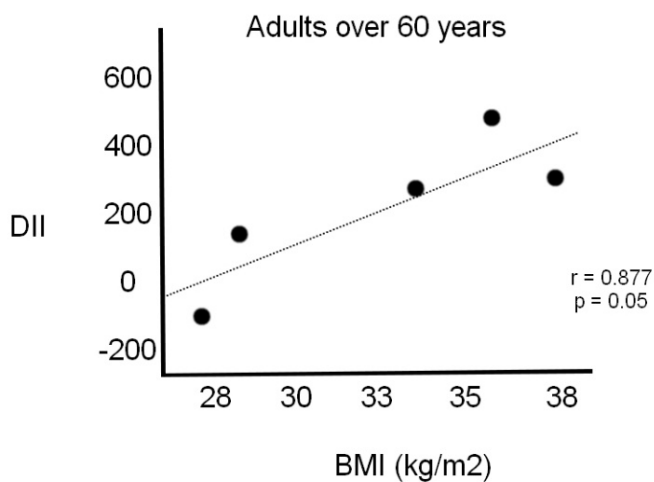


FIGURA 1 – Correlação entre médias de IMC e IID divididas por idade (n=5).

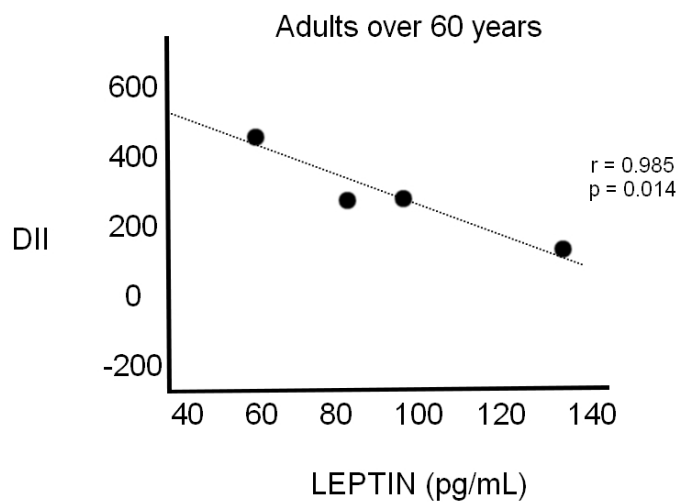


FIGURA 2 – Correlação entre concentração de leptina e IID dividida por idade (n=5).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É reconhecido que o excesso de tecido adiposo e o câncer de mama possuem uma íntima ligação, a obesidade está associada ao aumento do risco de desenvolver câncer de mama. Os mecanismos subjacentes, como o aumento dos níveis de estrogênio e a inflamação crônica, destacam a necessidade de abordar a epidemia global de obesidade como um alto fator de risco para o câncer de mama.

Este trabalho buscou explorar as complexas interações entre o câncer de mama, a obesidade e a dieta anti-inflamatória como uma estratégia potencial para a prevenção e tratamento dessa doença.

Uma dieta anti-inflamatória, rica em frutas, vegetais, alimentos integrais e nozes, pode ser uma ferramenta valiosa na prevenção do câncer de mama. Esses alimentos não apenas reduzem a inflamação, mas também fazem parte de uma dieta equilibrada que pode acarretar a perda de gordura corporal. Além da dieta, um estilo de vida saudável que inclui atividade física regular e a eliminação de hábitos prejudiciais, como tabagismo e consumo excessivo de álcool, é fundamental.

## ANEXOS

# ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** A influência da obesidade nos marcadores imunológicos sobre o crescimento de células tumorais in vitro do câncer de mama

**Pesquisador:** Alessandra Peres

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 09009819.1.0000.5345

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.476.281

#### Apresentação do Projeto:

A influência da obesidade nos marcadores imunológicos sobre o crescimento de células tumorais in vitro do câncer de mama.

O objetivo deste projeto será de avaliar o impacto da composição corporal e da capacidade funcional de pacientes com câncer de mama na modulação do perfil imunológico e no crescimento in vitro de célula tumorais. Para isto, serão recrutadas pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de câncer de mama com e sem sobrepeso, maiores de 18 anos e que consentirem participar da pesquisa mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Será realizada avaliação antropométrica, aplicação de questionário e colheita de sangue. O sangue coletado será utilizado para imunofenotipagem de células T, avaliação da expressão de marcadores de inibição ou estimulação imunológica e produção de citocinas. Além disso, será realizado um modelo in vitro de cultivo de células tumorais expostos ao soro coletado do grupo com câncer de mama e sobrepeso e o grupo eutrófico, para identificação da influência de mediadores séricos alterados pela obesidade no controle/estímulo da proliferação

de células tumorais. Este projeto apresenta grande potencial na geração de estudos científicos que possam contribuir de forma significativa para a compreensão do potencial imunorregulador em pacientes com sobrepeso, que possa influenciar no tratamento de alterações inflamatórias induzidas pela obesidade, auxiliando na aplicação de estratégias não farmacológicas tanto no combate da obesidade como no crescimento tumoral.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite, 245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.476.281

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Avaliar o impacto que o sobrepeso/obesidade exerce na ativação, ou inibição de marcadores imunológicos e na resposta imune de células tumorais de pacientes com câncer de mama.

**Objetivo Secundário:**

- Avaliar o perfil antropométrico e nutricional das pacientes com câncer de mama;
- Avaliar os níveis séricos de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos, glicemia circulante, e insulina das pacientes participantes;
- Avaliar o perfil hormonal (estrogênio e progesterona) e a superexpressão da HER-2 nas pacientes com câncer de mama;
- Avaliar a produção de citocinas pró-inflamatórias IL6 e TNF alfa e citocinas anti-inflamatórias IL-10 e TGF beta em modelo de cultura celular através de sangue periférico estimulado com fitohemaglutinina nas pacientes participantes;
- Avaliar a frequência periférica Linfócitos T CD4+ e CD8+, Células T reguladoras (CD4+CD25+CD127-) e a frequência periférica de CD28+, CD39+, CD73+, PD-1+ e CTLA-4+ em células T CD3+CD4+ e CD3+CD8+;
- Avaliar o efeito in vitro do soro coletado de pacientes obesas com câncer de mama sobre a proliferação celular (CFSE), viabilidade celular (MTT) e níveis de estresse oxidativo de linhagens celulares de câncer de mama (MCF-7, MDA-MB-231, T47D e SK-BR-3).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos e benefícios descritos pela autora:

**Riscos:**

Os riscos associados a esta pesquisa são mínimos. No entanto, destaca-se a coleta de sangue, onde poderá haver dor ou incomodo decorrente da punção venosa e complicações rotineiras como deslocamento da agulha, extravasamento de sangue, podendo ocasionar algum desconforto e hematomas, que desaparecerão em alguns dias.

**Benefícios:**

A partir do recebimento de seus resultados, as pacientes terão conhecimento do seu perfil inflamatório, bem como dos fatores que podem melhorar esta condição e contribuir para manutenção e melhora da qualidade de vida.

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 3.476.281

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo observacional, de Coorte prospectivo dividido em três etapas:

- 1) Colheita de dados: seleção das pacientes, aplicação do TCLE, entrevista e aplicação de questionário, colheita de sangue, teste de capacidade funcional e revisão dos prontuários das pacientes incluídas na pesquisa. Tempo estimado de colheita de dados: 2 anos e seguimento de 6 meses.
- 2) Desfecho clínico: sobrevida.
- 3) Etapa experimental: avaliação do perfil metabólico, imunofenotipagem, cultura de células mononucleares e periféricas, avaliação de crescimento viabilidade proliferação e migração de células tumorais.

O projeto foi alterado e ajustado de acordo com o TCLE da proposta. No entanto, os critérios de exclusão não estão adequados. Sugere-se revisar.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos apresentados adequadamente.

O cronograma segue inconforme. Atentar para que o início da pesquisa, por exemplo: "Período de Inclusão das pacientes" seja iniciado somente após aprovação do CEP.

**Recomendações:**

Atentar para o cronograma, apenas iniciar a pesquisa após aprovação do CEP.

Adequar os critérios de exclusão.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

De acordo com o parecer do Relator.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_134443_4_E1.pdf	30/06/2019 23:32:26		Aceito
Outros	ESCLARECIMENTOS_E_CORRECOES	30/06/2019	Graziele Silveira	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite, 245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.476.281

Outros	0_06_19.pdf	23:30:15	Fardin	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_GERAL_30_06_19.pdf	30/06/2019 23:19:40	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto_Doutorado_ATUALIZADO_30_06_19.pdf	30/06/2019 23:18:53	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_ATUALIZADO_30_06_19.pdf	30/06/2019 23:14:03	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Outros	SOLICITACAO_DE_INCLUSAO_DE_NOVOS_PESQUISADORES.pdf	27/04/2019 00:10:25	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3199772.pdf	31/03/2019 22:02:36	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO_ATUALIZADO.pdf	31/03/2019 22:00:38	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Outros	CARTA_REFERENTE_AS_CORRECOES_SOLICITADAS_PELA_COMISSAO_DE_ETICA_EM_PESQUISA_DA_UNIVERSIDADE_FEDERAL_DE_Ciencias_DA_SAUDE_DE_PORTO_ALEGRE.pdf	31/03/2019 21:57:50	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DOUTORADO_DETALHADO_ATUALIZADO.pdf	31/03/2019 21:50:43	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_PROTOCOLO_D_E_EXERCICIO_FISICO_ATUALIZADO.pdf	31/03/2019 21:50:08	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_ATUALIZADO.pdf	31/03/2019 21:43:57	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_ENTREGAR_RELATORIO_GHC.pdf	07/02/2019 11:03:49	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_DE_ENTREGA_DE_RELATORIO_UFCSPA.pdf	07/02/2019 11:02:53	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA_RESPONSAVEL_UFCSPA.pdf	07/02/2019 11:01:54	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Outros	TERMO_ANUENCIA_GHC.pdf	07/02/2019 11:00:52	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_GERAL.pdf	07/02/2019 10:59:42	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Declaração de Pesquisadores	RELATORIO_DE_INTEGRANTES_DO_PROJETO_GHC.pdf	07/02/2019 10:07:24	Grazielle Silveira Fardin	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	07/02/2019 00:19:30	Grazielle Silveira Fardin	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE  
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 3.476.281

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 30 de Julho de 2019

---

**Assinado por:**

**Luciane Dalcanale Moussalle  
(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Sarmento Leite ,245

**Bairro:** Sarmento

**CEP:** 90.050-170

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3303-8804

**E-mail:** cep@ufcspa.edu.br

ANEXO B – QUESTIONÁRIO DE FREQUENCIA ALIMENTAR REDUZIDO, PARA POPULAÇÕES COM CÂNCER DE MAMA – VERSÃO EM PORTUGUÊS

Do ano passado até agora, quantas vezes por dia ou por semana ou por mês ou por ano você comeu os alimentos que eu vou citar? Quantos meses do ano?

Alimentos	Especificações	Quantidades de vezes										Unidade de tempo							
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Outro	D	S	M	A	Meses/Ano	
Carnes processadas	Salsicha, bacon, salame, linguiça																		
Carne vermelha	Carne geral																		
Carne orgânica	Gado criado sem ração																		
Peixe	Todo tipo																		
Aves	Aves em geral																		
Ovos	Ovos																		
Manteiga	Manteiga e gordura amarela																		
Dieta de baixa gordura	Desnatados em geral																		
Produtos de alto teor gorduroso	Produtos integrais (leite e derivados)																		
Chá	Chá																		
Café	Café																		
Frutas	Frutas gerais																		
Suco de frutas	Sucos gerais (natural)																		
Vegetais crucíferos	Brócolis, acelga, couve-flor, repolhos																		
Vegetais amarelos	Cenoura																		
Tomate	Tomate, molho de tomate e tomate em pasta																		
Folhas verdes	Espinafre, alface, rúcula, radice																		
Conservas	Pepino, rabanete...																		
Feijões	Lentilha, feijão, grão de bico, ervilha, fava, soja																		
Alho	Alho, tempero de alho																		
Batata	Batata																		
Batata frita	Batata frita																		



# APENDICE A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO, REPRODUTIVO E DE ESTILO DE VIDA APLICADO ÀS PARTICIPANTES

## Características sociodemográficas – FACT-F

Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ número: |\_|\_|\_|\_|  
Nome: \_\_\_\_\_  
Telefone: \_\_\_\_\_ prontuário: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

### DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

**Idade:** |\_|\_| anos

**Sexo:** |\_| masculino |\_| feminino

**Estado civil:**

|\_| casada

|\_| divorciada

|\_| solteira

|\_| viúva

|\_| desquitada ou separada

**Cor:**

|\_| branca

|\_| parda

|\_| preta

|\_| indígena

|\_| amarela

**Escolaridade:**

|\_| alfabetização para adultos

|\_| antigo clássico ou científico

|\_| antigo primário

|\_| ensino fundamental ou 1° grau

|\_| antigo ginásio

|\_| ensino médio ou 2° grau

|\_| superior – mestrado ou doutorado

|\_| nenhum

**Fumante (mais de 100 cigarros):**

|\_| sim

|\_| fumante atual

|\_| não

|\_| ex fumante

**Atividade física:**

|\_| sedentário

|\_| ativo

|\_| insuficientemente ativo

|\_| muito ativo



## ANAMNESE

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

número: |\_|\_|\_|

Nome: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

prontuário: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|

### Primeiro faremos algumas perguntas sobre sua vida reprodutiva:

1) Que idade você tinha quando menstruou pela 1ª vez?

nunca menstruou

12

16

9 ou mais

13

17 ou mais

10

14

não sabe

11

15

2) Você está grávida?  sim  não

3) Quantas vezes você já esteve grávida, incluindo nascidos vivos, natimortos, abortos espontâneos, abortos, gestações tubárias e outras ectópicas? Se estiver grávida, não se esqueça de contar essa gravidez.

|\_|\_| número de gestações

não (**pule p/ questão 9**)

4) Quantas de suas gestações resultaram em pelo menos um nascimento vivo ou um natimorto a termo?

|\_|\_| número de gestações

não

5) Que idade você tinha quando teve o primeiro filho, ou natimorto? |\_|\_| anos

6) Você amamentou seus filhos?  sim  não

7) Que idade você tinha quando amamentou um de seus filhos? |\_|\_| anos

8) Pensando em todos os seus filhos, por quantas semanas ou meses você os amamentou?

|\_|\_| semanas

ou

|\_|\_| meses

9) Você já usou contraceptivos orais por dois meses ou mais por qualquer motivo (concepção, acne, irregularidade menstrual, etc.)?  sim  não (**pule p/ questão 13**)

10) Que idade você tinha quando começou a usar contraceptivos orais? |\_|\_| anos

11) Por quantos meses ou anos no total você usou contraceptivos orais? |\_|\_| meses  
ou |\_|\_| anos

12) Que idade você tinha quando parou de usar contraceptivos orais?

|\_|\_| anos ou  ainda usa

13) Você ainda menstrua ou teve parada permanente?

nunca menstruei (**pule p/ questão 15**)

não tenho certeza: os períodos são irregulares e faz uso de hormônios

ainda tenho períodos menstruais

menstruação interrompida permanentemente

14) Que idade você tinha quando parou de menstruar permanentemente?  anos

15) Você fez cirurgia de remoção de útero?  sim  não (**pule p/ questão 17**)

16) Que idade você tinha quando removeu?  anos

17) Você fez cirurgia para remover um ou os dois ovários?

sim: um ovário removido

não (**pule p/ questão 19**)

sim: os dois ovários removidos

18) Que idade você tinha quando realizou a cirurgia mais recente para remoção de um ou os dois ovários?  anos

19) Já entrou na menopausa?  sim  não (**pule p/ questão 25**)

20) Que idade você tinha quando entrou na menopausa?  anos

21) Você faz reposição hormonal, como estrogênio, a dois meses ou mais?  sim  não

22) Que idade você tinha quando começou a fazer reposição hormonal?  anos

23) No total a quantos meses ou anos você faz a reposição?  meses ou  anos

24) Que idade você tinha quando parou a reposição?  anos ou  ainda usa

**Agora gostaríamos de fazer algumas perguntas sobre sua rotina de exames e condições de saúde**

25) Você fez ou faz mamografias?  sim  não (**pule p/ questão 29**)

26) Que idade você tinha quando fez a primeira mamografia?  anos

27) Quantas mamografia você fez nos últimos 5 anos?

nenhuma

3

1

4

2

5 ou mais

28) Que idade você tinha quando fez a mamografia mais recente?  anos

**As próximas perguntas são sobre procedimentos nas mamas além de implantes**

