



Ministério da Educação e Cultura
Universidade Federal do Piauí
Pró-Reitoria de Ensino de Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição



TESE DE DOUTORADO

**ASSOCIAÇÃO DO ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E
ADESÃO À DIETA DO MEDITERRÂNEO EM MULHERES
COM CÂNCER DE MAMA**

DANIELE RODRIGUES CARVALHO CALDAS

TERESINA
2022

DANIELE RODRIGUES CARVALHO CALDAS

**ASSOCIAÇÃO DO ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E
ADESÃO À DIETA DO MEDITERRÂNEO EM MULHERES
COM CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Alimentos e Nutrição.

ORIENTADOR: NADIR DO NASCIMENTO NOGUEIRA

TERESINA
2022

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Divisão de Representação da Informação

C145a Caldas, Daniele Rodrigues Carvalho.
Associação do índice inflamatório da dieta e adesão à dieta do mediterrâneo em mulheres com câncer de mama / Daniele Rodrigues Carvalho Caldas. -- 2022.
159 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, Teresina, 2022.
“Orientador: Nadir do Nascimento Nogueira”

1. Câncer de mama. 2. Índice inflamatório de dieta. 3. Dieta do mediterrâneo. 4. Consumo alimentar. I. Nogueira, Nadir do Nascimento. II. Título.

CDD 616.994 49

Bibliotecária: Fabíola Nunes Brasilino - CRB3/1014

DANIELE RODRIGUES CARVALHO CALDAS

**ASSOCIAÇÃO DO ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E
ADESÃO À DIETA DO MEDITERRÂNEO EM MULHERES
COM CÂNCER DE MAMA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Doutor em Alimentos e Nutrição.

DATA DA DEFESA: DD/MÊS/ANO

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira
Presidente

Prof. Dra. Carla Soraya Costa Maia
1º Examinador

Prof. Dra. Adriana de Azevedo Paiva
2º Examinador

Prof. Dra. Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas
3º Examinador

Prof. Dra. Poliana Cristina de Almeida Fonseca Viola
4º Examinador

Prof. Dra. Gilmara Péres Rodrigues
1º Suplente

Prof. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro
2º Suplente

Dedico este trabalho, inicialmente a Deus, que sempre esteve guiando meu caminho e abençoando minha vida; aos meus pais David e Maria, que sempre me ensinaram o valor dos estudos; aos meus irmãos Dalila e Diego que me ajudaram nessa jornada; a meu esposo Vicente Duarte e meu filho Daniel Duarte, meus motivos para viver e buscar sempre o bem.

"Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu."

Eclesiastes 3:1

AGRADECIMENTOS

Nesses anos de estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer a algumas pessoas que contribuíram direta ou indiretamente e foram fundamentais para que esse sonho fosse possível. Por isso expresso aqui através de palavras um pouco da importância que elas tiveram e ainda tem nessa jornada. Recebi auxílio de todos os tipos, emocionais com palavras, afago, carinho e muito colo. Tive ajuda em coleta de dados, análises em finais de semana, até recebendo lanchinhos para relaxar e cafezinho para acordar.

Inicialmente, agradeço a Deus que me manteve firme nos tantos momentos de fraqueza, desespero e que sempre mostrou o caminho que deveria seguir, me proporcionou conforto para descansar e começar tudo novamente quando eu já achava que não teria mais fim, a ti senhor toda honra, toda glória e toda exaltação.

Aos meus pais Maria e David, sem eles eu não seria nada. Foram eles me conduziram para formação de um caráter justo e com muita honestidade me mostraram os valores da vida, dos estudos, e ter fé em nosso senhor e que o conhecimento é uma herança. Amo muito vocês.

Aos meus irmãos Dalila e Diego que partilham comigo essa ligação eterna e forte, obrigada por me incentivarem a continuar sempre com palavras e atitudes, entendendo minhas ausências, meus momentos de loucura e distração. Meus irmãos amo tanto vocês, meu coração tem sempre um pedacinho de cada, vocês são minha consciência quando preciso de ajuda para decidir algo na vida.

Ao meu esposo, amor, meu José, obrigada por tanto me consolar e cuidar para que tudo corresse bem e eu não enlouquecesse. Todas as palavras de carinho, mesas de café da manhã, massagem nas costas foram o combustível para terminar essa caminhada. Agradeço a DEUS todos os dias esse homem incrível que ele colocou para ser meu companheiro sem você meu amor eu não sei como seria. “Mo” obrigada pela família que construímos, por nosso filho Daniel.

Ao meu filho, meu raio de sol, Daniel meu motivo para acordar todos os dias, mamãe ama tudo em você filho, obrigada por me ensinar o maior amor do mundo. Te amo, meu pequeno príncipe.

À minha cunhada comadre Juliana, que está sempre a postos para cuidar do nosso Danielzinho, e foi fundamental na fase final desse doutoramento, você é anjo em nossas vidas.

Também sou muito grata à família do meu esposo, que me recebeu de braços abertos como filha e, em especialmente minha cunhada Márcia que também acolhe nosso Daniel e foi essencial para a conclusão desse trabalho, mais um anjo dos muitos que Deus coloca em meu caminho.

Agradecimentos especiais aos meus amigos que são benção em minha vida em especial à minha “*partner*”, Gilmara Peres minha parceira, como ela mesma me chama, amiga incrível que com muita humildade me ensinou e compartilhou seu conhecimento, nossa caminhada iniciou ainda em minha graduação, na iniciação científica e continua a florescer, pois até a maternidade compartilhamos juntas. Amiga amo muito você obrigada por tudo que fez e faz por mim, por nunca me deixar desistir e me lembrar que sou filha amada por Deus, por me proteger de mim mesma tantas vezes, por ser essa pessoa especial e incrível você é benção, você é um exemplo e inspiração para mim.

Às minhas amigas irmãs Liejy, Ana Paula, Fernandinha, meus anjos, minha família do coração, sem vocês eu não teria chegado até aqui, saibam que o amor que dedicam a mim é divino, essas linhas são poucas para escrever tudo que vivemos nessa jornada de parceria e amizade, obrigada por tudo, por todas as vivências de trabalho, de lazer, pelas palavras de incentivo, apoio, por cuidarem de mim, nunca deixarem que eu caísse, pelas orações, vocês são especiais estão sempre segurando a minha mão.

Meu coração se enche de gratidão pelos muitos anjos que passaram por minha vida nesse processo, as alunas de iniciação científica e graduação do curso de nutrição da UFPI, Ellen Maria e Patrícia Barbosa, meninas vocês são parte essencial dessa tese,

partilharam comigo, os dias de laboratório e de noites acordadas montando banco de dados, analisando e também momentos de descontração nos lanches entre uma coleta e outra, aprendi muito com vocês obrigada por tudo. Às minhas meninas Diana e Thayanne, elas que ficaram comigo no laboratório por horas dando o devido tratamento às amostras, muito obrigada por tudo.

À minha amiga querida Mayara Storel, nem sei como agradecer tudo que você fez e faz por mim, a quantas noites em claro passamos corrigindo artigos, você é benção, anjo que Deus colocou no meu caminho, nossa parceria é para vida, vai além da pesquisa te amo demais. E Camila Guedes amiga que ajudou a entender um pouco mais sobre os dados dessa tese, eu lhe atormentei demais, sou grata a Deus pelo tempo dedicado a esse trabalho.

Sou eternamente grata à profa. Martha Teresa pelo apoio de mãe, você me deu forças em dias que eu achava que tudo iria desmoronar, com palavras de consolo e muitos conselhos, que Deus lhe abençoe sempre

Meus sinceros agradecimentos ao PPGAN, especialmente na pessoa da Luana, que sempre se pôs à disposição para me esclarecer dúvidas com muita prestatividade. Ianca, também sempre disposta a ajudar. Aos coordenadores, colegiado e todo corpo docente que enriqueceram a minha jornada com conhecimento e aprendizado.

Agradeço em especial a minha orientadora, querida e amada, Nadir do Nascimento Nogueira, lhe tenho eterna gratidão. Nossa caminhada começou na iniciação científica, desde lá tenho o prazer de ter essa mulher forte, guerreira, ética, pesquisadora maravilhosa, compreensiva, são tantos adjetivos que não cabem nessas páginas. Professora a senhora é uma mulher incrível, e tecendo essas palavras minha emoção aflora, pois sua compreensão, respeito e cuidado comigo foram extremamente importantes para que eu chegasse aqui, sem a você eu não teria conseguido. Que honra ter sido orientada por você. Obrigada por todos os ensinamentos e por todo amor. Que Deus sempre possa iluminá-la e dar-lhe forças pra continuar nessa jornada como educadora e formadora de pesquisadores de excelente qualidade.

À profa. Carla Soraya (UECE), e aos outros membros da banca; Dra. Adriana Paiva, Dra. Betânia Freias, Dra. Poliana Viola, pelo refino do trabalho para que ele pudesse ser finalizado com sucesso.

À UFPI, que me acolhe desde 2005, quando iniciei o curso de nutrição, depois o mestrado em 2011 e o doutorado em 2017. Me orgulho muito de fazer parte dessa instituição como discente. Essa instituição que assim como tantas outras em nosso país que vem sofrendo com falta de incentivo à pesquisa, e sem o mesmo não podemos avançar. Que Deus nos ajude a continuar lutando pelas instituições de ensino e pesquisa.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama (CM) é uma doença crônica não transmissível com etiopatogenia complexa, que envolve mecanismos endócrinos, metabólicos, moleculares e fatores ambientais. Nesse sentido, estudos têm evidenciado a influência do hábito alimentar na carcinogênese, em particular a Dieta do Mediterrâneo (DM) e o potencial inflamatório da dieta, não havendo consenso dessa relação no câncer de mama. **Objetivo:** Analisar a associação do índice inflamatório da dieta (IID[®]) e adesão à dieta do mediterrâneo com indicadores de agressividade tumoral em mulheres com CM. **Metodologia:** Estudo caso-controle realizado em 181 mulheres distribuídas em dois grupos: com CM (caso, n=90) e sem CM (controle, SCM; n=91). Os aspectos clínicos e reprodutivos foram avaliados por meio de entrevista, e a classificação dos subtipos moleculares para determinação da agressividade tumoral foi realizada segundo o Painel Internacional de Especialistas na Conferência sobre Câncer de Mama St. Gallen (2011). O consumo alimentar foi avaliado pelo questionário de frequência alimentar (QFA) e a adiposidade corporal por bioimpedância, circunferência da cintura e razão cintura quadril. A adesão à DM foi avaliada segundo o score da DM e o IID[®], calculado pela metodologia proposta por Shivappa (2014). Na análise estatística foi realizado o teste t independente e o teste Mann-Whitney para comparação de médias de variáveis contínuas paramétricas e não

paramétricas, respectivamente. O Odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC) correspondentes foram calculados usando modelos de regressão logística não condicional, univariada e multivariada, considerando significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados: Os resultados mostraram que as mulheres com CM e as do grupo controle consumiam dieta com potencial pró-inflamatório, sendo a média do IID[®] de $1,87 \pm 1,27$ e $2,18 \pm 1,16$, respectivamente, sem diferença entre os grupos. O principal tipo de carcinoma mamário foi o ductal invasivo, positivo para receptor de estrogênio/ou progesterona. Não foi evidenciada associação entre o IID[®] e os parâmetros de agressividade tumoral nas mulheres com câncer. As médias dos scores da DM foram de $4,08 \pm 1,61$ e $4,22 \pm 1,69$ nas mulheres com e sem CM, respectivamente, sem diferença entre os grupos ($p=0,563$). O estudo não mostrou relação entre o risco de CM e os diferentes níveis de adesão à DM, após ajustes nos modelos de regressão logística. **Conclusão:** A dieta consumida pelas mulheres com CM possuía potencial pró-inflamatório, porém não apresentou associação com a agressividade tumoral e composição corporal. A “média adesão à DM foi identificada nas mulheres com e sem CM, sem diferença entre as mesmas. Além disso, os diferentes níveis de adesão à essa dieta não demonstraram efeito no CM.

Palavras-chave: Câncer de Mama. Índice inflamatório de dieta. Dieta do mediterrâneo. Consumo alimentar.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (BC) is a chronic non-communicable disease with a complex etiopathogenesis, which involves endocrine, metabolic, molecular and environmental factors. In this sense, studies have shown the influence of dietary habits on carcinogenesis, in particular the Mediterranean Diet (MD) and the inflammatory potential of the diet, with no consensus on this relationship in breast cancer.

Objective: To analyze the association of the dietary inflammatory index (IID[®]) and adherence to the Mediterranean diet with indicators of tumor aggressiveness in women with BC.

Methodology: A case-control study carried out with 181 women divided into two groups: with BC (case, n=90) and without BC (control, SCM; n=91). Clinical and reproductive aspects were assessed through an interview, and the classification of molecular subtypes for determining tumor aggressiveness was performed according to the International Panel of Experts at the St. Gallen (2011). Food consumption was assessed by the food frequency questionnaire (FFQ) and body adiposity by bioimpedance, waist circumference and waist-hip ratio. Adherence to MD was evaluated according to the MD score and the IID[®], calculated by the methodology proposed by Shivappa (2014). In the statistical analysis, the independent t test and the Mann-Whitney test were performed to compare the means of parametric and non-parametric continuous variables, respectively. The odds ratio (OR) and

corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated using non-conditional, univariate and multivariate logistic regression models, considering significant values of $p < 0.05$. **Results:** The results showed that women with BC and those in the control group consumed a diet with pro-inflammatory potential, with an average IID[®] of 1.87 ± 1.27 and 2.18 ± 1.16 , respectively, with no difference between groups. The main type of breast carcinoma was invasive ductal carcinoma, positive for estrogen/or progesterone receptor. There was no evidence of association between the IID[®] and the parameters of tumor aggressiveness in women with cancer. Mean MD scores were 4.08 ± 1.61 and 4.22 ± 1.69 in women with and without BC, respectively, with no difference between groups ($p=0.563$). The study did not show a relationship between the risk of MC and the different levels of adherence to MD, after adjustments in the logistic regression models. **Conclusion:** The diet consumed by women with BC had pro-inflammatory potential, but was not associated with tumor aggressiveness and body composition. The “mean adherence to MD was identified in women with and without BC, with no difference between them. In addition, the different levels of adherence to this diet showed no effect on BC.

Keywords: Breast Cancer. Dietary inflammatory index. Mediterranean diet. Food consumption.

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Tabela 1. Resumo da caracterização anatômica dos carcinomas mamários, segundo estadiamento TNM.....	35
Tabela 2. Classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama, segundo expressão do Ki67, receptores, progesterona e do fator de crescimento epidérmico humano tipo	35
Tabela 3. Classificação do estado nutricional pelo IMC (kg/m ²) para mulheres adultas e idosas.....	45
Tabela 4. Classificação do risco metabólico, segundo nível de adiposidade abdominal em mulheres brasileiras maiores de 18 anos.....	46
Tabela 5. Estimativa da composição corporal de mulheres a partir de 20 anos.....	47
Quadro 1. Valores do escore do efeito inflamatório total, média e desvio-padrão da ingestão alimentar da população de referência para os 45 parâmetros alimentares do IID. Estudo de desenvolvimento do IID, Columbia, Carolina do Sul, EUA, 2011-2012.....	41

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

% GV – Gordura Visceral;

%GC – Gordura Corporal;

%MM – Massa Muscular

ACP – Análise de Componente Principal

ACS – Sociedade Americana de Câncer

AGS – Ácidos Graxos Saturados

AMDR – Níveis de Distribuição Aceitável de Macronutrientes

BRCA1 / BRCA2 – Genes de Câncer de Mama 1 e 2

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CC – Circunferência da Cintura

CHO – Carboidratos

CM – Câncer de Mama

COLEST – Colesterol

CQ – Circunferência do Quadril

DM – Dieta do Mediterrâneo

DP – Desvio Padrão

DRIs – Referência de Ingestão Dietética

EDM – Escore da Dieta do Mediterrâneo

EER – Requerimento Energético Estimado

ELSA – Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto

ER – Receptores de Estrogênio

GC – Gordura Corporal
GV – Gordura Visceral
HER2 – Receptor 2 do Fator de Crescimento Epidérmico Humano
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC – Intervalo de Confiança
IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina
IID[®] - Índice Inflamatório da Dieta
IL – Interleucina
IL-10 – Interleucina-10
IL-1 β – Interleucina-1 beta
IL- 4 – Interleucina-4
IL-6 – Interleucina-6
IMC – Índice de Massa Corporal
IOM – Instituto de Medicina dos Estados Unidos
Ki67 – Marcador Nuclear de Proliferação Celular
LIP – Lipídios
MLG - Massa Livre de Gordura.
MUFA - ácido graxo monoinsaturado
OR – Odds Ratio
PCR – Proteína C Reativa
PR – Receptor de Progesterona
PROT – Proteína
PUFA – Ácido Graxo Poli-insaturado
QFA – Questionário de Frequência Alimentar

RCCQ – Razão Cintura e Quadril

RP – Receptores Hormonais

SCM – Mulheres Sem Câncer de Mama

TACO – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

TNM – Tumor – Linfonodo – Metástase

TRH – Terapia de Reposição Hormonal

USDA - National Nutrient Database for Standard Reference

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	22
2. OBJETIVOS	32
3. METODOLOGIA	33
3.1 Protocolo do estudo	33
3.2 Fatores de risco para o câncer de mama	33
3.3 Estadiamento anatômico e de prognóstico clínico	34
3.4 Avaliação da ingestão dietética habitual	37
3.5 Índice dietético - score da dieta do mediterrâneo	39
3.6 Determinação do índice inflamatório da dieta	40
3.7 Avaliação antropométrica	43
3.8 Análises estatísticas	48
3.9 Aspectos éticos	49
4. RESULTADOS	51
4.1 ARTIGO 1 – Dietary Inflammatory Index and its Relationship With Indicators of Tumor Aggressiveness in Women with Breast Cancer: a case-control study	52
4.2 ARTIGO 2 – Different levels of adherence to the Mediterranean Diet do not modify the risk of breast cancer in Western women	87
5. DISCUSSÃO GERAL	123
6. CONCLUSÃO GERAL	128
7. REFERÊNCIAS	

APÊNDICES

APÊNDICE A - FICHA DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO.

ANEXOS

ANEXO A – QUESTIONÁRIO DE FREQUENCIA
ALIMENTAR

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é a segunda neoplasia mais comum no mundo, com alta mortalidade, abrangendo um em cada quatro casos de neoplasia entre as mulheres (SUNG et al, 2021). Nos Estados Unidos, em 2019, aproximadamente 268.600 mulheres foram diagnosticadas com CM invasivo, e a expectativa é que até 2030 a doença dobre a sua incidência (INCA, 2019; INCA 2021; MILLER et al., 2019).

No Brasil, o CM é também o tipo mais incidente em mulheres, seguido da neoplasia de pele não melanoma. Para 2022 estima-se a ocorrência de 66.280 casos da doença, representando 29,7% dos cânceres diagnosticados em mulheres de todas as idades (BRASIL, 2019; BRAY et al, 2018).

Em virtude da sua etiologia multifatorial, o risco para o desenvolvimento do CM é influenciado por fatores genéticos e não genéticos como: a idade, estilo de vida, fumo, consumo de álcool, história familiar, alimentação, aspectos reprodutivos (BAGNARDI et al., 2013; HASHEMI; KARIMI; MAHBOOBI, 2014; DIETERICH et al., 2014; THEODORATOU et al., 2017). Outro fator importante é o excesso de peso ($IMC \geq$ de 25 kg/m^2) e gordura abdominal elevada, que também estão associados ao risco aumentado de desenvolver CM na pós-menopausa (SUN et al., 2017).

Os fatores genéticos os quais englobam mutações em linhagem germinativa são responsáveis por cerca de 10-30% dos casos,

definindo-se estas situações como “câncer de mama hereditário” e se refere a um padrão de herança autossômica dominante nas famílias o que deixa mulheres predispostas com elevada probabilidade ao câncer (APOSTOLOU; FOSTIRA, 2013).

Os tumores de mama podem ser herdados devido a uma mutação germinativa ao nascimento dos genes supressores de tumor BRCA 1 (*Breast Cancer Gene Type 1*) e BRCA 2 (*Breast Cancer Gene Type*), portanto pessoas com familiares que tenham tido CM apresentam maior propensão ao desenvolvimento da doença, sendo maior quanto mais próximo for o parentesco e quanto mais cedo for diagnosticado o câncer no familiar afetado. No entanto, 90-95% dos casos são representados por cânceres aleatórios relacionados a fatores ambientais e de estilo de vida (ROMANOS-NANCLARES et al., 2020).

O carcinoma mamário é classificado conforme aspectos histológicos e moleculares que permite estabelecer o estadiamento e prognóstico clínico do tumor. Esse sistema de classificação possibilita a qualificação dos receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP), do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) e o percentual de amplificação do Ki67 (marcador nuclear de proliferação celular), identificando os subtipos moleculares dos tumores mamários, de acordo com a expressão gênica tecidual de cada marcador mencionado (SORLIE et al., 2001).

A identificação dos carcinomas mamários leva em consideração o painel imuno-histoquímico em relação aos receptores hormonais e a

expressão gênica tecidual dos marcadores que possibilita o agrupamento dos mesmos nos seguintes subtipos; Luminal A, Luminal B, luminal híbrido, HER-2 superexpresso, e Triplo-Negativo (ALLURI E NEWMAN, 2014; LAKHANI, 2012; WEIGEL et al., 2010).

Os subtipos moleculares revelam, portanto, características relacionadas à proliferação celular, agressividade do tumor, grau de resposta e/ou resistência a terapia que irão definir os protocolos terapêuticos estabelecidos para o tratamento do CM que envolverão; cirurgia, quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, combinações de vários antineoplásicos, radioterapia, anticorpos monoclonais anti-HER-2 e/ou hormonioterapia (DIECI et al., 2014; LEHMANN et al., 2011).

O diagnóstico e terapêutica para o CM têm evoluído nos últimos anos, sendo possível estabelecer a triagem para identificação precoce e associação dos tratamentos convencionais à terapia adjuvante, como o tratamento dietético promovendo resultado positivo na diminuição da mortalidade relacionada à doença (WANG et al., 2020). Quanto aos aspectos de incidência da doença é crescente o interesse dos pesquisadores em estudos que investiguem a associação entre padrões dietéticos e neoplasias.

Segundo Hauner e Hauner (2010), a alimentação se destaca entre os fatores de risco modificáveis do CM e, tem sido investigada em muitos estudos com foco principal nos nutrientes, de forma isolada. Porém, alimentos e nutrientes sofrem ação de uma complexa rede metabólica (MOORMAN; TERRY, 2004; TORRES-SÁNCHEZ,

2009), fato que tem despertado o interesse de pesquisadores na perspectiva de correlacionar padrões alimentares e o risco de doenças.

O padrão alimentar representa o conjunto de alimentos regularmente consumidos por indivíduos ou populações. Portanto, a avaliação desses padrões, variáveis entre as populações, permite verificar a relação entre nutrição e câncer, bem como estabelecer estratégias de promoção da alimentação saudável (CARVALHO et al., 2016; HU, 2002). Em relação à proteção ou promoção do CM os padrões alimentares mais estudados são a dieta mediterrânea e a dieta ocidental.

Estudos que investigaram padrões alimentares e o risco de CM observaram associação inversa com o padrão alimentar considerado adequado e do mediterrâneo, caracterizado pelo baixo consumo de gordura, alto em vegetais, frutas, grãos integrais e peixes (HE; GU; ZHANG, 2017; AUNE, 2017; CHLEBOWSKI et al, 2017; RIGI et al, 2021; TRICHOPOULOU et al., 2010; ZANG et al 2015; ZUNIGA et al, 2016) e, associação positiva com a dieta ocidental, considerada menos saudável por ser composta por elevada quantidade de carne vermelha, grãos refinados, batatas, amidos refinados, açúcar, frituras, alimentos processados e ultraprocessados, gorduras saturadas, gorduras trans, bebidas açucaradas como refrigerantes e baixo consumo de frutas, vegetais e grãos inteiros (STEELE et al., 2016; ZANG et al., 2015).

Porém com exceção do consumo de álcool, a associação entre alimentação e câncer de mama ainda é contraditória e inconclusiva

(WORLD CANCER RESEARCH FUND INTERNATIONAL, 2007), em função das pessoas não consumirem alimentos e nutrientes de forma isolada. Sob esse aspecto, a análise do consumo alimentar deve levar em consideração as complexas interações verificadas em determinado padrão dietético, que tem como resposta metabólica a exposição dietética aos macros e micronutrientes (HU, 2002; KANT, 2004; KRUSIŃSKA et al, 2017).

Nos estudos de fatores de risco dietéticos para neoplasias e doenças crônicas, as variáveis fortemente correlacionadas são agrupadas para construção de índices que possam prever o padrão alimentar dos indivíduos, analisados segundo o grau de correlação entre eles (HU, 2002; KANT, 2004). Cada índice possui uma pontuação estimada e, pode ser utilizado em análises de associações entre os padrões alimentares, fatores de risco e aspectos fisiopatológicos relacionados à diversas doenças com vistas a minimizar limitações nas abordagens dietéticas, baseadas em um único alimento/nutriente (MADEDDU, 2014; PEREIRA, 1999; OLINTO, 2007).

Duas abordagens são utilizadas para análises de padrões dietéticos a partir de dados coletados em uma determinada população: os métodos baseados em dados *a posteriori* ou *a priori*. Na abordagem *a posteriori* se utilizam técnicas estatísticas robustas, que permitem identificar padrões alimentares próprios da população investigada, a exemplo da análise de componente principal (ACP) ou análise de agrupamento, que possibilitam ampla avaliação da alimentação e

realização de intervenções de prevenção, com melhor direcionamento (JACOBS Jr.; TAPSELL, 2015; KOCH; NOTHLINGS; LIEB, 2015; WIRFALT; DRAKE; WALLSTROM, 2013). As metodologias da abordagem a posteriori mais empregadas são: a análise de agrupamento (cluster analysis), análise fatorial (factor analysis) e a regressão por redução de posto (reduced rank regression) (KASTORINI, 2013; PANAGIOTAKOS; PITSAVOS; STEFANADIS, 2009).

Na análise *a priori*, o padrão alimentar é identificado a partir de índices ou escores dietéticos pré-estabelecidos, baseados em evidências científicas para doenças específicas (KASTORINI, 2013; PANAGIOTAKOS; PITSAVOS; STEFANADIS, 2009; HU, 2002). As pontuações e scores da dieta gerados nessa análise, refletem padrões dietéticos baseados em recomendações alimentares oficiais, a exemplo do Índice de Qualidade da Dieta, Índice de Alimentação Saudável e o score de adesão à Dieta do Mediterrânea (DM) (MOELLER et al., 2007; WAIJERS; FESKENS; OCKÉ, 2007).

O índice inflamatório da dieta (IID[®]), classificado como *a priori*, destaca-se no contexto da avaliação do consumo alimentar, originalmente desenvolvido por Cavicchia et al (2009), e atualizado por Shivappa et al. (2014) na Universidade da Carolina do Sul. Para a definição desse índice foi realizada uma abrangente revisão da literatura, tendo por base a associação entre fatores alimentares e seis marcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , e PCR).

Esse índice foi proposto especificamente para identificar informações quantitativas sobre o potencial inflamatório da alimentação, sendo que os escores mais altos significam dieta mais pró-inflamatória e os mais baixos indicam dieta menos inflamatória. Atualmente, o índice inflamatório é calculado ajustado para energia (E-DII™) (SHIVAPPA et al., 2014; XU, PETERSON, 2019). Essa ferramenta demonstra forte associação com concentrações séricas de marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (MOORMAN, P.G.; TERRY, 2004; TORRES-SÁNCHEZ L. et al, 2009), e relacionado à ocorrência de neoplasias (ALBUQUERQUE; BALTAR; MARCHIONI, 2014; WIRFALT; DRAKE; WALLSTROM, 2013).

A inflamação crônica exerce papel crítico no processo de carcinogênese, em virtude dos componentes inflamatórios serem constituintes importantes para o ambiente tumoral (LANDSKRON et al., 2014; REUTER et al, 2010). O microambiente inflamatório crônico é também conhecido como “estado neoplásico”, pois favorece alterações no DNA e início do processo carcinogênico (COUSSENS e WERB, 2002). Com relação ao CM uma meta-análise publicada em 2019 sobre os efeitos do potencial inflamatório dietético e o risco de neoplasia mamária sugere que as dietas mais pró-inflamatórias estão associadas ao aumento da incidência dessa doença (WANG et al., 2019).

Vários nutrientes e compostos bioativos podem influenciar as principais vias da inflamação, incluindo atividade simpática, ativação do fator nuclear de transcrição kappa-B (NF-kB), estresse oxidativo e produção de citocinas pró-inflamatórias (TABUNG et al, 2016), aumentando o risco para o desenvolvimento do CM (BELARDE et al., 2013; SHIVAPPA et al., 2015). Gorduras saturadas e trans, manteiga, álcool, carne vermelha, processada e ultraprocessadas, nitrosaminas, baixo consumo de ácidos graxos ômega-3 e fibras, além do elevado consumo de açúcar refinado e padrões alimentares ocidentais estão associados à altas concentrações de PCR e citocinas pró-inflamatórias (BAGNARDI et al., 2015; BOUVARD et al, 2015).

Assim como a redução do potencial inflamatório da dieta, a adesão à DM tem demonstrado efeito benéfico na prevenção do CM e melhora na sobrevida de pacientes com essa neoplasia. Esse padrão alimentar parece estar inversamente relacionado à incidência e mortalidade por esse tipo de câncer, embora as evidências ainda sejam limitadas (PRABHAKARAN et al, 2014; KEYS et al., 1986; de LORGERIL, 1994; MORZE et al., 2021).

A DM é caracterizada pelo alto consumo de cereais integrais, frutas e vegetais, consumo moderado de laticínios, aves e peixes e baixa ingestão de carnes vermelhas e doces. O consumo de vinho é permitido, desde que de forma moderada, enquanto o azeite de oliva é recomendado como substituto das gorduras, em cada refeição principal. Atividade física regular, descanso adequado, convivência,

biodiversidade e sazonalidade, produtos tradicionais, locais e ecológicos, e as atividades culinárias são parte integrante da pirâmide da dieta mediterrânea (KRUSIŃSKA et al., 2017; PRABHAKARAN et al., 2014).

A influência dessa dieta na neoplasia mamária é atribuída ao efeito indireto de nutrientes específicos na inflamação, dano e reparo ao DNA, estresse oxidativo, fatores epigenéticos e mutações genéticas (KIM et al., 2011). Nutrientes como os ácidos graxos, polifenóis (epigallocatequina-3-galato, resveratrol, compostos organossulfurados, quercetina, caempferol e apigenina) e micronutrientes (zinco e selênio) (RUSH, 2013), são capazes de reduzir estrogênios e aumentar os níveis de hormônios sexuais e, portanto, neutralizar os radicais livres, para proteger os danos ao DNA, reduzir o estresse oxidativo e promover mudanças na microbiota intestinal (TOSTI et al., 2018).

A adesão à essa dieta pode ser determinada por meio do score da dieta do mediterrâneo (EDM), que a exemplo do IID[®], avalia a adesão a esse padrão alimentar também *a priori*, cuja a pontuação desse score varia de 0 (menor aderência) a 9 (maior aderência). Estima-se que, quanto maior for o nível de adesão à DM, menor é o risco de incidência de CM, reafirmando que a dieta de qualidade ruim, aliada ao sedentarismo, pode aumentar o risco dessa doença em países do mediterrâneo, que mostram tendência à dieta ocidental (de LORGERIL et al., 1999; MARTINEZ-GONZALEZ, 2009; COUTO et al., 2013).

Em uma coorte realizada em 10 países na Europa, a Investigação Prospectiva Europeia sobre Câncer e a coorte nutricional (EPIC), constatou que a incidência de câncer de mama diminuiu 6% em mulheres com alta adesão a dieta do mediterrâneo, quando se compara os valores dos scores mais alto e mais baixo, e os valores desta diminuição foram ligeiramente maiores (7%) para mulheres na pós-menopausa e significativamente superior (20%) no caso de câncer de mama estrogênio negativo e progesterona negativo (FUNG, et al., 2006).

Recentemente, uma meta-análise sobre adesão à dieta do mediterrâneo e o risco de câncer, observou resultados ainda conflitantes entre estudos de caso-controle e de coorte para o desenvolvimento do CM. Os autores afirmam ainda não haver evidências robustas sobre a provável associação inversa entre a DM e o risco dessa neoplasia. (SCHWINGSHACKL et al., 2017; MORZE, 2021).

Levando em consideração que padrões dietéticos podem contribuir tanto como fatores de risco para o CM quanto na prevenção dessa neoplasia, além da melhora clínica de pacientes com a doença, esse estudo foi realizado na perspectiva de contribuir para elucidação dessa importante relação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar a associação do índice inflamatório da dieta (IID[®]) e adesão à dieta do mediterrâneo em mulheres com câncer de mama.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar as participantes do estudo, segundo fatores de risco para o câncer de mama.
- Analisar os indicadores de agressividade tumoral e os subtipos moleculares dos carcinomas mamários.
- Avaliar a composição corporal das mulheres com e sem CM.
- Analisar a ingestão dietética e sua adequação em energia, macronutrientes, fibras e colesterol e subtipos de lipídios.
- Determinar o IID[®].
- Determinar o score da DM.
- Verificar associação entre o IID[®] e os indicadores de agressividade tumoral e composição corporal nas mulheres com CM.
- Verificar associação entre o score da DM e o status dos receptores hormonais nas mulheres com CM.
- Analisar associação entre os diferentes níveis de adesão à DM e o câncer de mama.

3 METODOLOGIA

3.1 Protocolo do estudo

Trata-se de um estudo caso-controle, com amostra não probabilística, envolvendo 181 mulheres, com idade de 27 a 76 anos atendidas em hospitais públicos e privados em Teresina-PI, Nordeste do Brasil, no período de 2017 á 2019, que faziam parte da demanda espontânea desses serviços. As mulheres foram distribuídas em dois grupos: com CM (grupo caso; n=90), recém-diagnosticadas com a doença (5 a 15 dias após o diagnóstico), sem histórico de tratamento oncológico prévio e laudo histopatológico comprobatório da neoplasia mamária. O grupo controle foi composto por mulheres sem câncer de mama (SCM) (n=91), incluídas após exame físico e/ou mamográficos normais e sem história clínica de outros tipos de câncer. Não foram incluídas no estudo mulheres que haviam iniciado o tratamento oncológico, grávidas, lactantes, em uso de suplementação vitamínico mineral e/ou com nódulos mamários benignos.

O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e na Declaração de Helsinque III. Todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Fatores de risco para o CM

Os fatores de risco para CM (história familiar de CM, uso de anticoncepcional oral, terapia de reposição hormonal, idade da menarca, nuliparidade, estado menopausal, primeira gravidez, aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida, consumo de álcool, histerectomia e uso de tabaco) foram avaliados por meio de entrevista estruturada aplicada às mulheres investigadas (APÊNDICE A).

3.3 Estadiamento anatômico e de prognóstico clínico

As características tumorais foram avaliadas conforme os critérios de estadiamento TNM clássico (tumor – linfonodos – metástase) e estadiamento de prognóstico clínico. As informações clínicas foram obtidas a partir dos prontuários das mulheres, onde foram coletados dados relativos aos exames histopatológicos, imuno-histoquímicos, biópsias, cintilografias de corpo inteiro, tomografias computadorizadas e linfocintilografias.

Os critérios utilizados para estadiamento anatômico TNM estão dispostos na Tabela 1, conforme proposto pelo Comitê Americano de Câncer (HORTOBAGY et al., 2017).

Tabela 1. Resumo da caracterização anatômica dos carcinomas mamários, segundo estadiamento TNM.

Estádios	Combinações TNM	Interpretação dos Símbolos TNM
0	TisN0M0	Tis (tumor in situ)
Ia	T1N0M0	T1 (tumor <2 cm)
Ib	T0N1miM0 / T1N1miM0	T2 (tumor ≥ 2cm e <5cm) T4 (tumor se estende à pele ou parede torácica).
Iia	T0N1miM0/T1N1M0/ T2N0M0	N0 (sem metástase nos linfonodos) N1 (metástase ipsilateral, móvel, axilar). N2 (metástase ipsilateral, fixa, axilar ou para linfonodos mamários internos)
Iib	T2N1M0 / T3N0M0	N3 (metástase para linfonodos infra/supraclavicular ou para LNMI).
IIIa	T0N2M0 / T2N2M0 / T1N2M0 /	Mi (micrometástase em 1 a 3 linfonodos sob o braço).
IIIb	T4N0 T4N1 T4N2)	M1 (presença de metástase à distância).
IIIc	TxN3M0	Tx, Nx, Mx (tumor ou linfonodo ou linfonodo ou metástase não pode ser avaliado).
IV	TxNxM1	TxNxM1 (qualquer tumor, qualquer linfonodo, com metástase à distância).

N0: não tem comprometimento de linfonodos; M0: não tem metástase à distância.

Fonte: Adaptado de Hortobagy et al. (2017).

O estadiamento de prognóstico clínico e a classificação dos subtipos moleculares seguiram os critérios propostos no Painel Internacional de Especialistas em Conferência sobre o Câncer de mama St. Gallen et al., 2011 (**Tabela 02**), conforme avaliação imunohistoquímica dos receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP), fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER-2) e proteína Ki67 (GOLDHIRSCH et al., 2011).

Tabela 2. Classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama, segundo expressão do Ki67, receptores, progesterona e do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2.

Tabela 2. Classificação dos subtipos moleculares do câncer de mama, segundo expressão do Ki67, receptores, progesterona e do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2.

Subtipo molecular	Marcadores de expressão
Luminal A	RE+ e/ou RP+; HER2- e Ki67 < 14%
Luminal B	RE+ e/ou RP+; HER2- e Ki67 ≥ 14%
Luminal híbrido	RE+ e/ou RP+; HER2+

HER-2 superexpresso	RE- e/ou RP-; HER2+
Triplo-Negativo	RE- e/ou RP-; HER2-

Adaptado de Goldhisch et al. (2011). RE, receptor de estrogênio. RP, receptor de progesterona. HER-2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2. Ki67, indicador nuclear de proliferação celular.

3.4 Avaliação da ingestão dietética habitual

O consumo alimentar foi avaliado por meio do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) Semi-quantitativo - Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), indicado para avaliação do risco de doenças crônicas não transmissíveis, e validado por Molina et al. (2013), empregado em populações adulta e idosa (ANEXO A). O questionário foi composto por 114 itens alimentares com diversas perguntas, como tipos de alimentos consumidos, quantidade de vezes consumida, porção dos alimentos ingeridos e a frequência da ingestão. O mesmo foi aplicado no início do estudo, referente ao período de um ano antes do diagnóstico de CM, e para as mulheres do grupo controle no momento da inclusão no estudo.

A quantidade de energia, macronutrientes, colesterol, ácidos graxos saturados e insaturados, ácidos graxos trans, ômega-3, ômega-6, ômega-9, carotenoides, fibras e frequência do consumo de frutas, vegetais e carnes foi analisada pelo software DietSys[®] versão 4.01. A planilha de dados com a lista de alimentos e composição nutricional, incluída no software, foi elaborada a partir de tabelas brasileiras de composição de alimentos (IBGE, 2011; TACO, 2011) e pela tabela

americana USDA National Nutrient Database for Standard Reference (2009). Os valores de frutas e vegetais foram ajustados no software a fim de evitar superestimativa desses grupos alimentares. Os macronutrientes e todos os grupos de alimentos foram ajustados para energia, cuja análise é incluída no pacote do software DietSys[®].

Para adequação dos valores de ingestão alimentar, foram utilizadas as estimativas de energia do Institute of Medicine (2005). O percentual de contribuição calórica dos macronutrientes foi calculado, e os valores comparados aos recomendados nos Níveis de Distribuição Aceitável de Macronutrientes (AMDR), segundo os quais devem ser ingeridos de 45% a 65% da energia alimentar a partir de carboidratos; 10% a 35% de proteínas; 20% a 35% de lipídeos e < 8%, 5% a 10% e $\geq 8\%$; respectivamente, de ácidos graxos saturados, poli e monoinsaturados (IOM, 2005). Os valores de recomendação para frequência do consumo alimentar de frutas, vegetais e carnes foram baseados na Sociedade Americana de Câncer (ACS, 2020).

O cálculo do gasto energético total foi realizado tendo como referência o Estimated Energy Requirement (EER), de acordo com o Dietary Reference Intakes (DRI) do Institute of Medicine (2005), que leva em consideração o fator atividade física e Estado nutricional.

3.5 Índice dietético - score da dieta do mediterrâneo

A adesão das mulheres à DM foi avaliada com base no Escore da DM, utilizando a escala de adesão à DM construída por

Trichopoulou et al., (2003) que considera nove componentes/grupos alimentares: 1- proporção de consumo de gordura monoinsaturada/saturada, 2 – legumes, 3- vegetais, 4 - cereais, 5- frutas, 6 - peixes, 7- carnes , 8– laticínios e 9 - etanol.

Para estabelecer os valores de escore adotou-se como ponto de corte a mediana de consumo de cada grupo alimentar. As mulheres que consumiram quantidades abaixo da mediana dos grupos alimentares, considerados benéficos à saúde (proporção de consumo de gordura monoinsaturada/saturada, legumes e vegetais, cereais, frutas e peixes), receberam “0 ponto” e aquelas que consumiram acima da mediana “1 ponto”, com exceção do grupo de legumes e vegetais, que receberam “2 pontos” quando o consumo foi acima da mediana. Para os grupos das carnes e leite as mulheres que consumiram quantidades abaixo da mediana receberam “1 ponto” e acima do valor da mediana “0 ponto”. Em relação ao consumo de etanol, “1 ponto” foi atribuído para o consumo entre 5 e 25 g/dia. Dessa forma, o EDM foi qualificado de 0 pontos (mínima adesão) a 9 pontos (máxima adesão), e a adesão classificada em três categorias: “baixa adesão” (0 a 3 pontos), “média adesão” (4 a 5 pontos), e “alta adesão” (mais de 6 pontos) (TRICHOPOULOU et al., 2003).

3.6 Determinação do índice inflamatório da dieta[®]

O IID[®] possui patente vigente de propriedade intelectual da Universidade da Carolina do Sul nos Estados Unidos. Dessa forma, foi necessário firmar um acordo de colaboração com os autores do índice, seguido do envio do banco de dados com os componentes alimentares para fins de cálculo do IID[®].

O índice foi calculado segundo Shivappa et al³⁴, (2014). Para o desenvolvimento desse método, os pesquisadores elegeram 1.943 artigos publicados até 2010, que tratavam dos efeitos de fatores dietéticos em seis marcadores inflamatórios (interleucina (IL) -1 β , IL-4, IL-6, IL-10, fator de necrose tumoral- α (TNF α) e proteína C reativa (PCR) que foram pontuados para derivar os escores de efeito inflamatório específico de 45 parâmetros dietéticos, compreendendo macronutrientes, micronutrientes e componentes bioativos (**Quadro 1**).

Quadro 1. Valores do escore do efeito inflamatório total, média e desvio-padrão da ingestão alimentar da população de referência para os 45 parâmetros alimentares do IID. Estudo de desenvolvimento do IID, Columbia, Carolina do Sul, EUA, 2011-2012.

Parâmetro alimentar	Número ponderado de artigos	Escore do efeito inflamatório total	Média de ingestão diária global (unidade/d)	Desvio padrão
Álcool (g)	417	-0,278	13,98	3,72
Vitamina B12 (µg)	122	0,106	5,15	2,70

β-caroteno (µg)	401	-0,584	3718	1720
Cafeína (g)	209	-0,110	8,05	6,67
Carboidrato (g)	211	0,097	272,20	40,0
Colesterol (mg)	7	0,110	279,40	51,2
Energia (kcal)	245	0,180	2056	338,00
Eugenol (mg)	38	-0,140	0,01	0,08
Gordura Total (g)	443	0,298	71,40	19,40
Fibras (g)	261	-0,663	18,80	4,90
Ácido Fólico (µg)	217	-0,190	273,00	70,70

Continua...

Parâmetro alimentar	Número ponderado de artigos	Escore do efeito inflamatório total	Média de ingestão diária global (unidade/d)	Desvio padrão
Alho (g)	277	-0,412	4,35	2,90
Gengibre (g)	182	-0,453	59,00	63,20
Ferro (mg)	619	0,032	13,35	3,71
Magnésio (mg)	351	-0,484	310,10	139,40
MUFA (g)	106	-0,009	27,00	6,10
Niacina (mg)	58	-0,246	25,90	11,77
Ômega-3 (g)	2588	-0,436	1,06	1,06
Ômega-6 (g)	924	-0,159	10,80	7,50
Cebola (g)	145	-0,301	35,90	18,40
Proteína (g)	102	0,021	79,40	13,90

PUFA (g)	4002	-0,337	13,88	3,76
Riboflavina (mg)	22	-0,068	1,70	0,79
Açafrão (g)	33	-0,140	0,37	1,78
Gordura saturada (g)	205	0,373	28,6	8,00
Selênio (µg)	372	-0,191	67,00	25,10
Tiamina (mg)	65	-0,098	1,70	0,66
Gordura trans (g)	125	0,229	3,15	3,75
Cúrcuma (mg)	814	-0,785	533,90	754,30
Vitamina A (RE)	663	-0,401	983,90	518,60
Vitamina C (mg)	733	-0,424	118,20	43,46
Vitamina D (µg)	996	-0,446	6,26	2,21
Vitamina E (mg)	1495	-0,419	8,73	1,49
Zinco (mg)	1036	-0,313	9,84	2,19
Chá verde/preto (g)	735	-0,536	1,69	1,53
Flavanóis (mg)	521	-0,415	95,80	85,90
Flavonóis (mg)	887	-0,467	17,70	6,79
Flavonones (mg)	65	-0,250	11,70	3,82
Antocianidinas (mg)	69	-0,131	18,05	21,14
Isoflavonas (mg)	484	-0,593	1,20	0,20

Pimenta (g)	78	-0,131	10,00	7,07
Orégano (mg)	24	-0,102	0,33	0,99
Alecrim (mg)	9	-0,013	1,00	15,00
Alecrim (mg)	9	-0,013	1,00	15,00

Continuação. Fonte: Shivappa et al. (2014).

Sobre esse aspecto, no presente estudo, 26 desses parâmetros dietéticos foram incluídos no cálculo de IID sendo esses: energia, carboidratos, proteínas, gordura total, colesterol, gordura trans, gordura saturada, ácido graxo monoinsaturado (MUFA), ácido graxo poli-insaturado (PUFA), n-3 e n-6 PUFAs, fibras, vitaminas B9, B6, B3, B2, B1, A, C, D, E e β -caroteno, bem como os minerais ferro, zinco, selênio e magnésio.

Posteriormente, foi efetuado o cálculo do IID ajustado pela energia, usando o método residual (WILLETT et al., 1997), em que a variável Z-score é obtida a partir da proporção da diferença entre a ingestão média global de alimentos e fator da ingestão de cada participante para obtenção do desvio padrão global. Na sequência converte-se o Z-score para o percentil utilizando a seguinte fórmula;

$$\frac{(\text{Porcentagem ganha para cada item} * 2) - 1}{100}$$

O valor resultante de cada parâmetro dietético foi multiplicado pela pontuação inflamatória de cada item alimentar, obtendo-se a pontuação do IID[®], que foram somadas para o cálculo do escore IID[®] de cada participante. Dessa forma, a pontuação do IID[®] mais alta indica

maior ingestão de alimentos pró-inflamatórios e a pontuação mais baixa maior consumo de alimentos anti-inflamatórios, segundo Shivappa et al., (2017). Os valores de IID foram ainda distribuídos em quartis, construídos de acordo com a distribuição estabelecida por Shivappa et al., (2015).

3.7 Avaliação antropométrica

As medidas de peso corporal e estatura, respectivamente, foram obtidas com auxílio de balança digital portátil (capacidade máxima de 150 kg e precisão de 100 gramas) e antropômetro graduado em centímetros, em barra vertical fixa adequada ao posicionamento sobre a cabeça (BRASIL, 2004). O índice de massa corporal (IMC) (kg/m^2) foi utilizado para classificação do estado nutricional segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para adultos e idosos (OMS, 2000a) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Classificação do estado nutricional pelo IMC (kg/m^2) para mulheres adultas e idosas.

Estado nutricional	IMC (kg/m^2)	
	Adultas (19 a 59 anos)	Idosas (≥ 60 anos)
Baixo Peso	$< 18,5$	$\leq 22,0$
Eutrofia	$18,5 - 24,9$	$22,0 - 27,0$
Sobrepeso †	$25,0 - 29,9$	$\geq 27,0$

Obesidade	$\geq 30,0$	-
-----------	-------------	---

†Em mulheres idosas, as categorias de sobrepeso e obesidade são agrupadas em uma nova categoria de estado nutricional, denominada excesso de peso. Adaptado da OMS (2000^a)

Outras medidas aferidas incluíram a circunferência da cintura (CC) e do quadril (CQ). A CC e CQ foram aferidas nas mulheres em posição ortostática, abdômen relaxado e descoberto, utilizando fita métrica flexível e não flexível, com precisão de 0,1 cm (BRASIL, 2004). A partir dos valores obtidos, foi determinada a razão cintura e quadril (RCCQ), com o auxílio da **Equação 3** (OMS, 2000b; VALDEZ, 1991).

Equação 3:

$$RCCQ = CC \text{ (cm)} / CQ \text{ (cm)}$$

A classificação do risco metabólico e da adiposidade abdominal foi realizada de acordo com a referência para população brasileira (BEM-NOUR; LAOR, 2006; OMS, 2000b; PITANGA, LESSA, 2005). (**Tabela 4**)

Tabela 4. Classificação do risco metabólico, segundo nível de adiposidade abdominal em mulheres brasileiras maiores de 18 anos.

Risco metabólico	Ausente	Elevado	Muito Elevado
CC	< 80,0	80,0 – 88,0	$\geq 88,0$

RCCQ	<0,80	≥ 0,80	-
------	-------	--------	---

A composição corporal foi estimada pelo método de bioimpedância tetrapolar utilizando balança da marca OMROH®, segundo recomendações de Kyle et al. (2004), determinando-se os percentuais de gordura corporal, visceral e massa livre de gordura, com auxílio do programa computacional específico (Comp, Corp. Sistem – Programa de avaliação corporal por bioimpedância – versão 2.5). Foram considerados ideais os valores específicos para cada componente da composição corporal, segundo sexo e idade^{46,47} (**Tabela 5**) (GALLAGHER et al., 2000; NIH/OMS, 2000; OMROH Healthcare, 2014).

Para controle de qualidade dos resultados obtidos, todas as mulheres seguiram protocolo com orientações específicas para realização do exame: (1) estar em jejum de alimentos e bebidas nas quatro horas que antecederam o exame, (2) não consumir bebidas alcólicas últimas 24 horas, (3).

Tabela 5. Estimativa da composição corporal de mulheres a partir de 20 anos.

%	Faixa Etária	Baixo	Normal	Alto	Muito Alto
GC	20 a 39 anos	< 21,0	21,0 – 32,9	33,0 – 38,9	≥ 39,0
	40 a 59 anos	< 23,0	23,0 – 33,9	34,0 – 39,9	≥ 40,0
	60 a 79 anos	< 24,0	24,0 – 35,9	36,0 – 41,9	≥ 42,0

GV	≥ 20 anos	< -	≤ 9,0	9,2 – 14,0	≥ 14,1
	20 a 39 anos	< 24,3	24,3 – 30,3	30,4 – 35,3	≥ 35,4
MLG	40 a 59 anos	< 24,1	24,1 – 30,1	30,2 – 35,1	≥ 35,2
	60 a 79 anos	< 23,9	23,9 – 29,9	30,0 – 34,9	≥ 35,0

Fonte: Gallagher et al. (2000); OMROH Healthcare (2014). GC, estimativa do percentual de gordura; GV, estimativa do percentual de gordura visceral; MLG, estimativa do percentual de massa livre de gordura.

3.8 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas no software IBM SPSS® Statistics, versão 18.0 (2011). Inicialmente, avaliou-se a simetria da distribuição dos dados pelo teste de Shapiro-Wilk, e a homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene. O teste t independente e o teste Mann-Whitney foram utilizados para comparação de duas médias de variáveis contínuas paramétricas e não paramétricas, entre os grupos, respectivamente. Os valores foram expressos em média e desvio padrão para variáveis paramétricas contínuas, mediana (Q1 – Q3) para variáveis contínuas e não paramétricas e frequência para variáveis categóricas. As associações entre os grupos e as variáveis categóricas nominais foram determinadas por aplicação dos teste qui-quadrado de independência de Pearson e Teste Exato de Fisher. Para identificar a existência de correlações entre as variáveis testadas, foi aplicado o coeficiente de correlação linear de Pearson e Spearman.

Para o IID[®] o teste ANOVA – One-Way – de uma via e o teste Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar três médias de variáveis contínuas paramétricas e não paramétricas, entre os grupos e para diferenças em características quantitativas pelos quartis do IID[®], respectivamente.

O Odds ratio (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC) correspondentes foram calculados usando modelos de regressão logística não condicional, univariada e multivariada, para avaliação do risco de CM em relação à adesão à DM, com ajustes para idade, parente de primeiro grau com CM, uso de anticoncepcional, histerectomia, consumo total de energia e estado menopausal. O grupo de “alta adesão” à DM foi utilizado como referência.

Os valores foram expressos em média e desvio padrão para variáveis contínuas paramétricas, em mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas não-paramétricas, e frequência para variáveis categóricas. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$, com intervalo de confiança de 95%.

3.9 Aspectos éticos

Este estudo faz parte de um projeto macro intitulado: “Biomarcadores moleculares em mulheres com neoplasia mamária” submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí e aprovado com o seguinte número de CAAE nº: 43447015.8.0000.5214. Todas as participantes foram devidamente

informadas sobre a pesquisa e assinaram duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B), elaborado de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). A total confidencialidade dos dados e o direito de desistir da pesquisa a qualquer momento será garantida às participantes desse estudo.

4 RESULTADOS

Os resultados desta tese estão apresentados no formato de dois artigos científicos que contemplam os objetivos específicos previamente definidos.

Artigo 1: Índice inflamatório da dieta e sua relação com indicadores de agressividade tumoral em mulheres com câncer de mama.

Periódico de envio: Current Nutrition & Food Science

ISSN: 15734013

Qualis Capes em ciências dos Alimentos: B1

Artigo 2: Different levels of adherence to the Mediterranean Diet do not modify the risk of breast cancer in Western women.

Periódico de envio: Revista chilena de nutrición, **Status:** Aceito

ISSN: 0717-7518 (Online)

Qualis Capes em ciências dos Alimentos: B1

4.1 ARTIGO 1

Dietary Inflammatory Index and its Relationship With Indicators of Tumor Aggressiveness in Women with Breast Cancer: a case-control study

ABSTRACT

Background: Breast cancer (BC) is a chronic non-communicable disease with complex etiopathogenesis involving endocrine, metabolic, molecular, and environmental factors. In this context, studies have shown the influence of eating habits on the manifestation of carcinogenesis, especially the possible contribution of the dietary inflammatory potential.

Objective: To investigate the relationship between the dietary inflammatory index and indicators of tumor aggressiveness in women with BC.

Methods: The case-control study involved 181 women divided into two groups: case group (n = 90) and control group (n = 91). Food consumption was assessed using the food frequency questionnaire (FFQ) and the dietary inflammatory index (DII®) was calculated using

the methodology by Shivappa (2014). The classification of molecular subtypes to determine tumor aggressiveness was conducted according to the criteria by the St. Gallen International Expert Consensus (2011). Statistical analysis was performed considering values statistically significant at the $p < 0.05$ level.

Results: Women with BC and the control group consumed a diet with pro-inflammatory potential, with a mean DII® of 1.87 ± 1.27 and 2.18 ± 1.16 , respectively, although no association was found between DII and the parameters of tumor aggressiveness in women with cancer.

Conclusion: The diet consumed by women with BC has pro-inflammatory potential, although not being associated with tumor aggressiveness.

Keywords: Dietary Inflammatory Potential; Breast Cancer; Tumor Aggressiveness Food; Carcinogenesis

1. INTRODUCTION

The breast cancer is a chronic disease with complex pathogenesis. This type of cancer is the most common among women worldwide and ranks second as the cause of cancer death in women. The expected incidence of breast cancer in the world for 2035 is 2.6 million cases, which may cause 846,000 deaths. It is estimated that changes in eating habits can prevent the emergence of 30 to 50% of cases [1,2].

According to Touvier et al. (2013) [3], the chronic inflammation identified in different types of cancer shows that, unlike the acute response, it represents a persistent state of low-grade inflammation in which tissue destruction and repair occur simultaneously over a long period of time. This can favor the development and/or worsening of chronic diseases such as obesity, diabetes and cancer.

Evidence shows the role played by inflammatory cytokines and other factors that regulate inflammation in breast carcinogenesis [3,4]. There has been an increasing number of studies showing the association between foods, nutrients, specific dietary patterns, and biomarkers of low-grade systemic inflammation [5,6,7], especially when the diet is based on vegetables, fiber, and low-simple carbohydrate foods. Some dietary lipids also act as pro-inflammatory and anti-inflammatory or

contribute to the resolution of inflammation [8]. In addition, foods typical of the Western dietary pattern with a high content of fats, proteins, simple carbohydrates, and sweets have been associated with an increase in systemic inflammation [9].

The diet represents a complex set of interactions, a characteristic that has led to studies on the effects of dietary patterns, inflammation, and the development of cancer. These studies are still considered challenging [10]. In this context, the dietary inflammatory index (DII®) was developed to determine the dietary inflammatory potential in different populations [11,12,13]. This index has been associated with the development of several cancer types [14,15,16,17,18,19,20], although presenting conflicting results in relation to BC [21,22,23,24].

Thus, a better understanding of the relationship between DII®, tumor aggressiveness, and body composition in women with BC can contribute to the implementation of dietary interventions in the prevention and reduction of carcinogenic risk, providing better prognosis and increased disease-free survival. Therefore, we aimed to associate the dietary inflammatory index with indicators of tumor aggressiveness in women with BC.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Study Population

This is a case-control study involving 181 women, aged between 27 and 76 years, who were part of the spontaneous demand of public and private hospitals in the municipality of Teresina, Piauí State, northeastern Brazil, from 2017 to 2019. For the purposes of the study, the case group consisted of 90 women newly diagnosed with the disease (5 to 15 days after diagnosis), with no history of previous cancer treatment, and with histopathological report proving the breast cancer. The control group consisted of women without BC (WBC) (n=91) included after physical examination and/or normal mammograms. Women who were pregnant, lactating, using vitamin/mineral supplementation, who had started cancer treatment, and/or with benign breast lumps were considered ineligible.

The study design, methodology, data collection, and analysis were carried out in compliance with ethical principles for research with human subjects according to Resolution No. 466/12 of the National Health Council and the Declaration of Helsinki III. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Piauí. All participants were informed about the study and signed the Free, Prior and Informed Consent.

2.2 Cancer Risk Factors and Tumor Staging

Data related to risk factors for BC were collected from a structured interview addressing sociodemographic and reproductive aspects and family history of BC.

Breast carcinoma was characterized according to the classic TNM (tumor-lymph node-metastasis) staging system [25]. The results of hormone receptor status (estrogen [ER] and progesterone [PR]) and human epidermal growth factor receptor type 2 (HER-2), evaluated by immunohistochemistry, were collected from reports contained in the examinations of the patients and analyzed together with Ki-67 protein for staging classification and clinical prognosis. The classification of molecular subtypes was conducted according to the criteria proposed by the St. Gallen International Expert Consensus (2011) [26].

2.3 Usual Dietary Intake

Food consumption was assessed using the semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ) Longitudinal Study of Adult Health-Brazil (ELSA-Brazil), indicated for risk analysis of non-communicable chronic diseases and validated by Molina et al. (2013) [27]. The FFQ was applied at the beginning of the study, referring to the period of one year before the diagnosis of BC and/or inclusion of women without the disease in the control group (WBC).

The amount of energy, macronutrients, fiber, and micronutrients was analyzed by the DietSys® software version 4.01. The data sheet with the list of foods and nutritional composition included in the software was prepared from Brazilian food composition tables [28] and the American table USDA National Nutrient Database for Standard Reference [29]. To adjust food intake values, energy estimates from the

Institute of Medicine (IOM) [30] were used. The caloric contribution of the macronutrients was calculated and values were compared according to the Acceptable Macronutrient Distribution Range (AMDR) [30].

2.4 Dietary Inflammatory Index

The DII® was calculated according to Shivappa et al. (2014) [31]. To develop this method, the researchers selected 1,943 papers published until 2010 which addressed the effects of dietary factors on six inflammatory markers (interleukin [IL] -1 β , IL-4, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor α [TNF α], and C-reactive protein [CRP]). These inflammatory markers were scored to derive the scores of specific inflammatory effect of 45 dietary parameters comprising macronutrients, micronutrients, and bioactive components [32]. In the present study, 26 of these dietary parameters were included in the calculation of the DII®, as follows: energy, carbohydrates, proteins, total fat, cholesterol, trans fat, saturated fat, monounsaturated fatty acid (MUFA), polyunsaturated fatty acid (PUFA), n-3 and n-6 PUFAs, fiber, vitamins B9, B6, B3, B2, B1, A, C, D, E, and β -carotene, as well as the minerals iron, zinc, selenium, and magnesium.

Subsequently, the DII® adjusted for energy intake was calculated using the residual method [33], in which the Z-score variable is obtained from the proportion of the difference between the global average food intake and the intake factor of each participant to obtain the overall standard deviation. Then, the Z-score is converted into the percentile using the following formula;

$$\frac{(\text{percentage obtained for each item} * 2) - 1}{100}$$

The resulting value of each dietary parameter was multiplied by the inflammatory score of each food item, obtaining the DII® scores, which were summed together to calculate the score of the DII® of each participant. Thus, a higher score of DII® indicates a higher intake of pro-inflammatory foods and a lower intake of anti-inflammatory foods [34]. The values of the DII® were also distributed in quartiles constructed according to the distribution established by Shivappa et al. (2015) [35].

2.5 Anthropometry

For anthropometric assessment, weight, height, waist circumference (WC) and hip circumference (HC) were measured according to the Brazilian Ministry of Health [36]. The body mass index (BMI) (kg/m²) was used to classify the nutritional status for adults and the elderly, according to the WHO [37]. From the WC and HC values, the waist-hip ratio [38,39] (WHR) was determined. Metabolic risk and abdominal adiposity were classified according to the reference for the Brazilian population [38,39,40].

Body composition was estimated using the tetrapolar bioimpedance method, as recommended by Kyle et al. (2004) [42], and the percentages of body fat, visceral fat, and fat-free mass were determined using a specific computer software (Comp, Corp. System –

software for body composition assessment by bioimpedance – version 2.5). Specific values for each component of body composition were considered ideal according to sex and age [43,44,45].

2.6 Statistics

Statistical analyzes were performed using the IBM SPSS® Statistics software, version 18.0 (2011). Initially, the symmetry of the data distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test, while the homogeneity of variances was evaluated using the Levene test. The independent t test and the Mann-Whitney test were used to compare two means of parametric and non-parametric continuous variables between groups, respectively. Associations between groups and nominal categorical variables were analyzed by applying the Pearson's chi-square test of independence.

The one-way ANOVA test and the Kruskal-Wallis test were used to compare three means of parametric and non-parametric continuous variables between the groups, being also used to compare the differences between the quantitative characteristics and quartiles of the DII®, respectively. Values were expressed as mean and standard deviation for parametric continuous variables, as median and interquartile range for non-parametric continuous variables, and as frequency for categorical variables. Statistical significance was established at $p < 0.05$, with a confidence interval of 95%.

3. RESULTS

The study involved 181 women aged between 27 and 74 years, divided into two groups: with BC (n=90) and without BC (n=91). The individual characterization of women according to risk factors for breast cancer is shown in Table 1. The study reveals that 65.6% (n=59) of women with BC were aged over 45 years, with this variable being associated with the disease (p=0.006). The per capita monthly income was equal to or less than 576.77 dollars for 56.4% of women (n=102). There was no association between BC and age at menarche, number of children, physical activity, and ethnicity.

Table 1: Characterization of women according to risk factors for BC.

Risk factors	WBC (n=91)	BC (n= 90)	<i>p-value</i> ¹
<i>Categorical variables</i>	<i>n (%)</i>		
Age (years)			
≤ 45	50 (54.9)	31 (34.4)	0.006
> 45	41 (45.9)	59 (65.6)	
Age at menarche (years)			
≤ 12	28 (30.8)	39 (43.3)	0.080
> 12	63 (69.2)	51 (56.7)	
Number of children			
No children	30 (33.0)	17 (18.9)	0.090
1 to 2	39 (42.9)	49 (54.4)	
More than 2	22 (24.2)	24 (26.7)	

Menopausal status			
<i>Pre-menopause</i>	53 (58.2)	44 (48.9)	0.207
<i>Post-menopause</i>	38 (41.8)	46 (51.1)	
Ethnicity			
<i>Caucasian</i>	26 (28.6)	24 (26.7)	0.868
<i>Mixed (African and/or Amerindian)</i>	65 (71.4)	66 (73.3)	
Monthly income (per capita)			
≤ US\$ 576.77	59 (64.8)	43 (47.8)	0.025
> US\$ 576.77	32 (35.2)	47 (52.2)	
Physical activity			
<i>Yes</i>	47 (51.6)	34 (37.8)	0.061
<i>No</i>	44 (48.4)	56 (62.2)	

Source: Research data. Abbreviations: BC: breast cancer; WBC: no breast cancer.
¹p-value: cases vs controls. Chi-square test.

Table 2 shows that women with BC predominantly did not present impairment of the lymph nodes and distant metastasis, which are characteristics compatible with TNM stages from 0 to IIB, in pre- and post-menopause, with no difference between groups. The main type of breast carcinoma was the invasive ductal (86.4% [n=38]), with moderately differentiated histological grade (53.5% [n=23]), estrogen receptor-positive (74.4% [n=32]) and/or progesterone receptor-positive (67.4% [n=29]) in post-menopause. These characteristics are compatible with the luminal B subtype, which is more frequent among women with BC.

Table 2: Tumor characteristics related to anatomical staging and clinical prognosis in women with BC, according to menopausal status.

PARAMETER		Pre-menopause (38)	Post-menopause (43)	p*
		n (%)		
Metastasis	Yes	1 (2.6)	3 (7.0)	0.356 ^d
	No	37 (97.4)	40 (93.0)	
lymph node	Yes	9 (23.7)	7 (16.3)	0.404 ^c
	No	29 (76.3)	36 (83.7)	
Histopathological classification	Ductal in situ	2 (5.3)	4 (9.1)	0.440 ^d
	Invasive ductal	36 (94.7)	38 (86.4)	
	Invasive lobular	0 (0.0)	2 (4.5)	
Grade	Poorly differentiated	7 (16.3)	7 (16.3)	0.802 ^c
	Moderately differentiated	22 (57.9)	23 (53.5)	
	Well-differentiated	9 (23.7)	13 (30.2)	
Stage	0 + I	14 (36.8)	18 (40.9)	0.501 ^c
	IIA + IIB	15 (39.5)	20 (45.5)	
	IIIA + IIIB + IIIC + IV	9 (23.7)	6 (13.6)	
ER	Positive	25 (65.8)	32 (74.4)	0.396 ^c
	Negative	13 (34.2)	11 (25.6)	
PR	Positive	27 (71.1)	29 (67.4)	0.726 ^c
	Negative	11 (28.9)	14 (32.6)	
HER2	Positive	11 (28.9)	10 (23.3)	0.560 ^c
	Negative	27 (71.1)	33 (76.7)	
Submolecular classification	Hybrid Luminal	5 (13.2)	3(6.8)	0.693 ^d
	Luminal A	5 (13.2)	10 (22.7)	

	Luminal B	16 (42.1)	20 (45.5)
	overexpressed HER2	6 (15.8)	5 (11.4)
	Triple Negative	6 (15.8)	6 (13.6)

cChi-square test of independence. dFisher's Exact Test. Abbreviations: BC: breast cancer; WBC: without breast cancer; HER2: human epidermal growth factor receptor 2, ER; estrogen receptor, PR; progesterone receptor

As shown in Table 3, habitual food consumption showed that the average intake of energy and nutrients was higher in women with BC and in post-menopausal women, with a significant difference for energy ($p=0.020$), protein ($p=0.001$), and cholesterol ($p=0.016$) when compared to women in the group WBC. The intake of saturated fatty acids (SFA) exceeded the recommended among women with and without the disease ($p>0.05$). When distributed according to menopausal status, post-menopausal women with BC consumed less SFA ($p=0.031$).

Fiber intake was below the recommendation in both groups. The intake of trans fatty acid, omega-9, omega-6, and omega-3 was similar between participants with and without the disease. However, among women with BC, consumption was significantly lower in post-menopausal women ($p=0.022$).

Regarding the inflammatory potential of the analyzed diets, the DII® showed average values that indicate a diet with pro-inflammatory potential in women with and without BC and in pre- and post-menopausal women with cancer.

Table 3: Dietary parameters and DII® of women with and without breast cancer.

Parameter	WBC (n= 91) Mean \pm SD	BC (n =90) Mean \pm SD	BC		p*	p**
			Pre-menopause (n=44) Mean \pm SD	Post-menopause (n=46) Mean \pm SD		
Calories (Kcal)	2430.0 \pm 848.9	2884.2 \pm 1282.9	2800.3 \pm 1484.0	2964.4 \pm 1066.3	0.020 ^a	0.547 ^a
Carbohydrates (g)	367.9 \pm 162.8	401.6 \pm 190.5	376.5 \pm 215.1	434.6 \pm 149.5	0.218 ^a	0.139 ^a
Proteins (g)	93.2 \pm 47.4	122.4 \pm 61.2	114.4 \pm 61.2	131.6 \pm 57.8	0.001 ^a	0.175 ^a
Lipids (g)	78.9 \pm 44.9	87.8 \pm 56.6	97.7 \pm 59.7	82.4 \pm 51.2	0.260 ^a	0.193 ^a
Saturated fatty acids (g)	10.7 \pm 5.1	10.3 \pm 5.8	11.9 \pm 5.8	9.4 \pm 5.5	0.676 ^a	0.031 ^a
Cholesterol (g)	374.1 \pm 171.2	452.5 \pm 225.1	456.5 \pm 217.5	448.8 \pm 237.0	0.016 ^b	0.872 ^a
trans fatty acids (g)	2.43 (0.81 – 5.48)	1.75 (0.51 – 5.91)	1.67 (0.54 - 3.63)		0.670 ^b	0.083 ^b
Omega-9 (g)	14.94 (7.50 - 20.41)	14.2 (7.22 – 20.07)	16.8 \pm 9.8	13.8 \pm 8.5	1.000 ^b	0.121 ^a
Omega-6 (g)	9.92 (4.24 – 16.88)	9.24 (4.53 – 16.11)	13.9 \pm 9.5	9.8 \pm 6.8	0.597 ^b	0.022 ^a
Omega-3 (g)	1.56 (0.69 – 2.69)	1.21 (0.62 – 2.07)	2.0 \pm 1.3	1.58 \pm 1.11	0.061 ^b	0.081 ^a

Fibers (g/day)	20.3 ± 8.6	22.7 ± 10.3	24.2 ± 11.5	21.33 ± 8.79	0.090 ^a	0.194 ^a
DII	2.2 ± 1.2	1.9 ± 1.3	1.9 ± 1.3	1.87 ± 1.18	0.097 ^a	0.791 ^a

Student t test^a. Mann-Whitney U test^b. *p-value BC vs. WBC, ** p-value of pre-menopausal women with BC vs. post-menopausal women with BC. Abbreviations: BC: breast cancer; WBC % Ckcal: percentage of caloric contribution; Kcal/d: kilocalories per day; DII = dietary inflammatory index.

Table 4 shows that there was no association between the hormone receptor status of women with BC and the DII® quartiles. However, women with negative hormone status are predominantly in the most pro-inflammatory quartile.

Table 4: Association of hormone receptor status and DII® quartiles in women with BC.

PARAMETER		Q1 (21)	Q2 (19)	Q3 (21)	Q4 (20)	p*
		n (%)				
ER	Positive	17 (29.8)	15 (26.3)	13 (22.8)	12 (21.1)	0.314 c
	Negative	4 (16.7)	4 (16.7)	8 (33.3)	8 (33.3)	
PR	Positive	15 (26.8)	17 (30.4)	13 (23.2)	11 (19,6)	0.106 c
	Negative	6 (24.0)	2 (8.0)	8 (32.0)	9 (36.0)	

cChi-square independence test. dFisher's Exact Test. Interquartile ranges were established according to Shivappa et al. (2015): Q1 = -1.35/1.07; Q2 = 1.08/1.97; Q3 = 1.98/2.79; Q4 = 2.80/4.27.

Through the interface between inflammation and changes in body composition, we also investigated the relationship between these variables. As described in Table 5, women in both groups showed high metabolic risk, with significantly higher values of WC, WHR, and % of visceral fat in women with BC when compared to the control group (p=0.017, p=0.012, and p=0.015, respectively).

Table 5: Description of anthropometric parameters of women with and without BC

Parameter	WBC (88)	BC (82)	p*
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
BMI	26.7 \pm 4.3	27.8 \pm 4.5	0.101
WC	85.0 \pm 11.4	89.3 \pm 11.7	0.017
HC	102.1 \pm 7.2	103.0 \pm 8.9	0.463
WHR	0.8 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	0.012
%BF	40.5 \pm 6.7	42.2 \pm 6.7	0.091
%VF	7.6 \pm 2.7	8.6 \pm 2.6	0.015
%MM	24.3 \pm 2.8	23.6 \pm 2.4	0.062

*Independent t-test. Abbreviations: WBC: without breast cancer; BC: with breast cancer; BMI: body mass index; WC: waist circumference; HC: hip circumference; WHR: waist/hip ratio; %BF: body fat; %VF: visceral fat; %MM: muscle mass

Table 6 shows the analysis of the association between DII®, parameters of tumor aggressiveness, and body adiposity. For this analysis, the molecular subtypes were grouped into luminal and non-luminal.

Table 6: Association between DII® in women with BC and the parameters of tumor aggressiveness and body adiposity.

PARAMETER	Dietary Inflammatory Index (DII®)	
Tumor Aggressiveness	r/ χ^2	p
Tumor size	-0.190a	0.091
Ki67	-0.058a	0.610
Lymph node	2.767b	0.175b

Metastasis	0.047b	0.829b
Histological classification	0.065b	0.799b
Molecular subtype	0.030b	0.988b
Body Adiposity	R	P
WC	-0.075a	0.508
HC	0.056a	0.619
WHR	-0.151a	0.180
%BF	0.022a	0.845
%VF	-0.022a	0.846
%MM	-0.073a	0.521

aPearson's Correlation. b X^2 - Pearson's chi-square test. c Spearman correlation. Abbreviations: DII®: dietary inflammatory index; Ki67: nuclear indicator of cell proliferation; WC: waist circumference; HC: hip circumference; WHR: waist/hip ratio; %BF: body fat; % VF: visceral fat; %MM: muscle mass. *p value < 0.05

On this analysis, the study showed no association between the inflammatory potential of the diet, factors of aggressiveness of breast carcinomas and cardiometabolic risk in women with breast cancer (p > 0.05).

4. DISCUSSION

In the present study, we compared and evaluated the DII® in women with and without BC, demonstrating pro-inflammatory diets in both groups, without statistical difference. In addition, the inflammatory potential of the diet was not influenced by the menopausal status, corroborating results found by other authors [22,46,47,48]. Evidence shows that the quality of the diet is inversely

associated with its inflammatory potential and high scores of DII[®] may contribute to an increased risk of BC, as they are associated with high levels of CRP and pro-inflammatory cytokines [33,49,50,51,52].

On the other hand, it is important to highlight that women with BC had a significantly higher consumption of energy, protein, and cholesterol compared to women in the control group. In addition, among women with BC, the consumption of SFA and omega-6 was significantly higher in pre-menopausal women. The dietary composition verified in the consumption of women with BC may have resulted from the intake of protein from red meat, which was the type most reported in the food frequency questionnaire [53].

Studies show the role played by dietary fat in the pathophysiology of BC, as well as the association between the excessive intake of SFA and polyunsaturated omega-6 and the high risk of this type of cancer [54], as these fatty acid subtypes are related to the increase of inflammatory markers [55,56]. Omega-6 fatty acids are present in eggs, maize, and most vegetable oils, as well as in processed foods and fast food [57,58]. We note that the dietary pattern of the women analyzed is the Western dietary pattern, which is characterized by a high amount of omega-6 and low omega-3.

In animals, a pre-clinical study demonstrated that high fat and calorie intake resulted in inflammation in the mammary adipose tissue, which was associated with increased macrophage infiltration and high concentrations of pro-inflammatory cytokines, monocyte

chemoattractant protein-1 (MCP-1), and leptin, indicating the important role played by obesity in breast carcinogenesis [55,59].

Our findings show low consumption of omega-3 in both groups with no significant difference and a negative correlation between DII® and the consumption of this lipid subtype in the diet of women with BC. Some experimental studies show antitumor properties in diets rich in omega-3, which is an anti-inflammatory lipid inversely associated with BC. The ratio of omega-6 to omega-3 consumption in the usual diet greater than 1:1 is associated with increased inflammation and increased risk of chronic diseases [60,61].

Regarding tumor aggressiveness, the presence or absence of menopause showed no association with tumor characteristics. The characterization of the invasive ductal carcinoma luminal B includes the hormone receptor-positive (ER+ and/or RP+) and HER-2 negative statuses, TMN stages from 0 to IIB, and moderately differentiated grade. These tumors have a high proliferative index and an unfavorable prognosis [62]. Hormone receptor status was also not associated with the highest quartile of the DII®.

Studies demonstrate a positive association between molecular subtypes (RE+ / RP+) and RE- / RP- and (RE-, RP-, HER2+) and the highest values of DII® [22,63,64]. Contrary to other studies, regarding the association of DII® and tumor aggressiveness, the absence of this association can be attributed to the different ethnicities, heterogeneity and complexity of breast carcinomas, and exposure to other risk factors

for BC in the women investigated, besides difficulties that are inherent in collecting data on habitual food consumption.

Regarding the assessment of body composition, our study showed that women with BC have significantly greater accumulation of adipose tissue compared to women without the disease, although without observing association with the DII[®] of women with cancer. The adipose tissue is considered an endocrine organ and produces low-grade inflammation when in excess, increasing the circulation of adipocytokines including CRP, IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF α), leptin, and resistin [65]. The latter, along with these immunological mediators, are associated with insulin resistance and intracellular transcription factors involved in each step of carcinogenesis, including apoptosis, migration, cell proliferation, inflammation, angiogenesis, and metastasis [66].

Regarding risk factors, as expected and in accordance with scientific knowledge [67,68,69,70], women with BC were more exposed to risk factors for the development of the disease. They had fewer pregnancies, breastfed their children less frequently, used contraceptives for longer, and had a higher prevalence of first-degree relatives with BC (data not shown).

Significant differences were found between age and family income in women with and without the disease. Women with BC were over 45 years old and had an income greater than US\$ 576.77. Mixed ethnicity was identified in women with and without the disease (in 2019

it represented 56.2% of the Brazilian population) with Amerindian, African, and/or Caucasian descent. This ethnic distribution reflects the miscegenation and genomic particularity of the Brazilian population, which has its descent from the union of indigenous peoples, Africans, and Portuguese colonizers [71] (IBGE, 2019).

As study limitations, we highlight the small sample size and the measurement errors inherent to the food consumption assessment instrument used, the FFQ. Regarding the last aspect, the diagnosis of the disease may have influenced the report of usual diet in women with breast cancer, who may have emphasized recent consumption in the perspective of a better prognosis and cure of the disease.

5. CONCLUSION

The diet consumed by women with and without breast cancer has pro-inflammatory characteristics and we observed no association with tumor aggressiveness and high body adiposity. Taking into consideration the inflammatory potential of the diet in both investigated groups and the identified risk factors for breast cancer, we suggest further longitudinal studies with a representative sample of this population group and a greater variety of DII scores.

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

All the participants signed an Informed Consent.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

The authors confirm that the data supporting the findings of the research are available within the article.

FUNDING

The present study was carried out with its own funding.

CONFLICT OF INTEREST

The author declares no conflict of interest, financial or otherwise.

REFERENCES

- [1] Romanos-Nanclares A, Gea A, Martínez-González MÁ, Zazpe I, Gardeazabal I, Fernandez-Lazaro CI, Toledo E. Carbohydrate quality index and breast cancer risk in a Mediterranean cohort: The SUN project. *Clin Nutr.* 2021 Jan;40(1):137-145. doi: 10.1016/j.clnu.2020.04.037.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram IM, Ahmedin Jemal DMV, Bray F. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *71(3):209-249.*
- [3] Touvier M, Fezeu L, Ahluwalia N, Julia C, Charnaux N, Sutton A, Mejean C, Latino-Martel P, Hercberg S, Galan P, et al. Association between prediagnostic biomarkers of inflammation and endothelial

function and cancer risk: a nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(1):3–13. doi:10.1093/aje/kws359.

[4] Gallicchio L, McSorley MA, Newschaffer CJ, Thuita LW, Huang H-Y, Hoffman SC, Helzlsouer KJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase polymorphisms, and the risk of developing breast carcinoma among women with benign breast disease. *Cancer* (2006);106 (7):1443-1452.

[5] Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev.* 2013;71(8):511–27. doi:10.1111/nure.12035

[6] Craddock JC, Neale EP, Peoples GE, Probst YC. Vegetarian-based dietary patterns and their relation with inflammatory and immune biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2019; 10(3):433–51. doi:10.1093/advances/nmy103

[7] Poggio R, Elorriaga N, Gutierrez L, Irazola V, Rubinstein A, Danaei G. Associations between dietary patterns and serum lipids, apo and C-reactive protein in an adult population: evidence from a multi-city cohort in South America. *Br J Nutr* 2017;117:548e55. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114517000514>.

[8] Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, Teeling JL, Blaak EE, Fenech M, Vauzour D, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence

and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114(7):999–1012. doi:10.1017/S0007114515002093

[9] Ahluwalia N, Andreeva VA, Kesse-Guyot E, et al. (2013) Dietary patterns, inflammation and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2013;(39):99–110.

[10] Hebert JR, Miller DR. Methodologic considerations for investigating the diet-cancer link. *Am J Clin Nutr.* 1988; 47(6):1068–1077.

[11] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, Tabung F, Hebert JR. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public health nutrition.* 2014; 17(8):1825–1833. [PubMed: 24107546]

[12] Wirth MD, Burch J, Shivappa N, Violanti JM, Burchfiel CM, Fekedulegn D, Andrew ME, et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine.* 2014; 56(9):986–989.

[13] Shivappa N, Hebert JR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Langlois M, Debruyne E, Marcos A, Huybrechts I. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *Br J Nutr.* 2015; 113(4):665–671. [14] [14] Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, La Vecchia C,

- Hebert JR. Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. *Br J Nutr.* 2014:1–6.
- [15] Shivappa N, Bosetti C, Zucchetto A, Serraino D, La Vecchia C, Hebert JR. Dietary inflammatory index and risk of pancreatic cancer in an Italian case-control study. *Br J Nutr.* 2014:1–7.
- [16] Shivappa N, Hebert JR, Polesel J, Zucchetto A, Crispo A, Montella M, Franceschi S, Rossi M, La Vecchia C, Serraino D. Inflammatory potential of diet and risk for hepatocellular cancer in a case-control study from Italy. *Br J Nutr.* 2015:1–8.
- [17] Shivappa N, Hebert JR, Rosato V, Rossi M, Montella M, Serraino D, La Vecchia C. Dietary inflammatory index and ovarian cancer risk in a large Italian case-control study. *Cancer causes & control: CCC.* 2016
- [18] Shivappa N, Hébert JR, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, La Vecchia C, Rossi M. Dietary inflammatory index and endometrial cancer risk in an Italian case–control study. *British Journal of Nutrition FirstView.* 2015:1–9.
- [19] Shivappa N, Zucchetto A, Montella M, Serraino D, Steck SE, La Vecchia C, Hebert JR. Inflammatory potential of diet and risk of colorectal cancer: a case-control study from Italy. *Br J Nutr.* 2015; 114(1):152–158.
- [20] Shivappa N, Zucchetto A, Serraino D, Rossi M, La Vecchia C, Hebert JR. Dietary inflammatory index and risk of esophageal

squamous cell cancer in a case-control study from Italy. *Cancer causes & control: CCC*. 2015; 26(10):1439–1447.

[21] Tabung FK, Steck SE, Liese AD, Zhang JJ, Ma YS, Caan B, Chlebowski RT, Freudenheim JL, Hou LF, Mossavar-Rahmani Y, Shivappa N, Vitolins MZ, Wactawski-Wende J, Ockene JK, Hebert JR. Association between dietary inflammatory potential and breast cancer incidence and death: results from the Women's Health Initiative. *British journal of cancer*. 2016; 114(11):1277–1285. [PubMed: 27100730]

[22] Ge I, Rudolph A, Shivappa N, Flesch-Janys D, Hebert JR, Chang-Claude J. Dietary inflammation potential and postmenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Breast*. 2015; 24(4):491–496. [PubMed: 25987487]

[23] Jang, H., Chung, M. S., Kang, S. S., & Park, Y. Association between the dietary inflammatory index and risk for cancer recurrence and mortality among patients with breast cancer. *Nutrients*, 2018;10(8), 1095.

[24] Lee, S., Quiambao, A. L., Lee, J., Ro, J., Lee, E. S., Jung, S. Y., ... & Kim, J. (2019). Dietary inflammatory index and risk of breast cancer based on hormone receptor status: a case-control study in Korea. *Nutrients* 2019;11(8), 1949.

[25] Giuliano, AE., Edge, SB., & Hortobagyi, GN. of the AJCC cancer staging manual: breast cancer. *Annals of surgical oncology*, 2018;25(7), 1783-1785.

- [26] Goldhirsch, A., Wood, W. C., Coates, A. S., Gelber, R. D., Thürlimann, B., & Senn, H. J. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology*, 2011;22(8), 1736-1747.
- [27] Molina, MDCB, Benseñor, IM, Cardoso, LDO, Velasquez-Melendez, G., Drehmer, M., Pereira, TSS, Sichieri, R. et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2013;29, 379-389.
- [28] IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos Familiares. Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP. Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: UNICAMP/NEPA, 2011. 161 p. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php?ativo=tabela>>. Acesso em: 20 out. 2020.
- [29] Gebhardt, S., Lemar, L., Haytowitz, D., Pehrsson, P., Nickle, M., Showell, et al. (2008). USDA national nutrient database for standard reference, release 21. United States Department of Agriculture Agricultural Research Service.

- [30] DRI. (2005). Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids.
- [31] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17:1689–1696. doi:10.1017/S1368980013002115.
- [32] Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hebert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17:1689-96.
- [33] Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1220S–1228S. DOI:10.1093/ajcn/65.4.1220S.
- [34] Shivappa, N.; Hébert, J.R.; Rosato, V.; Montella, M.; Serraino, D.; La Vecchia, C. Association between the dietary inflammatory index and breast cancer in a large Italian case–control study. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017, 61, 1600500.
- [35] Shivappa, N., Sandin, S., Löf, M., Hébert, J. R., Adami, H. O., & Weiderpass, E. Prospective study of dietary inflammatory index and risk of breast cancer in Swedish women. *British journal of cancer*, 2015;113(7), 1099-1103.
- [36] BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância alimentar e nutricional – SISVAN: Orientações básicas para coleta, processamento, análise de

dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. [in portuguese]

[37] World Health Organization. (2000)a. Obesity: preventing and managing the global epidemic.

[38] World Health Organization. Waist Circumference and Wiaist-Hip Ration: Reporto f a WHO Expert Consulation. Geneva, 2000b.

[39] VALDEZ, R. A simple model-based index of abdominal adiposity. Jounal of Clinical Epidemiology, 1999;44,(9).

[40] Pitanga, FJG, & Lessa, I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador-Bahia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2005;85, 26-31.

[41] Ben-Noun, L. L., & Laor, A. (2006). Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. Experimental & Clinical Cardiology, 11(1), 14.

[42] Kyle, UG, Bosaeus, I, De Lorenzo, AD, Deurenberg, P, Elia, M, Gómez, JM, et al. (2004). Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. Clinical nutrition, 23(6), 1430-1453.

[43] Gallagher, D., Heymsfield, S. B., Heo, M., Jebb, S. A., Murgatroyd, P. R., & Sakamoto, Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. The American journal of clinical nutrition, 2000;72(3), 694-701.

- [44] NIH, National Institute of Health Sciences Research. Triangle Park, USA. Disponível em:
<https://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.htm>. Acesso em: 8 jan. 2021.
- [45] Omron Healthcare. Manual de Instruções: Balança de Controle Corporal (Balança de Bioimpedância) – Modelo HBF-514C. São Paulo, 2014. 48p.
- [46] Zucchetto A, Serraino D, Shivappa N, Hebert JR, Stocco C, Puppo A, et al. Dietary inflammatory index before diagnosis and survival in an Italian cohort of women with breast cancer. *Br J Nutr* 2017;1e7. <https://doi.org/10.1017/S0007114517001258>.
- [47] Gardeazabal, I., Ruiz-Canela, M., Sánchez-Bayona, R., Romanos-Nanclares, A., Aramendía-Beitia, J. M., Shivappa, N, et al. Dietary inflammatory index and incidence of breast cancer in the SUN project. *Clinical Nutrition*, 2019;38(5), 2259-2268.
- [48] Shivappa N, Steck SE, Hussey JR, Ma Y, Hebert JR. Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in national health and nutrition examination survey III study. *Eur J Nutr* 2017; 56(2): 683-692.
- [49] Jalali S, Shivappa N, Hébert JR, Heidari Z, Hekmatdoost A, Rashidkhani B. Dietary Inflammatory Index and Odds of Breast Cancer in a Case-Control Study from Iran. *Nutr Cancer* 2018; 70(7): 1034-1042.

- [50] C, Shivappa N, Hébert JR, Tumas N, Díaz MPD. The Inflammatory Potential of Diet is Associated with Breast Cancer Risk in Urban Argentina: A Multilevel Analysis. *Nutr Cancer* 2020; 8: 1-10.
- [51] Obón-Santacana M, Romaguera D, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A, Molina-Montes E, Shivappa, N, et al. Dietary Inflammatory Index, Dietary Non-Enzymatic Antioxidant Capacity, and Colorectal and Breast Cancer Risk (MCC-Spain Study) *Nutrients* 2019; 11(6): 1406.
- [52] Hajji-Louati, M., Cordina-Duverger, E., Laouali, N., Mancini, F. R., & Guénel, P. (2021). A case–control study in France showing that a pro-inflammatory diet is associated with a higher risk of breast cancer. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10.
- [53] Rossi RE, Pericleous M, Mandair D et al (2014) The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer. *Anticancer Res* 34:6861–6875.
- [54] Fay MP, Freedman LS, Clifford CK, Midthune DN. Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Am Assoc Cancer Res* 1997;57:3979–3988.
- [55] Chajes V, Thiebaut AC, Rotival M, Gauthier E, Maillard V, Boutron-Ruault MC, et al. Association between serum transmonounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the

E3NEPIC study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(11):1312–20.

<https://doi.org/10.1093/aje/kwn069>.

[56] Wang J, John EM, Horn-Ross PL, Ingles SA. Dietary fat, cooking fat, and breast cancer risk in a multiethnic population. *Nutr Cancer*. 2008;60(4):492–504. <https://doi.org/10.1080/01635580801956485>.

[57] Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012;2012:539426.

[58] Cowen S, McLaughlin SL, Hobbs G, Coad J, Martin KH, Olfert IM, et al. High-Fat, High-Calorie Diet Enhances Mammary Carcinogenesis and Local Inflammation in MMTV-PyMT Mouse Model of Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2015 Jun 26;7(3):1125-42. doi: 10.3390/cancers7030828.

[59] Abdelmagid SA, MacKinnon JL, Janssen SM, MaDW. Role of n-3 polyunsaturated fatty acids and exercise in breast cancer prevention: identifying common targets. *Nutr Metab Insights*. 2016;9:71–84. <https://doi.org/10.4137/NMI.S39043>.

[60] Hirko KA, Chai B, Spiegelman D, Campos H, Farvid MS, Hankinson SE, et al. Erythrocyte membrane fatty acids and breast cancer risk: a prospective analysis in the Nurses' Health Study II. *Int J Cancer*. 2017; <https://doi.org/10.1002/ijc.31133>.

[61] Bagga D, Capone S, Wang HJ, Heber D, Lill M, Chap L, et al. Dietary modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acid

ratios in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*

1997;89(15):1123–31. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.15.1123>.

[62] Engstrom G, et al. Low-grade inflammation, oxidative stress and risk of invasive post-menopausal breast cancer—a nested casecontrol study from the Malmo diet and cancer cohort. *PLoS One.*

2016;11(7):e0158959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158959>.

[63] Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, Olshan AF, Yankaskas BC, Millikan RC. Association between mammographic density and basal-like and luminal A breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2013;15(5):R76. DOI: 10.1186/bcr3470.

[64] Lee S, Quiambao AL, Lee J, Ro J, Lee ES, Jung SY, et al.

Dietary Inflammatory Index and Risk of Breast Cancer Based on Hormone Receptor Status: A Case-Control Study in Korea. *Nutrients.* 2019 Aug 19;11(8):1949. doi: 10.3390/nu11081949. PMID: 31430979; PMCID: PMC6723443.

[65] Kiyabu GY, Inoue M, Saito E, Abe SK, Sawada N, Ishihara J, et al. Fish, n-3 polyunsaturated fatty acids and n-6 polyunsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer.* 2015;137(12):2915–26.

<https://doi.org/10.1002/ijc.29672>.

[66] Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med.* 2013;64(1):45–57. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-121211-091527>.

- [67] Huang WQ, Mo XF, Ye YB, Shivappa N, Lin FY, Huang J, Hébert JR, Yan B, Zhang CX. A higher Dietary Inflammatory Index score is associated with a higher risk of breast cancer among Chinese women: a case-control study. *Br J Nutr.* 2017 May;117(10):1358-1367. doi: 10.1017/S0007114517001192. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28580895.
- [68] Holm J, Eriksson L, Ploner A, Eriksson M, Rantalainen M, Li J, et al. Assessment of Breast Cancer Risk Factors Reveals Subtype Heterogeneity. *Cancer Res.* 2017 Jul 1;77(13):3708-3717. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2574. Epub 2017 May 16. PMID: 28512241.
- [69] Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2019 Apr 10;11:151-164. doi: 10.2147/BCTT.S176070. PMID: 31040712; PMCID: PMC6462164.
- [70] Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635. PMID: 29209143; PMCID: PMC5715522.
- [71] IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos Familiares. Síntese de Indicadores Sociais Uma análise das condições de vida da população brasileira 2019. Rio de Janeiro: IBGE; 2019. [in portuguese].

4.2 ARTIGO 2:

Different levels of adherence to the Mediterranean Diet do not modify the risk of breast cancer in Western women

Los diferentes niveles de adherencia a la Dieta Mediterránea no modifican el riesgo de cáncer de mama en mujeres occidentales

Daniele Rodrigues Carvalho Caldas^{1*}, Gilmara Péres Rodrigues², Ellen Maria Lima Cruz³, Patrícia Barbosa Pereira³, Paula Fernanda Costa da Silva³, Mayara Storel Beserra de Moura⁴, Camila Guedes Borges de Araujo⁵, Regina Márcia Soares Cavalcante⁶, Nadir do Nascimento Nogueira⁷

^{1,2,3,4,7} Department of Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Brazil

⁵ Department of Nutrition, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

⁶ Department of Nutrition, Federal University of Piauí, Picos, Brazil

* Daniele Rodrigues Carvalho Caldas, Federal University of Piauí
address all correspondence concerning this manuscript to:

danielerccaldastrabalho@gmail.com

Address: Center for Health Sciences, Department of Nutrition Federal University of Piauí University Campus Minister Petrônio Portella Neighborhood Ininga - Teresina - Piauí- Brazil – Zip code: 64049-550

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common neoplasm among women in the world. Healthy eating, which is characteristic of the Mediterranean diet

(MD), has been associated with a lower risk of developing BC, although this relationship remains inconclusive. The objective of the study was to analyze the relationship between adherence to MD and the risk for the development of BC. A case-control study was carried out with 181 women divided into two groups: with BC (n=90) and without breast cancer (WBC; n=91). Clinical and reproductive aspects were investigated through an interview, and food consumption through the food frequency questionnaire (FFQ). Adherence to the Mediterranean diet (MD) was evaluated according to the MD score. Statistical analysis was performed using the software SPSS®, considering significant values of $p < 0.05$. In the results, it is observed that the main type of breast carcinoma was invasive ductal carcinoma, positive for estrogen/or progesterone receptor. The mean MD score was 4.08 ± 1.61 among women with BC and 4.22 ± 1.69 among women without BC, with no difference between the groups. The assessment of the risk of MC about adherence to DM showed that, after adjustments in the logistic regression models, there was no significant difference. In conclusion, the study shows that women with and without breast cancer had “medium adherence” to DM, with no difference between the groups. It also showed that in the group of women investigated, adherence to DM did not impact the risk of developing the disease.

Keywords: Mediterranean Diet, Breast Cancer, Food Consumption

RESUMEN

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente entre las mujeres del mundo, y la alimentación saludable, característica del patrón de la Dieta Mediterránea (DM), se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar CM, aunque esta relación sigue sin ser concluyente. El objetivo del estudio fue analizar la relación entre la adherencia a la DM y el riesgo para el desarrollo de CM. Estudio de casos y controles realizado con 181 mujeres divididas en dos grupos: con CM (n=90) y sin cáncer de mama (SCM; n=91). Los aspectos clínicos y reproductivos se evaluaron a través de una entrevista; consumo de alimentos a través del cuestionario de frecuencia alimentaria (FFQ) y adherencia a la Dieta Mediterránea (DM) evaluada según la puntuación de DM. El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS®, considerando valores significativos de $p < 0,05$. Los resultados mostraron que el principal tipo de carcinoma de mama fue el carcinoma ductal invasivo, positivo para el receptor de estrógenos y progesterona. La puntuación media de DM fue de $4,08 \pm 1,61$ entre las mujeres con CM y de $4,22 \pm 1,69$ entre las que no tenían la enfermedad, sin diferencia entre los grupos. La evaluación del riesgo de CM en relación con la adherencia a la DM mostró que, después de ajustes en los modelos de regresión logística, no hubo diferencia significativa. En conclusión, el estudio muestra que las mujeres con y sin CM tuvieron “adherencia media” a la DM, sin diferencia entre los grupos. También

mostró que, en el grupo de mujeres investigadas, la adherencia a la DM no influyó en el riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: Dieta Mediterránea, Cáncer de Mama, Consumo de Alimentos

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common malignancy and the leading cause of cancer-related deaths among women worldwide. This neoplasm had the highest global incidence of cancer in 2020, with an estimated 2.3 million new cases, representing 11.7% of all cancer cases (1). In Brazil, the estimated incidence of BC for the triennium 2020-2022 is 66,280 new cases/year, representing 29.7% of cancers diagnosed in women of all ages, except non-melanoma skin cancer (2).

Diet is widely studied as a modifiable risk factor for the development of BC. An estimated 38% of cases of BC are attributable to diet, although the effects of specific dietary patterns are still inconsistent. Most research on this relationship has focused on evaluating the effects of consuming isolated foods and nutrients. In this sense, the analysis of dietary patterns may reliably reflect variability in the population's food intake, in addition to taking into account possible interactions between foods and isolated nutrients and providing concrete information about changes in eating habits necessary for prevention (3,4).

Evidence points to habitual consumption of fruits and vegetables rich in fiber and vitamins, whole grains, fish, extra virgin olive oil, and moderate consumption of red wine as the ideal combination for cancer prevention. Low intake of processed red meat, eggs, milk and alcohol, which is a characteristic of the Mediterranean

diet (MD), results in increased longevity, prevention, or inhibition of the progression of chronic diseases (5,6,7,8,9).

In a recent meta-analysis on adherence to MD and the risk of cancer, it was shown that a greater adherence was inversely associated with the risk of cancer mortality in the general population and all-cause mortality among cancer survivors. However, the results on the relationship between adherence to this diet and BC are still inconclusive (10). Considering BC as a disease with a significant impact on women's lives and the health system and the role of diet as a modifiable risk factor, the objective of the study was to analyze the relationship between adherence to DM and the risk for the development of BC.

MATERIAL AND METHOD

STUDY DESIGN AND PARTICIPANTS

This case-control study involved 181 women, aged 27 to 76 years, treated at public and private hospitals in Teresina-PI, Northeast Brazil, who was part of the spontaneous demand for these services. The women were divided into two groups: with BC (case group; n=90), newly diagnosed with the disease (5 to 15 days after diagnosis), with no history of previous cancer treatment, and histopathological report proving the breast cancer, which were included in the study after specialized clinical evaluation. The control group consisted of WBC

women (n=91), including after normal physical and/or mammographic examinations and without a clinical history of the disease. The study did not include women who had started cancer treatment, pregnant or lactating women, using mineral vitamin supplementation, and/or with benign breast nodules.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Piauí in accordance with resolution 466/12 of the National Health Council and the Declaration of Helsinki III. All the participants signed an informed consent form.

RISK FACTORS FOR BC

Risk factors for BC (family history of BC, use of oral contraceptives, hormone replacement therapy, age at menarche, nulliparity, menopausal status, first pregnancy, exclusive breastfeeding until the sixth month of life, alcohol consumption, hysterectomy and use of tobacco) were evaluated through a structured interview applied to the investigated women.

STATUS OF DIAGNOSTIC MARKERS AND BC STAGING

The results of hormone receptor status (estrogen [ER] and progesterone [PR]) and human epidermal growth factor type 2 (HER-2), evaluated by immunohistochemistry, were collected from reports

contained in the patients' exams and used, together with the Ki67 protein, to assess clinical prognostic staging. The classification of molecular subtypes was done according to the criteria proposed by the International Panel of Experts at the Conference on Breast Cancer St. Gallen (2011) (11).

ASSESSMENT OF USUAL DIETARY INTAKE

Habitual dietary intake was assessed using the semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ) - Longitudinal Study of Adult Health (LSAH-Brasil), indicated for risk assessment of non-communicable chronic diseases and validated by Molina et al. (12), composed of 128 questions, referring to the period of one year before the diagnosis of BC and/or inclusion of WBC women.

The amount of energy, macronutrients, fiber, and frequency of consumption of fruits and vegetables, cereals, fish, meat, milk, and alcohol (the latter measured in dose consumed at a time and the frequency of consumption). Nutrients were analyzed using the DietSys® software, version 4.01. Food groups and macronutrients were adjusted for energy, analysis was included in the DietSys® software package.

The calculation of total energy expenditure was performed using the Estimated Energy Requirement (EER) as a reference, according to the Dietary Reference Intakes (DRI) of the Institute of Medicine (2005)

(13), which takes into account the physical activity factor and nutritional status.

To study the adequacy of food intake values, energy and macronutrient estimates based on the DRI of the Institute of Medicine (2005) (13) were used. The recommended values for the frequency of food consumption of fruits, vegetables, and meats were based on the American Cancer Society (14).

ADHERENCE TO THE MEDITERRANEAN DIET

The adherence of the women in the study to MD was evaluated according to the Mediterranean Diet Score (MDS) using the MD adherence scale constructed by Trichopoulou et al. (15), which considers nine components/food groups.

To establish the score values, the median consumption value of each food group was adopted as a cut-off point. Women who consumed amounts considered beneficial to health below the median of the food groups (ratio of consumption of monounsaturated/saturated fat, legumes, and vegetables, cereals, fruits, and fish) received "0 points" and those who consumed above the median received "1 point," with the exception of the legumes and vegetables group, which scored "2 points" when consumption was above the mean. For the meat and milk groups, women who consumed amounts below the median received "1 point" and above the median value "0 points." Regarding ethanol

consumption, a value of 1 was assigned to men and women who consumed between 5 and 25 g per day. Thus, the MDS was classified from 0 points (minimum adherence) to 9 points (maximum adherence), and adherence was classified into three categories: “low adherence” (0 to 3 points), “medium adherence” (4 to 5 points), and “high adherence” (more than 6 points).

ANTHROPOMETRIC EVALUATION

For the anthropometric assessment, weight, height, and waist circumference (WC) were measured, according to the Ministry of Health (16). Body mass index (BMI) (kg/m²) and WC were classified according to the WHO (17).

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed using software SPSS® Statistics, version 18.0 (2011). Initially, the symmetry of data distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test, and the homogeneity of variances by the Levene test. The independent t-test and the Mann-Whitney test were used to compare two means of parametric and non-parametric continuous variables between groups, respectively. Values were expressed as mean plus standard deviation for continuous parametric variables, as median (Q1 – Q3) for continuous and non-parametric

variables, and as the frequency for categorical variables. Associations between groups and nominal categorical variables were determined by applying Pearson's Chi-square test of independence and Fisher's exact test. Odds ratios (OR) and corresponding 95% confidence intervals (CI) were computed using unconditional logistic regression models to assess the risk of BC about to adherence to MD, both univariate and multivariate, adjusting for age, first-degree relative with breast cancer, contraceptive use, hysterectomy, total energy intake, and menopausal status. The “high adherence” à MD group was used as reference.

Values were expressed as mean plus standard deviation for continuous parametric variables, as the median for continuous and non-parametric variables, and as the frequency for categorical variables. The statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

CHARACTERIZATION OF THE WOMEN IN THE STUDY

This case-control study involved 181 women, age 27 to 76 years old, who were divided into two groups, 49.7% (n=90) with BC and 50.3% WBC (n= 91); they were predominantly postmenopausal women with BC (n= 46, 51.1%) and who did not undergo exclusive breastfeeding (EB) (n=65, 72.2%). Differences were found between the

groups regarding contraceptive use, age, waist circumference, and family history of BC ($p < 0.05$) (Table 1).

The main type of breast carcinoma was invasive ductal carcinoma ($n=73$, 90.1%) of moderately differentiated histological grade ($n=45$, 55.6%), positive for estrogen receptor ($n=57$, 70.4 %), and/or progesterone ($n=55$, 67.9%), with a mean value of $39.5 \pm 25.42\%$ for Ki67. These characteristics are compatible with the luminal subtype B ($n=35$, 43.2%), which is more frequent among women with BC (Table 2).

FOOD CONSUMPTION, ADHERENCE TO MD AND BC BIOMARKERS

Usual food consumption showed that the mean intake of energy and nutrients was higher in women with BC, with a significant difference only for energy ($p=0.020$), protein ($p<0.001$), and cholesterol ($p=0.016$) (Table 3). The caloric contribution of macronutrients in the diet was adequate in proportion, and the intake of saturated fatty acids (SFA) exceeded the recommended in both groups. However, the consumption of polyunsaturated fatty acids (PUFA) was below the recommendation only in the BC group, with no difference between the groups. Cholesterol consumption was high in both groups and significantly higher in women with BC ($p=0.016$) (Table 3).

The consumption of food groups showed that the intake g/day of red meat and milk and dairy products was significantly higher ($p < 0.001$) in the BC group (Table 3). Regarding the MD score, Table 4 shows that the mean was 4.08 ± 1.61 among women with BC and 4.22 ± 1.69 in the WBC group, with no difference between the groups. As for the degree of adherence to MD, “medium adherence” was the most prevalent in both groups, BC ($n=44$, 48.9%) and WBC ($n=37$, 40.7%), with no significant difference.

Table 5 shows that in women with BC and with “medium adherence” to DM, there was no significant association between the degrees of adherence to DM and the status of HER2 receptors ($p < 0.05$).

The assessment of the risk of BC in relation to MD showed that, after adjustments in the logistic regression models, there was no significant difference (Table 6).

DISCUSSION

In the present study, we sought to analyze and compare MD adherence/score between women with and without BC, also associating it with risk factors and hormone receptor status, with a view to better understanding the role of diet as a modifiable risk factor. for the BC.

The women investigated, both in the case and in the control group, showed “medium adherence” to MD. The study showed no association between levels of MD adherence and hormone receptor

status in women with BC. In addition to these findings, the relationship between risk of BC and adherence to MD, after adjusting for confounding factors, did not show a significant difference.

In women from both groups, risk factors for BC were analyzed, with a predominance of premenopausal women in the WBC group and postmenopausal women in those with BC. Women with BC were more exposed throughout their lives to hormonal and reproductive changes that favor breast carcinogenesis, such as: not being exclusively breastfed (EB) for six months, fewer children, age, in addition to heredity for cancer in general and BC, data supported by other studies (18, 19, 20). In this study, most of the women surveyed did not use hormone replacement therapy, but epidemiological studies show that the use of hormone replacement therapy increases the risk of developing breast cancer (21).

Anthropometric analysis showed that, in both groups, women were overweight and had excess abdominal fat, with a significantly higher metabolic risk in those with BC, according to the WC. These findings agree with other studies and reinforce the relationship between excess weight and body fat distribution as a risk factor for BC (22,23). It is important to highlight that this result is consistent with the increase in excess weight in Brazilian women over 18 years of age, with an increasing trend of deposition of abdominal adipose tissue. (24).

The main tumor type found was invasive ductal carcinoma, which represents between 70 to 80% of all breast cancers, luminal

molecular subtype B, characterized according to hormone receptor status positive (ER+ and/or RP+), HER-2 negative, and Ki67 \geq 14%. Tumors of this subtype, in relation to luminal A, are less differentiated, with a higher proliferative index and worse prognosis. (25).

In relation to usual food consumption, the dietary intake of women with BC for energy, protein, and cholesterol was significantly higher, compared with to women WBC. Studies show that eating habits characterized by excessive intake of caloric foods are considered potential risk factors and positively associated with the occurrence of BC, as they increase exposure to high circulating concentrations of endogenous estrogen, insulin-like growth factor (IGF)-1, and inflammation (26). These foods are typically found in standard Western diets (27).

In the food consumption reported by the women in this study, a high caloric contribution of SFA and cholesterol is also above the reference values for healthy diets. This consumption profile may be related to the high protein content of the diet, which is rich in red meat, milk and dairy products. The role of dietary fat composition in the pathophysiology of BC is still controversial, with increasing evidence on the association between the intake of SFA and omega-6-type PUFA and the risk of BC (28,29). In this regard, the dietary pattern that presents the best proportion of lipids in the diet is the Mediterranean diet (30).

Regarding the consumption of food groups, the study showed that women with BC consumed more red meat, milk and dairy products. The intake of red and processed meat represents a risk factor for BC due to its heme iron content, administration of estrogens for cattle, and/or mutagens formed during cooking, in addition to the high content of saturated fat (31).

Regarding dairy consumption, a recently published meta-analysis showed that the available epidemiological evidence does not support the association between milk/dairy products and the risk of BC (32). In addition, low-fat dairy products rich in unsaturated fatty acids, calcium, and vitamin D are associated with a lower risk for BC (33).

It is worth noting that consumption in the other food groups investigated for the calculation of the MDS was below the recommended level according to the Mediterranean pyramid, except for fruits and vegetables, which justifies the “medium adherence” of women in both groups to this dietary pattern. Studies show that high consumption of vegetables and fruits in MD provides abundant amounts of polyphenols and fiber, substances capable of preventing carcinogenesis (3,34).

This study shows that, in both groups, the “medium adherence” to MD had the highest frequency, with no difference between women, a result supported by other studies (35,36).

Regarding the status of hormone receptors, in this study there was no association between the degrees of diet adherence and tumor

characteristics. There was a predominance of positive hormone receptor status in women with BC, a result which is in agreement with the prospective study "Nurses Health Study", which did not find a relationship between adherence to MD and estrogen-positive BC, with an inverse association being observed only for estrogen-negative BC (37).

One of the potential risk factors for CM is estrogen exposure. However, this influence is greater for ER-positive than for ER-negative tumors. Importantly, ER-negative tumors may be more influenced and affected by dietary factors (38).

The relationship between the risk of BC and adherence to MD, after adjusting for age, first-degree relative with breast cancer, contraceptive use, hysterectomy, total energy intake, and menopausal status, showed no significant difference.

Prospective studies confirm the potential preventive effect of MD on the risk of BC, with a lower incidence of the disease among the highest scores compared to the lowest scores of adherence to this dietary pattern (3,39,40). Another British cohort showed an inverse, non-significant association with increased adherence to MD and breast cancer among premenopausal women (HR = 0.65, 95% CI, 0.42-1.02) compared to the highest categories of MD adherence scores versus the lowest scores (41).

For a better understanding of the relationship between adherence to DM and the risk of BC, further studies are needed

involving a larger sample size, statistical analyzes for subgroups, control of confounding factors such as BMI, HRT, selection bias, residual confounding, in addition to a group more representative and homogeneous control.

In conclusion, the study shows that women with and without MC had “medium adherence” to MD, with no difference between the groups. The study confirms that women with BC are more exposed to risk factors for the disease. It also showed that in the group of women investigated, adherence to MD did not influence the risk for the development of the disease. The results of this study point to the need for further investigations to elucidate the possible relationship between MD and breast cancer in the western population.

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram IMD, Ahmedin Jemal DMV, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021; 71(3): 209-249

2. BRAZIL. National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva. The situation of breast cancer in Brazil: synthesis of data from information systems. Rio de Janeiro: INCA, 2019
3. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2018) Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project Expert Report. 2018. <http://www.dietandcancerreport.org/> accessed on 24 August, 2020).
4. Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB (2016) Foods, nutrients, and dietary patterns: interconnections and implications for dietary guidelines. *Adv Nutr.* 2016; 7(3): 445–454
5. Xu L, Peterson LL. The Impact of Diet on Breast Cancer Outcomes. *Curr Nutr Rep.* 2019; 8(3): 212-221
6. Menotti A, Puddu PE. How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: a 50-year journey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25(3): 245-52

7. Galbete C, Schwingshackl L, Schwedhelm C, Boeing H, Schulze MB. Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2018; 33(10): 909-931
8. Hernando-Requejo, O., & García de Quinto, H. Mediterranean Diet and Cancer. *Nutr Hosp.* 2021; 38: 71-74
9. Gizem ÖU, Ayfer BC, Gökhan G and Eda K. Association of Mediterranean diet and anthropometric measures with quality of life in coronary artery disease patients. *Nutr Hosp.* 2019; 36(3): 674-680
10. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr.* 2021; 60(3): 1561-1586.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011; 22(8): 1736-47

12. Molina MCB, Benseñor IM, Cardoso LO, Velasquez-Melendez G, Drehmer M, Pereira TSS, et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2013; 29(2): 379-389.
13. IOM, Institute of medicine/Food and Nutritional Board. Dietary reference intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academy Press, 2005.
https://www.researchgate.net/publication/295704399_Dietary_Reference_Intakes_for_Energy_Carbohydrate_Fiber_Fat_Fatty_Acids_Cholesterol_Protein_and_Amino_Acids
14. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):245-271. doi: 10.3322/caac.21591.
15. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun; 348(26):2599-608.
16. BRAZIL, Ministry of Health. Health Care Department. Department of Primary Care. Food and Nutrition Surveillance

– SISVAN: Basic guidelines for collecting, processing, analyzing data and information in health services. Brasília: Ministry of Health, 2004.

17. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894: 1-253
18. Momenimovahed Z, Salehiniya H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019; 10(11): 151-164.
19. Holm J, Eriksson L, Ploner A, Eriksson M, Rantalainen M, Li J, et al. Assessment of Breast Cancer Risk Factors Reveals Subtype Heterogeneity. *Cancer Res*. 2017; 77(13): 3708-3717
20. Liu LY, Wang F, Cui SD, Tian FG, Fan ZM, Geng CZ et al. A case-control study on risk factors of breast cancer in Han Chinese women. *Oncotarget*. 2017; 8(57): 97217-97230
21. Beral V, Bull D, Doll R, Key T, Peto R, Reeves G. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705

women with breast cancer and 108, 411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350(9084): 1047–1059.

22. Soguel L, Durocher F, Tchernof A, Diorio C. Adiposity, breast density, and breast cancer risk: epidemiological and biological considerations. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26(6): 511-520
23. Al-Ajmi K, Lophatananon A, Ollier W, Muir KR. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. *PLoS One* 2018; 13(7): e0201097
24. BRAZIL. National Cancer Institute (INCA). Cancer types. Rio de Janeiro, 2018. Available at: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama/profissional-desaudef> accessed on 24 June, 2022.
25. Razzaghi H, Troester MA, Gierach GL, Olshan AF, Yankaskas BC, Millikan RC. Association between mammographic density and basal-like and luminal A breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res*. 2013; 15(5): R76
26. Obón-Santacana M, Romaguera D, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A, Molina-Montes E, Shivappa N et al. Dietary

Inflammatory Index, Dietary Non-Enzymatic Antioxidant Capacity, and Colorectal and Breast Cancer Risk (MCC-Spain Study). *Nutrients*. 2019; 11(6): 1406

27. Castelló A, Boldo E, Pérez-Gómez B, Lope V, Altzibar JM, Martín V. et al. Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study. *Maturitas*. 2017; 103: 8–15
28. Turner LB. A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: an evolutionary perspective. *Am J Hum Biol*. 2011; 23(5): 601-8.
29. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1514
30. Mentella MC, Scaldaferrì F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*. 2019; 11(9): 2059
31. Farvid MS, Stern MC, Norat T, Sasazuki S, Vineis P, Weijenberg MP, et al. Consumption of red and processed meat

- and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2018; 143(11): 2787-2799
32. Chen L, Li M, Li H. Milk and yogurt intake and breast cancer risk: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(12): e14900
33. Aguilera-Buenosvinos I, Fernandez-Lazaro CI, Romanos-Nanclares A, Gea A, Sánchez-Bayona R, Martín-Moreno JM, Martínez-González MÁ, Toledo E. Dairy Consumption and Incidence of Breast Cancer in the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) Project. *Nutrients*. 2021; 13(2): 687
34. Kontou N, Psaltopoulou T, Panagiotakos D, Dimopoulos MA, Linos A. The mediterranean diet in cancer prevention: a review. *J Med Food*. 2011; 14(10): 1065-78
35. Demetriou CA, Hadjisavvas A, Loizidou MA, Loucaides G, Neophytou I, Sieri S, et al. The mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study. *BMC Cancer*. 2012; 23(12): 113

36. Castelló A, Pollán M, Buijsse B, Ruiz A, Casas AM, Baena-Cañada JM, et al. Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study. *Br J Cancer*. 2014; 111(7): 1454-62
37. Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr*. 2006; 136(2): 466-72
38. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A et al. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet*. 2002; 360: 817–24
39. Buckland G, Travier N, Cottet V, Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Agudo A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2013; 132(12): 2918–2927
40. Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (european prospective investigation

into cancer and nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(3): 620e5

41. Cade JE, Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC. Does the Mediterranean dietary pattern or the healthy diet index influence the risk of breast cancer in a large British cohort of women? *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65: 920–928

Table 1: Characteristics of women according to risk factors for breast cancer.

Risk factors	With breast cancer (n= 90)	Without breast cancer (n=91)	p-value¹
<i>Continuous variables</i>		<i>Mean ± SD</i>	
Age (years)	50.46 ± 11.67	45.13 ± 13.58	0.004 ^a
Age at menarche (years)	13.31± 1.78	12.62 ± 1.15	0.261 ^a
Number of children	2.00 (1.0 – 3.0)	2.50 (1.25 – 3.75)	0.115 ^b
BMI * (Kg/m ²)	27.68 ± 4.69	26.67 ± 4.36	0.142 ^a
WC* (cm)	89.15 ± 11.86	85.00 ± 11.47	0.019 ^a
<i>Categorical variables</i>		<i>n (%)</i>	
menopausal status			
<i>Pre-menopause</i>	44 (48.9)	53 (58.2)	0.207 ^c
<i>post-menopause</i>	46 (51.1)	38 (41.8)	
EB for 6 months			
<i>Yes</i>	25 (27.8)	32 (35.2)	0.285 ^c
<i>No</i>	65 (72.2)	59 (64.8)	
Contraceptive use			
<i>Yes</i>	62 (68.9)	49 (53.8)	0.038 ^c
<i>No</i>	28 (31.1)	42 (46.2)	

Hormone replacement therapy			
<i>Yes</i>	15 (16,7)	7 (7,7)	0,065 ^c
<i>No</i>	75 (83,3)	84 (92,3)	
Family history of breast cancer			
<i>Yes</i>	35 (38.9%)	18 (19.9%)	0.013 ^c
<i>No</i>	55 (61.1%)	72 (79.1%)	
Smoking			
<i>Yes</i>	10 (11.1%)	9 (9.9%)	0.789 ^c
<i>No</i>	80 (88.9%)	82 (90.1%)	
Alcohol use			
<i>Yes</i>	19 (21.1%)	13 (14.3%)	0.229 ^c
<i>No</i>	71 (78.9%)	78 (85.7%)	

Source: Research data. ¹p-value: Cases vs Controls. Student's t test^a for continuous variables with normal distribution, Mann-Whitney U test^b for non continuous variables that are not normally distributed, and chi-square test^c for categorical variables. Abbreviations: SD - standard deviation; BMI - body mass index; WC - waist circumference; EB - exclusive breastfeeding.*n = 81, two women in the case group and n = 88, three women in the control group had no data for these variables.

Table 2: Clinical characterization of women with breast cancer

Characteristic		
Clinical prognosis staging	N	%
Histology		
<i>Carcinoma ductal in situ</i>	5	6.2
<i>Carcinoma ductal invasivo</i>	73	90.1
<i>Other types*</i>	3	3.6
Histological grade		
<i>Well differentiated</i>	21	25.3
<i>Moderately differentiated</i>	45	55.6
<i>Poorly differentiated</i>	15	18.5
ER status		
<i>Positive ER</i>	57	70.4
<i>Negative ER</i>	24	29.6
PR status		
<i>Positive PR</i>	55	67.9
<i>Negative PR</i>	26	32.1
HER-2 status		
<i>Positive ER</i>	21	25.9
<i>Negative ER</i>	60	74.1

Clinical prognosis staging		
Ki67 (%)		
<i>< 14</i>	15	18.5
<i>≥ 14</i>	66	81.5
Molecular subtype		
<i>Luminal A</i>	15	18.5
<i>Luminal B</i>	35	43.2
<i>Hybrid Luminal</i>	9	11.1
<i>HER-2 overexpressed</i>	10	12.3
<i>Triple negative</i>	12	14.8

Source: research data. *invasive lobular, medullary or sarcomatoid. *Abbreviations:*

SD, standard deviation; ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; HER-2, human epidermal growth factor receptor type 2; Ki67, nuclear indicator of cell proliferation; TNM, Tumor-Lymphonode-Metastasis.

Table 3: Dietary intake of energy, macronutrients, and food groups that make up the MD in women with and without breast cancer.

Energy and Nutrients/Food Groups	With breast cancer (n=90)		Without breast cancer (n=91)		p value ¹	p value ²
	Intake Mean ± SD	% CKcal Mean ± SD	Intake Mean ± SD	% CKcal Mean ± SD		
Energy (Kcal/d)	2884.18 ± 1282.87	-	2429.97 ± 848.94	-	0.020 ^a	
CHO (g/d)	406.20 ± 185.78	57.26 ± 10.52	365.11 ± 161.22	59.61 ± 10.85	0.114 ^a	0.141 ^a
Proteins (g/d)	121.68 (82.45 – 164.69)	17.45 ± 4.84	101.00 (51.97 – 125.28)	15.15 ± 5.52	<0,001 ^b	0.030 ^a
Total lipids (g/d)	75.96 (36.33 – 122.37)	27.03 ± 10.45	48.04 (23.62 – 73.22)	27.20 ± 9.76	0.189 ^b	0.908 ^a
MUFA (g/d)	29.54 ± 16.65	8.91 ± 2.63	27.12 ± 13.73	9.63 ± 2.34	0.453 ^a	0.054 ^a
PUFA (g/d)	14.15 ± (8.52 – 20.89)	4.87 ± 2.28	15.18 ± 8.09	5.52 ± 2.37	0.919 ^b	0.066 ^a
SFA (g/d)	37.18 ± 29.54	10.63 ± 5.61	30.71 ± 21.53	10.57 ± 5.05	0.252 ^a	0.938 ^a
Cholesterol (g/d)	452.55 ± 225.17	-	374.14 ± 171.28	-	0.016 ^b	
Fibers (g/d)	22.72 ± 10.27	-	20.32 ± 8.59	-	0.090 ^a	
fruits (g/d)	225.94 ± 132.339	-	241.59 ± 159.48	-	0.618 ^a	
Vegetable (g/d)	168.15 (137.7 – 218.2)	-	181.0 (139.1 – 213.5)	-	0.891 ^b	

Cereals (g/d)	343.63 ± 212.44	-	293.46 ± 184.73	-	0.133 ^a
Fish (g/d)	26.12 (2.75 – 682.29)	-	31.49 (3.30 – 553.33)	-	0.885 ^b
Red meat (g/d)	35.42 ± 34.05	-	19.39 ± 21.30	-	<0,001 a
Milk and derivatives (g/d)	238.32 ± 146.73	-	161.3 ± 119.99	-	<0,001 a
Alcohol (g/d)	0.00 (0.00 – 0.00)	-	0.00 (0.00 – 0.00)	-	0.476 ^b

Source: Research data. ¹p-value: Cases vs Controls. *Student t test* ^a for parametric continuous variables, Mann-Whitney U test^b. ¹p-value: Dietary Intake in Cases vs Controls. ² p-value: % CKcal of Cases vs Controls. Abbreviations: SD, standard deviation; %CKcal, percentage of caloric contribution; CHO, carbohydrates; SFA, saturated fatty acids; PUFA, polyunsaturated fatty acids; MUFA, monounsaturated fatty acids; Kcal/d, kilocalories per day; g/d, grams per day.

Table 4: Distribution of women with and without breast cancer according to the Mediterranean Diet adherence score.

Groups	Mean \pm SD (variation)	MDS score-Categorical			p value ¹	p value ²
		Low (MDS 0-3)	Medium (MDS 4-5)	High (MDS 6-9)		
		n (%)				
With breast cancer (n=90)	4.08 \pm 1.61	30 (33.3%)	44 (48.9%)	16 (17.8%)	0.563	0.447
Without breast cancer (n=91)	4.22 \pm 1.69	32 (35.1%)	37 (40.7%)	22 (24.2%)		

Source: research data. Abbreviations: MDS - Mediterranean diet score. ¹p-value: means of Cases vs Controls. Student's t test. ²p-value: MDS of Cases vs Controls. Chi-square test for independence.

Table 5: Association between hormone receptor status, HER-2 oncogene expression, and degrees of Mediterranean Diet adherence in women with breast cancer.

Variables		Diet adherence			p*
		Low (26)	Medium (39)	High (16)	
		n = 81* (%)			
Estrogen	Positive	17 (65.4)	27 (69.2)	13 (81.3)	0.537 ^c
	Negative	9 (34.6)	12 (30.8)	3 (18.8)	
Progesterone	Positive	19 (73.1)	26 (66.7)	11 (68.8)	0.867 ^c
	Negative	7 (26.9)	13 (33.3)	5 (31.3)	
HER2	Positive	6 (23.1)	9 (23.1)	6 (37.5)	0.499 ^c
	Negative	20 (76.9)	30 (76.9)	10 (62.5)	

Source: research data. ^cChi-square test for independence. ^dFisher's exact test. HER-2; Human epidermal growth factor receptor type 2. * n = 81 women, only this number presented all the information on tumor characteristics.

Table 6: Odds ratio and 95% confidence interval for cases of breast cancer according to adherence to the Mediterranean diet.

Binary Logistic Regression Models*	Low adherence score (0-3)			Medium adherence score (4-5)		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Model 1	1,382	0,599-3,188	0,448	2,025	0,897-4,570	0,089
Model 2	1,547	0,657-3,647	0,318	1,850	0,784-4,158	0,165
Model 3	1,571	0,653-3,778	0,313	1,945	0,829-4,563	0,126
Model 4	1,551	0,619-3,890	0,349	2,218	0,910-5,405	0,080
Model 5	1,451	0,573-3,672	0,433	2,061	0,837-5,074	0,116
Model 6	1,446	0,574-3,642	0,434	2,136	0,863-5,287	0,101

*Model 1 adjusted for age;

Model 2 adjusted for age and first-degree relative with breast cancer;

Model 3 adjusted for age, first-degree relative with breast cancer, and contraceptive use;

Model 4 adjusted for age, first-degree relative with breast cancer, contraceptive use, and hysterectomy;

Model 5 adjusted for age, first-grader parent with breast cancer, contraceptive use, hysterectomy, and calories.

Model 6 adjusted for age, first-grader parent with breast cancer, contraceptive use, hysterectomy, calories and menopausal status.

5 DISCUSSÃO GERAL

Na presente tese foram avaliados o EDM e o IID[®] e sua relação com componentes dietéticos, agressividade tumoral e composição corporal em mulheres com e sem câncer de mama. O estudo está apresentado na forma de dois artigos.

Com relação ao artigo que trata do IID[®] a análise desse indicador mostrou que as mulheres com e sem câncer de mama apresentaram dieta com potencial pró-inflamatório, sem diferença entre os grupos, resultados também encontrados por outros estudos. Esse fato pode ser justificado em função do viés de memória em relação ao tempo de coleta dos dados do consumo alimentar, que ocorreu logo após o diagnóstico, mesmo essas informações sendo solicitadas para o período de um ano atrás, podendo ter subestimado as diferenças no escore do IID[®] entre pacientes e controles (GE et al, 2015; GARDEAZABAL, I. et al, 2019). Porém evidências mostram que scores elevados do IID[®] estão associados ao maior risco para CM (KOCH; NOTHLINGS; LIEB, 2013; WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2021; COUTO et al., 2013, JALALI et al., 2018).

Ainda sobre esse aspecto a distribuição dos valores do IID[®] em quartis não demonstrou associação com o status dos receptores hormonais no entanto, outros estudos encontraram a relação entre a dieta pró-inflamatória e receptores com status positivo e negativo para estrogênio e progesterona (RAZZAGHI et al., 2013; LEE et al., 2019).

O padrão alimentar das mulheres pesquisadas é caracterizado pela elevada quantidade de carne vermelha, gordura saturada e carboidratos simples, que encontra associação com a ativação do sistema imunológico, inato contribuindo para o aumento da inflamação crônica de baixo grau (De CICCIO et al, 2019).

O padrão alimentar do mediterrâneo, caracterizado por ser rico em frutas, vegetais, grãos integrais, azeite e peixe, além de reduzida quantidade de carne vermelha e manteiga, com consumo moderado de álcool, tem sido relacionado a um menor nível de inflamação (ESPOSITO et al, 2004; De CICCIO et al, 2019). Nesse estudo a avaliação da adesão à dieta do mediterrâneo revelou que as mulheres com e sem câncer de mama apresentaram “média adesão” à DM, sem diferença entre os grupos, resultado apoiado por outros autores (De CICCIO et al, 2019; MENTELLA et al, 2019). Estudos prospectivos confirmam o potencial efeito preventivo da DM no risco de CM, com menor incidência da doença entre os scores mais altos em relação aos mais baixos de adesão a esse padrão alimentar (ZANG et al, 2015; AGUILERA-BUENOSVINOS et al., 2021).

Ainda com relação à dieta do mediterrâneo a presente tese também investigou a adesão à essa dieta e sua relação com o CM. Sobre esse aspecto após ajustes para os fatores de confusão, o estudo não apresentou diferença significativa, além da ausência de associação entre essa dieta o status dos receptores hormonais e agressividade tumoral. A ausência dessa relação pode ser explicada devido ao status ER-positivo

ter sido predominante entre as mulheres pesquisadas, sendo esse tipo tumoral o que menos sofre influência de fatores dietéticos (CUZICK et al, 2002). Contrariamente aos nossos achados, estudos prospectivos confirmam o potencial efeito preventivo da DM no risco de CM, com menor incidência da doença entre os scores mais altos em relação aos mais baixos de adesão a esse padrão alimentar (BUCKLAND G. et al, 2013; TRICHOPOULOU A. et al, 2010).

Quanto avaliação da agressividade tumoral o carcinoma ductal invasivo, luminal B, cuja caracterização inclui status dos receptores hormonais positivo (RE+ e/ou RP+), HER-2 negativo, estágio TMN de 0 a Iib e grau moderadamente diferenciado foi o subtipo tumoral predominante nessa amostra, no entanto não foi identificada associação do mesmo aos valores do IID[®] e do EDM (LEE et al, 2019; HUANG et al, 2017; HOLM et al, 2017; MOMENIMOVAHED; SALEHINIYA, 2019; SUN et al, 2017).

Sobre o consumo alimentar as mulheres com CM consumiram mais carne vermelha, leite e derivados em relação àquelas sem a doença. A ingestão de carne vermelha demonstrou efeito carcinogênico devido à alta quantidade de gordura saturada (FARVID et al, 2018). Por outro lado, produtos lácteos com baixo teor de gordura, ricos em ácidos graxos insaturados, cálcio e vitamina D estão associados ao menor risco para o CM (AGUILERA-BUENOSVINOS et al., 2021).

A análise dos macronutrientes e tipos de gordura revelou que as mulheres com CM, tiveram consumo maior de energia, proteína e

colesterol, com diferença significativa quando comparada à ingestão das mulheres sem a doença, e entre às com CM, o consumo de AGS e ômega-6 foi significativamente maior naquelas na pré-menopausa. Estudos demonstram aumento do risco do câncer de mama e o elevado consumo de lipídios saturados e poli-insaturado ômega-6 (CHAJES et al, 2008), sendo esses subtipos de ácido graxos relacionados ao aumento de marcadores inflamatórios (WANG et al, 2008; PATTERSON et al, 2012).

No presente estudo a composição corporal das mulheres com CM mostrou acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, significativamente maior em relação às mulheres sem a doença, no entanto, não apresentou associação com o IID[®] e aos EDM das mulheres com a doença. O tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo que o tecido adiposo subcutâneo. O excesso de gordura abdominal aumenta a produção de citocinas inflamatórias, promovendo inflamação crônica de baixo grau frequentemente associada ao câncer (HEYMSFIELD; SHEN, 2011; HAMILTON et al, 2011; KIYABU et al, 2015; GILBERT; SLINGERLAND 2013).

Estudos mostram associações entre a distribuição de gordura corporal, níveis hormonais e marcadores metabólicos em mulheres, dependendo do IMC, e sugerem que a distribuição de gordura corporal pode influenciar no risco de CM (HARRIS et al, 2011). Vale ressaltar que esse resultado concorda com dados referentes à análise do perfil nutricional na população brasileira que revelam o aumento do excesso

de peso entre as mulheres acima de 18 anos, com tendência crescente de deposição de tecido adiposo abdominal (BRASIL, 2018).

No presente estudo as mulheres com CM, como esperado estavam mais expostas a fatores de risco para doença. Apresentaram menos gestações, tiveram menor percentual de amamentação exclusiva até o sexto mês de vida, usavam anticoncepcional por longo período, e tinham prevalência maior de parentes de primeiro grau com CM. Além disso a etnia mista foi identificada nas mulheres com e sem a doença (em 2019 representou 56,2% da população brasileira), com descendência ameríndia, africana e/ou caucasiana. Essa distribuição representa a miscigenação e característica genômica da população brasileira, que descende da união de índios nativos, africanos e colonizadores portugueses (IBGE, 2019).

É importante destacar ainda que o padrão alimentar identificado nas mulheres com neoplasia mamária pode ser atribuído à provável mudança de hábitos dietéticos para o consumo de alimentos mais saudáveis, por ocasião do diagnóstico do CM, que pode ter influenciado no relato da alimentação habitual, com ênfase no consumo alimentar recente, na perspectiva do melhor prognóstico e cura da doença.

6 CONCLUSÃO GERAL

O potencial inflamatório da dieta nas mulheres com e sem CM foi pró-inflamatório, e a “média adesão à DM foi identificada nas mulheres com e sem CM, sem diferença entre as mesmas. Além disso, os diferentes níveis de adesão à essa dieta não demonstraram efeito no CM e no status dos receptores hormonais. O estudo não encontrou associação entre o IID[®], parâmetros de agressividade tumoral e composição corporal nas mulheres com CM.

REFERÊNCIAS

- 1 AGUILERA-BUENOSVINOS, I, et al. Dairy Consumption and Incidence of Breast Cancer in the 'Seguimiento Universidad de Navarra' (SUN) Project. **Nutrients**. v. 13, n. 2, p. 687, 2021.
- 2 ALBUQUERQUE, R.C.R.; BALTAR, V.T.; MARCHIONI, D.M.L. Breast cancer and dietary patterns: a systematic review. **Nutr Rev**. v. 72, n. 1, p. 1-17, 2014.
- 3 ALLURI, P.; NEWMAN, L. A. Basal-like and triple-negative breast cancers: searching for positives among many negatives. **Surgical Oncology Clinics**, v. 23, n. 3, p. 567-577, 2014.
- 4 APOSTOLOU, P.; FOSTIRA, F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. **Biomed Res Int**, v. 2013, p. 747318, 2013.
- 5 AUNE, D. et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Int J Epidemiol**. v. 46, n. 3, p. 1029–56, 2017.
- 6 BAGNARDI, V. et al. Light alcohol drinking and cancer: A meta-analysis. **Annals of Oncology**. v. 24, n. 2, p. 301-308, 2013.
- 7 BEN-NOUN, L. L.; LAOR, A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. **Experimental & Clinical Cardiology**, v. 11, n. 1, p. 14, 2006.
- 8 BELARDI V. et al. Insulin and IGFs in obesity-related breast cancer. **J Mammary Gland Biol Neoplasia**. v. 18, p. 277–89, 2013.
- 9 BOUVARD V. et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. **Lancet Oncol**. v. 16, n. 16, p. 1599–600, 2015.
- 10 BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Vigilância alimentar e nutricional – **SISVAN: Orientações básicas para coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- 11 BRASIL. National Cancer Institute (INCA). **Cancer types**. Rio de Janeiro, 2018. Available at: <https://www.inca.gov.br/tipos-de->

- [cancer/cancer-de-mama/profissional-desauade](#) accessed on 24 June, 2022.
- 12 BUCKLAND G. et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. **Int J Cancer**. v. 132, n. 12, p. 2918–2927, 2013.
 - 13 CAVICCHIA, P.P. et al. 2009. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. **J Nutr**. v. 139, n. 12, p. 2365-2372, 2009.
 - 14 CARVALHO, C. A. *et al.* Methods of a posteriori identification of food patterns in Brazilian children: a systematic review. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, n.1, p. 143-154, Jan 2016.
 - 15 CHAJES, V. et al. Association between serum transmonounsaturated fatty acids and breast cancer risk in the E3NEPIC study. **Am J Epidemiol**. v. 167, n. 11, p. 1312–20, 2008.
 - 16 CHLEBOWSKI, R.T. et al. Low-fat dietary pattern and breast cancer mortality in the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. **J Clin Oncol**. v. 35, n. 25, p. 2919–26, 2017.
 - 17 COUSSENS, L.M.; WERB, Z. Inflammation and cancer. **Nature**. v. 420, n. 6917, p. 860-7, 2002.
 - 18 COUTO, E. et al. Mediterranean dietary pattern and risk of breast cancer. **PLoS ONE**. v. 8, p. e55374, 2013.
 - 19 CUZICK, J. et al. IBIS investigators. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. **Lancet**. v. 360, p. 817–24, 2002.
 - 20 De CICCIO, P. et al. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. **Nutrients**. v. 11, n. 7, p. 1514, 2019.
 - 21 De LORGERIL, M. et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. **Lancet**. v. 343, p. 1454–1459, 1994.
 - 22 De LORGERIL, M. et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. **Circulation**. v. 99, p. 779–785, 1999.

- 23 DIECI M.V., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. **Ann Oncol.** v.3, p. 611-618, 2014.
- 24 DIETERICH, M.; STUBERT J.; REIMER T. et al. Influence of lifestyle factors on breast cancer risk. **Breast Care (Basel).** v. 9, n. 6, p. 407-14, 2014.
- 25 ESPOSITO, K.; et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. A randomized trial. **JAMA** v. 292, p. 1440–1446, 2004.
- 26 FARVID, M.S. et al. Consumption of red and processed meat and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. **Int J Cancer.** v. 143, n.11, p. 2787-2799, 2018.
- 27 FUNG, T.T. et al. 2006. Diet quality is associated with the risk of oestrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. **J. Nutr.** v. 136, n. 2, p. 466–472, 2006.
- 28 GALLAGHER, D. et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. **The American journal of clinical nutrition,** v. 72, n. 3, p. 694-701, 2000.
- 29 GALLAND, L. Diet and inflammation. **Nutr. Clin. Pract.** v. 25, p. 634–640, 2010.
- 30 GARDEAZABAL, I. et al. Dietary inflammatory index and incidence of breast cancer in the SUN project. **Clinical Nutrition,** v. 38, n. 5, p. 2259-2268, 2019.
- 31 GE, I. et al. Dietary inflammation potential and postmenopausal breast cancer risk in a German case-control study. **Breast.** v. 24, n. 4, p. 491–496, 2015.
- 32 GILBERT, C.A.; SLINGERLAND, J.M. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. **Annu Rev Med.** v. 64, n. 1, p. 45–57, 2013.
- 33 GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A.; ESPOSITO, K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. **J. Am. Coll. Cardiol.** v. 48, p. 677–685, 2006.

- 34 GOLDBHIRSCH, A. et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. **Ann Oncol.** v. 22, n. 8, p. 1736-1747, 2011.
- 35 HAJJI-LOUATI, M. et al. (2021). A case-control study in France showing that a pro-inflammatory diet is associated with a higher risk of breast cancer. **Scientific Reports.** v. 11, n. 1, p. 1-10, 2021.
- 36 HAMILTON, E.J. et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)** v. 74, p. 377-83, 2011.
- 37 HARRIS, H.R. et al. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. **J Natl Cancer Inst.** v. 103, p. 273-8, 2011.
- 38 HASHEMI S.H.; KARIMI S.; MAHBOOBI H. Lifestyle changes for prevention of breast cancer. **Electron Physician.** v. 6, n. 3, p. 894-905, 2014.
- 39 HAUNER H.; HAUNER D. The impact of nutrition on the development and prognosis of breast cancer. **Breast Care (Basel).** v. 5, p. 377-381, 2010.
- 40 HE, J.; GU, Y.; ZHANG, S. Consumption of vegetables and fruits and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep.** v. 7, n. 1, p. 599, 2017.
- 41 HEYMSFIELD SB, SHEN W. Obesity: BAI as a new measure of adiposity--throw away your scale? **Nat Rev Endocrinol.** v. 7, p. 321-2, 2011.
- 42 HOLM, J. et al. Assessment of Breast Cancer Risk Factors Reveals Subtype Heterogeneity. **Cancer Res.** v. 77, n. 13, p. 3708-3717, 2017.
- 43 HORTOBAGY, G. H. et al. Breast. In: AMIN, M. B. *et al.* **AJCC Cancer Staging Manual.** 8^o. Ed. Chicago: Springer, 2017.
- 44 HU, F.B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. **Current Opinion in Lipidology,** v. 13, n. 1, p. 3-9, 2002.

- 45 HUANG, W.Q. et al. A higher Dietary Inflammatory Index score is associated with a higher risk of breast cancer among Chinese women: a case-control study. **Br J Nutr.** v. 117, n. 10, p. 1358-1367, 2017.
- 46 IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos Familiares. **Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil.** Rio de Janeiro: IBGE; 2011.
- 47 IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de orçamentos Familiares. Síntese de Indicadores Sociais Uma análise das condições de vida da população brasileira 2019.** Rio de Janeiro: IBGE; 2019.
- 48 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020:** incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//...> Acesso em: 12 agosto 2022.
- 49 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas da mortalidade.** Rio de Janeiro: INCA, 2021. base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade> Acesso em: 18 agosto 2022.
- 50 IOM, Institute of medicine/Food and Nutritional Board. **Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc.** Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- 51 JACOBS, D.R., Jr.; TAPSELL, L.C. What an anticardiovascular diet should be in 2015. **Curr. Opin. Lipidol.** v. 26, p. 270–275, 2015.
- 52 JALALI, S. et al. Dietary Inflammatory Index and Odds of Breast Cancer in a Case-Control Study from Iran. **Nutr Cancer.** v. 70, n. 7, p. 1034-1042, 2018.
- 53 KANT A.K. Dietary patterns and health outcomes. **J Am Diet Assoc.** v. 104, p. 615-635, 2004.
- 54 KASTORINI, C.M. Comparative analysis of a-priori and a-posteriori dietary patterns using state-of-the-art classification

- algorithms: a case/case-control study. **Artif Intell Med.** v. 59, n. 3, p. 175-183, 2013.
- 55 KEYS, A. et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. **Am. J. Epidemiol.** v. 124: 903–915, 1986.
- 56 KIYABU, G.Y. et al. Fish, n-3 polyunsaturated fatty acids and n-6 polyunsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: the Japan Public Health Center-based prospective study. **Int J Cancer.** v. 137, n. 12, p. 2915–26, 2015.
- 57 KIM, E.H. et al. 2011. Diet quality indices and postmenopausal breast cancer survival. **Nutr. Cancer.** v. 63, n.3, p. 381–388.
- 58 KOCH, M.; NOTHLINGS, U.; LIEB, W. A priori-defined dietary patterns and mortality: Recent insights. **Curr. Opin. Lipidol.** v. 26, p. 346–347, 2015.
- 59 KYLE, U.G., et al. (2004). Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. **Clinical nutrition**, v. 23, n.6, 1430-1453, 2004.
- 60 KRUSIŃSKA B. et al. Dietary patterns and breast or lung cancer risk: A pooled analysis of 2 case-control studies in north-eastern Poland. **Adv Clin Exp Med.** v. 26, p. 1367–1375. 313–22, 2017.
- 61 LAKHANI, S. r. (ed.) Who Classification of tumours of breast. **Geneve: International Agency for research on Cancer**, 2012.
- 62 LANDSKRON G. et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. **J Immunol Res.** v. 2014, p. 149185, 2014.
- 63 LEE, S. et al. Dietary Inflammatory Index and Risk of Breast Cancer Based on Hormone Receptor Status: A Case-Control Study in Korea. **Nutrients.** v. 11, n. 8, p. 1949, 2019.
- 64 LEHMANN B.D. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. **J Clin Invest.** v.121, n. 7, p. 2750-67, 2011.
- 65 MADEDDU C. et al. Role of inflammation and oxidative stress in post-menopausal oestrogen-dependent breast cancer. **J Cell Mol Med.** v. 18, n.12, p. 2519-29, 2014.
- 66 MARTINEZ-GONZALEZ, M.A et al. Mediterranean Food Pattern and the Primary Prevention of Chronic Disease: Recent Developments. **Nutr. Rev.** v. 67, p. S111–S116, 2009.

- 67 MENTELLA, M.C. et al. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. **Nutrients**. v. 11, n. 9, p. 2059, 2019.
- 68 MILLER, K.D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. **CA Cancer J. Clin.** v. 69 p, 363-385, 2019.
- 69 MOELLER, S.M. et al. Dietary patterns: Challenges and opportunities in dietary patterns research. **J. Am. Diet. Assoc.** v. 107, p. 1233–1239, 2007.
- 70 MOLINA, M. C. et al. Reprodutibilidade e validade relativa do Questionário de Frequência Alimentar do ELSA-Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 29, n. 2, p. 379-389, 2013.
- 71 MOMENIMOVAHED, Z.; SALEHINIYA, H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. **Breast Cancer (Dove Med Press)**. v. 10, n. 11, p. 151-164, 2019.
- 72 MOORMAN, P.G.; TERRY, P.D. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. **Am J Clin Nutr.** v. 80, p. 5–14, 2004.
- 73 MOORMAN, P.G; TERRY P.D. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. **Am J Clin Nutr.** v. 80, n. 5–14, 2004.
- 74 MORZE J. et al. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of câncer. **European Journal of Nutrition**. v. 60, n. 3, p. 1561–1586, 2021.
- 75 NIH, **National Institute of Health Sciences Research**. Triangle Park, USA. Disponível em: <https://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.htm>. Acesso em: 8 jan. 2021.
- 76 OBÓN-SANTACANA, M. et al. Dietary Inflammatory Index, Dietary Non-Enzymatic Antioxidant Capacity, and Colorectal and Breast Cancer Risk (MCC-Spain Study) **Nutrients**. v.11, n. 6, p. 1406, 2019.
- 77 OLINTO M.T.A. **Padrões alimentares: análise se componentes principais**. In: **Kac G, Sichieri R, Gigante DP, eds. Epidemiologia Nutricional**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz/Atheneu, 213-25, 2007.

- 78 OMRON Healthcare. **Manual de Instruções: Balança de Controle Corporal (Balança de Bioimpedância)** – Modelo HBF-514C. São Paulo, 2014. 48p.
- 79 PANAGIOTAKOS, D.B; PITSAVOS, C.; STEFANADIS C. Alpha-priori and alpha-posterior dietary pattern analyses have similar estimating and discriminating ability in predicting 5-Y incidence of cardiovascular disease: methodological issues in nutrition assessment. **J Food Sci.** v. 74, n. 7, p. H218-224, 2009.
- 80 PATTERSON, E. et al. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. **J Nutr Metab.** v. 2012, p. 539426, 2012.
- 81 PEREIRA J.C.R. **Análise de dados qualitativos: estratégias metodológicas para as ciências da saúde, humanas e sociais.** EDUSP. 1999.
- 82 PITANGA, F.J.G.; LESSA, I. Indicadores antropométricos de obesidade como instrumento de triagem para risco coronariano elevado em adultos na cidade de Salvador-Bahia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2005;85, 26-31.
- 83 PRABHAKARAN, D. et al. Definitions and Potential Health Benefits of the Mediterranean Diet: Views from Experts around the World. **BMC Med.** v. 2, n. 112, 2014.
- 84 RAZZAGHI H. et al. Association between mammographic density and basal-like and luminal A breast cancer subtypes. **Breast Cancer Res.** v. 15, n. 5, p. R76, 2013.
- 85 REUTER S. et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? **Free Radic Biol Med.** 49(11): 1603–16, 2010.
- 86 RIGI, S. et al. The association between plant-based dietary patterns and risk of breast cancer: a case-control study. **Sci Rep** v. 11, p. 3391, 2021.
- 87 ROMANOS-NANCLARES A. et al. Carbohydrate quality index and breast cancer risk in a Mediterranean cohort: The SUN project. **Clin Nutr.** v. 40, n. 1, p. 137-145, 2021.
- 88 ROSSI, R.E. et al (2014) The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer. **Anticancer Res.** v. 34, p. 6861–6875, 2014.

- 89 RUDOLPH A.; CHANG-CLAUDE J.; SCHMIDT M.K. Gene-environment interaction and risk of breast cancer. **Br J Cancer**. v. 114, n. 125, 2016.
- 90 RUSH, E.C. Water: Neglected, unappreciated and under researched. **Eur. J. Clin. Nutr.** v. 67, n. 5, p. 492–495, 2013.
- 91 SCHWINGSHACKL, L. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: na updated systematic review and meta-analysis. **Nutrients**. v. 9, n.10, 2017.
- 92 SHIVAPPA N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutr**. v. 17, p. 1689–1696, 2014.
- 93 SHIVAPPA N. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutr**. v.17, p. 1689e96, 2014.
- 94 SHIVAPPA, N. et al. Inflammatory potential of diet and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in national health and nutrition examination survey III study. **Eur J Nutr**. v. 56, n. 2, p. 683-692, 2017.
- 95 SHIVAPPA, N. et al. The Inflammatory Potential of Diet is Associated with Breast Cancer Risk in Urban Argentina: A Multilevel Analysis. **Nutr Cancer** v. 8, p. 1-10, 2020.
- 96 SHIVAPPA, N. et al. Prospective study of dietary inflammatory index and risk of breast cancer in Swedish women. **British journal of cancer**. v. 113, n. 7, p. 1099-1103, 2015.
- 97 SHIVAPPA, N. et al. Association between the dietary inflammatory index and breast cancer in a large Italian case–control study. **Mol. Nutr. Food Res**. v. 61, p. 1600500, 2017.
- 98 SORLIE, T. et al. Gene expression. Patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 98, n. 19, p. 10869-10874, 2001.
- 99 STEELE, E.M. et al. Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: Evidence from a nationally representative cross-sectional study. **BMJ Open**. v. 6, p. 1–8, 2016.
- 100SUN, Y.S. et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **Int J Biol Sci**. v.13, n. 11, p. 1387-1397, 2017.

- 101SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin.** v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021.
- 102TABUNG F.K. et al. 2016. Patterns of change over time and history of the inflammatory potential of diet and risk of breast cancer among postmenopausal women. **Breast Cancer Res Treat.** v. 159, n.1, p. 139-149, 2016.
- 103THEODORATOU E. et al. Nature, nurture, and cancer risks: genetic and nutritional contributions to cancer. **Annu Rev Nutr.** v. 37, n. 1, p. 293-320, 2017.
- 104TORRES-SÁNCHEZ L. et al. Dieta y cáncer de mama em Latinoamérica [in Spanish]. **Salud Publica Mex.** v. 51, p. S181–S190, 2009.
- 105TOSTI, V.; BERTOZZI, B.; FONTANA, L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. **Gerontol A Biol Sci Med Sci.** v. 73, n.3, p. 318-326, 2018.
- 106TRICHOPOULOU A, COSTACOU T, BAMIA C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. **N Engl J Med.** v. 348, n. 26, p. 2599-608, 2003.
- 107TRICHOPOULOU A. et al. Conformity to traditional mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (european prospective investigation into cancer and nutrition) cohort. **Am J Clin Nutr** v. 92, n. 3, p. 620e5, 2010.
- 108UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP. Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: UNICAMP/NEPA, 2011. 161 p. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco/tabela.php?ativo=tabela>>. Acesso em: 20 out. 2020.
- 109VALDEZ, R. A simple model-based index of abdominal adiposity. **Journal of Clinical Epidemiology.** v. 44, n. 9, 1999.
- 110WAIJERS, P.M.C.M.; FESKENS, E.J.M.; OCKÉ, M.C. A critical review of predefined diet quality scores. **Br. J. Nut.** v. 97, p. 219–231, 2007.

- 111 WANG K., et al. Long-term anti-inflammatory diet in relation to improved breast cancer prognosis: a prospective cohort study. **NPJ Breast Cancer**. 2020.
- 112 WANG, J. et al. Dietary fat, cooking fat, and breast cancer risk in a multiethnic population. **Nutr Cancer**. v. 60, n. 4, p. 492–504, 2008.
- 113 WEIGEL, M. T; DOWSETT, M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. **Endocr Relat Cancer**, v.17, n. 4, p. 245-262, 2010.
- 114 WILLETT, W.C.; HOWE G.R.; KUSHI L.H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **Am J Clin Nutr**. v. 65, p. 1220S–1228S, 1997.
- 115 WIRFALT, E.; DRAKE, I.; WALLSTROM P. What do review papers conclude about food and dietary patterns? **Food Nutr. Res**. v. 57, 2013.
- 116 World Cancer Research Fund International: Continuous Update Project Summary Report. World Cancer Research Fund. **Nutr Food Sci** v. 37, p. 41–42, 2007.
- 117 World Health Organization. (2000)a. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**.
- 118 World Health Organization. **Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation**. Geneva, 2000b.
- 119 XU L.; PETERSON L.L. The Impact of Diet on Breast Cancer Outcomes. **Current Nutrition Reports**. v. 8, n. 3, p.212–221, 2019.
- 120 ZANG, J. et al. The Association between Dairy Intake and Breast Cancer in Western and Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Breast Cancer**. v. 18, n. 4, p. 313-22, 2015.
- 121 ZUNIGA, K.E. et al. Relationship between fruit and vegetable intake and interference control in breast cancer survivors. **Eur J Nutr**. v. 55, n. 4, p. 1555–62, 2016.

APÊNDICE A

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
 CENTRO DE CIÊNCIAS EM SAÚDE
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E
 NUTRIÇÃO

APÊNDICE A: FICHA DE IDENTIFICAÇÃO

Índice inflamatório da dieta e adesão à dieta do mediterrâneo em mulheres com câncer de mama

FICHA DE IDENTIFICAÇÃO N°: _____

Dados Pessoais:

Nome Completo:

Data de Nascimento:/...../Idade: Grupo: Est (.....) Cont (.....)/ Pré
 (.....x) Pós (.....)

Endereço:

Ponto de Referência:

Bairro:Cidade/Estado:.....

.....

Telefone (s):

(.....)(.....)

Estilo de Vida:

Fumante: (...) Sim (.....) Não Há quanto tempo?.....

Etilista: (...) Sim (.....) Não Há quanto tempo?

Atividade Física: (...) Sim (.....) Não

Qual?

Frequência Semanal?Há quanto

tempo?

Dados Familiares e Clínicos:

Idade da 1ª menstruação:

Nº de Gestações? Nº de Partos? Nº de

Filhos?

Idade da 1ª gravidez?

Fez AMEX? (....)Sim(.....)Não Por quanto tempo para cada

filho?.....

Menopausa: (...) Sim (.....) Não Idade da Última

Menstruação:

Usa Medicamentos? (...) Sim (.....) Não

Quais?

Usa Suplementos? (...) Sim (.....) Não

Quais?

Usa Anticoncepcionais? (...x..) Sim (.....) Não

Por quanto tempo?

Antecedente familiar de Câncer?

(....) Sim (....) Não Quem?

Qual local?

Presença de Doenças? (....) Sim (....) Não

() DM () HAS () Dislip. () DCV Quais? () Hepatopatias

() Distúrbios na Tireoide

Nódulo Mamário Benigno? (....) Sim (....) Não Tipo.....

Tamanho:Cisto? (....) Sim (....) Não

.....

Histerectomia (.....) Sim (.....)Não.....

Neoplasia Mamária: (....) Sim (....) Não Tumor Primário: (....) Sim

(....) Não

Recidiva: (....) Sim (....) Não Tempo de Diagnóstico:

Metástase: (....) Sim (....) Não Órgão:

Tamanho do Tumor: Localização na

Mama: Classificação Molecular:

Estadiamento da Neoplasia:

Observações:.....

.....

.....

.....

.....

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CENTRO DE CIÊNCIAS EM SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E
NUTRIÇÃO

**Índice inflamatório da dieta e adesão à dieta do mediterrâneo em
mulheres com câncer de mama**

FICHA DE AVALIAÇÃO N°: _____

Identificação:

Nome

Completo:

Iniciais:Grupo: Estudo (.....) Controle (.....) / Pré (.....)

Pós (.....)

Estado Nutricional:

Altura (cm):Peso (Kg):

IMC(Kg/m²):

Estado Nutricional:CQ (cm):

CC (cm):Classificação do Risco Metabólico:

CPescoço (cm): Classificação:

Composição Corporal e Taxa Metabólica Basal:

% Gordura Corporal: Classificação:

% Gordura Visceral: Classificação:

Massa Magra: Classificação:

TMB (Kcal/dia): Idade biológica:

Observações:

APÊNDICE B

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
CENTRO DE CIÊNCIAS EM SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E
NUTRIÇÃO

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Índice inflamatório da dieta e adesão à dieta do mediterrâneo em mulheres com câncer de mama

Instituição/Departamento: Universidade Federal do Piauí /
Departamento de Nutrição

Pesquisador responsável: Dra. Nadir do Nascimento Nogueira

Pesquisadores participantes: Daniele Rodrigues Carvalho Caldas

Telefone para contato: (86) 999679681

Você está sendo convidada para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomara decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte aos responsáveis pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas

vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma.

DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a “Índice inflamatório da dieta e adesão à dieta do mediterrâneo em mulheres com câncer de mama”. Será necessário responder, de forma totalmente voluntária, um questionário, com perguntas relacionadas aos aspectos clínicos: à idade, tipo de tumor, localização, tempo de diagnóstico, tratamentos oncológicos utilizados, metástase, existência de recidiva, uso de suplementos antioxidantes. O segundo questionário é sobre consumo alimentar por meio de um questionário de frequência alimentar (QFA). Será verificado seu peso, altura, circunferência da cintura e quadril, realizada ainda a bioimpedância elétrica para avaliar sua composição de gordura corporal.

As informações estudadas serão mostradas nos meios científicos e as informações pessoais não serão divulgadas, fazendo-se uso somente dos resultados do grupo estudado. Assim, nenhuma pessoa terá conhecimento de suas respostas, a não ser a própria equipe de pesquisadores e o Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí, se for necessário. Os resultados dessa pesquisa poderão ser úteis para

definir uma forma de melhorar a eficácia do tratamento oncológico. Em caso de dúvida, poderá ter acesso às informações e esclarecimento de dúvidas em qualquer etapa do estudo, entrando em contato com os pesquisadores responsáveis, pelo telefone (86) 999679681. Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA
COMO SUJEITO

Eu _____, RG: _____

CPF: _____ abaixo assinado, concordo em participar do estudo, “ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E ADESÃO À DIETA DO MEDITERRÂNEO EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA” como sujeito. Fui suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízos ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito de pesquisa ou representante legal para a participação neste estudo.

Teresina, ____ de _____ de 2017.

Assinatura da Participante

Assinatura do Pesquisador

Instrumento - Questionário de Frequência Alimentar Semi quantitativo. Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

07. O(a) Sr(a) usa adoçante artificial?	
<input type="checkbox"/> Não	
<input type="checkbox"/> Sim ----->	08. Qual o tipo?
	<input type="checkbox"/> Líquido (embalagem transparente)
	<input type="checkbox"/> Líquido (embalagem opaca)
	<input type="checkbox"/> Pó
	<input type="checkbox"/> Stévia
<input type="checkbox"/> Forno e Fogão	
09. Em sua casa que tipo de ÓLEO/GORDURA é usado no COZIMENTO/PREPARO de refeições? [Marque o óleo de uso mais frequente].	
<input type="checkbox"/> óleo soja	
<input type="checkbox"/> óleo de milho/girassol/canola	
<input type="checkbox"/> azeite de oliva	
<input type="checkbox"/> óleo composto (azeite de oliva + óleo de soja)	
<input type="checkbox"/> azeite de dendê	
<input type="checkbox"/> margarina	
<input type="checkbox"/> manteiga	
<input type="checkbox"/> banha	

Instrumento - Questionário de Frequência Alimentar Semi quantitativo. Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

<input type="checkbox"/> não se usa óleo/gordura
<input type="checkbox"/> não sei
10. Que tipo de ÓLEO/AZEITE o(a) Sr(a) costuma usar em saladas? [Marque o óleo de uso mais frequente].
<input type="checkbox"/> óleo soja
<input type="checkbox"/> óleo de milho/girassol/canola
<input type="checkbox"/> azeite de oliva
<input type="checkbox"/> óleo composto (azeite de oliva + óleo de soja)
<input type="checkbox"/> não se usa óleo/azeite
<input type="checkbox"/> não sei
11. Quando o(a) Sr(a) come CARNE DE BOI/VACA, PORCO ou CARNEIRO, costuma tirar a gordura visível?
<input type="checkbox"/> nunca/raramente
<input type="checkbox"/> algumas vezes
<input type="checkbox"/> sempre
12. Quando o(a) Sr(a) come CARNE DE FRANGO ou OUTRO TIPO DE AVE, costuma tirar a pele?
<input type="checkbox"/> nunca/raramente

Instrumento - Questionário de Frequência Alimentar Semi quantitativo. Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)

<input type="checkbox"/> algumas vezes	
<input type="checkbox"/> sempre	
13. NOS ÚLTIMOS SEIS MESES o(a) Sr(a) mudou seus hábitos alimentares ou está fazendo dieta por algum motivo? Se for o caso, escolha mais de uma resposta.	
<input type="checkbox"/> Não	
<input type="checkbox"/> Sim ----->	14. Qual foi o motivo?
	<input type="checkbox"/> para perda de peso
	<input type="checkbox"/> para redução de colesterol
	<input type="checkbox"/> para redução de sal
	<input type="checkbox"/> dieta vegetariana/redução de carnes
	<input type="checkbox"/> para ganho de peso
	<input type="checkbox"/> para diabetes
<input type="checkbox"/> por outro motivo. 15. Especifique:	