



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Jaqueline Schroeder

Influência da adesão às recomendações da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR)* sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama

Florianópolis

2021

Jaqueline Schroeder

Influência da adesão às recomendações da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de mestre em Nutrição.
Orientadora: Prof^ª. Patricia Faria Di Pietro, Dr^ª.

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Schroeder, Jaqueline

Influência da adesão às recomendações da World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama / Jaqueline Schroeder ; orientadora, Patricia Faria Di Pietro, 2021.
300 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. WCRF/AICR. 3. Neoplasia mamária. 4. Dano oxidativo. 5. Sobrevida. I. Di Pietro, Patricia Faria . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós Graduação em Nutrição. III. Título.

Jaqueline Schroeder

Influência da adesão às recomendações da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR)* sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Cecília Cesa Schiavon, Dr.^a

Profissional autônoma

Prof.^a Daniela Barbieri Hauschild, Dr.^a

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Gabriele Rockenbach, Dr.^a

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Nutrição.

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof.^a Patricia Faria Di Pietro, Dr.^a

Orientadora

Florianópolis, 2021

Este trabalho é dedicado à minha família, ao meu noivo, aos meus amigos e professores que sempre me apoiaram ao longo desta jornada do mestrado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por sempre iluminar meus caminhos e me proporcionar sabedoria e direção. Minha força e minha esperança vêm de Ti.

Aos meus pais Silvio e Kátia pelo apoio incondicional em todas as minhas escolhas pessoais, acadêmicas e profissionais. Por me proporcionarem amor, carinho e compreensão em todos os momentos e sempre quererem o meu bem.

À minha irmã Karina por ser minha fiel companheira desde a infância e por me apoiar em minhas decisões. A vida perto de você torna-se mais leve e divertida.

Ao meu noivo Lucas, que me ama verdadeiramente e me faz tão feliz. Obrigada por todo o apoio e amor, e também por construirmos e concretizarmos tantos sonhos juntos.

À minha professora orientadora Dr^a Patricia Faria Di Pietro, por ter me escolhido para ser sua orientanda, por ter confiado em mim e por ter me proporcionado tantas oportunidades dentro do Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN). Agradeço por todos os ensinamentos compartilhados, pelo acolhimento e pela empatia.

À doutoranda e amiga Luiza Kuhnen Reitz, que me ensina tanto desde a graduação em Nutrição quando foi minha professora, e continua me ensinando em nossas atividades do PPGN. Obrigada por me acolher quando eu entrei no Programa, pela parceria em nossas atividades relacionadas às nossas pesquisas, e por me proporcionar oportunidades de colaborar com seus trabalhos.

À querida Marina Raick, pelas contribuições e atuação fundamental em nosso projeto de extensão PROBOLSAS e nas atividades de iniciação científica, pela confiança em me permitir ser sua colaboradora do Trabalho de Conclusão de Curso, e por toda a ajuda na coleta de dados da minha pesquisa.

À professora Dr.^a Yara Maria Franco Moreno, pela orientação quanto às análises estatísticas desta dissertação e por todo o conhecimento compartilhado.

À doutoranda e amiga Cândice Laís Knöner Copetti, por me acolher no PPGN, me apoiar em minhas atividades acadêmicas e profissionais, e principalmente pela amizade que desenvolvemos. Você é uma inspiração para mim em todos os sentidos.

Às minhas amigas mestrandas que Deus colocou no meu caminho nesta trajetória, em especial Camila Tureck e Cristiane de Souza. Esta etapa do mestrado ficou mais leve ao lado de vocês. Obrigada pelos momentos compartilhados e pela amizade!

Às professoras Daniela Barbieri Hauschild, Cecília Cesa Schiavon, Gabriele Rockenbach, Giana Zarbato Longo e à Dr^a Sheyla de Liz por aceitarem compor a minha banca de defesa de dissertação de mestrado, por todos os conhecimentos compartilhados e contribuições para a minha pesquisa.

Ao Dr. Daniel Di Pietro, pelo apoio e confiança em mim durante a coleta de dados no Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON).

Às professoras e colegas de profissão Gabriella Bettiol Feltrin e Camila Tomio, por todo o apoio durante o processo seletivo de mestrado do PPGN, pela confiança no meu trabalho e pelas oportunidades profissionais que me proporcionaram. Obrigada pela amizade, carinho e reconhecimento.

Às professoras Patrícia de Fragas Hinnig e Francilene Gracieli Kunradi Vieira, que me apoiaram desde o início da redação do meu projeto de pesquisa, que transmitiram os conhecimentos com tanta clareza nas disciplinas do PPGN, e contribuíram tanto com minhas pesquisas.

Ao prof. Dr. Edson Luiz da Silva pelo apoio referente ao tema desta dissertação e por permitir a realização das análises bioquímicas em seu laboratório de pesquisa.

Aos demais professores do PPGN, por ensinarem com tanta maestria e serem docentes exemplares.

Aos membros do Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo (GENEO) que sempre estiveram dispostos a me auxiliar, a me ensinar e serem inspiradores. Nossos encontros quinzenais virtuais do GENEO nos mantiveram mais próximos, mesmo distantes durante a pandemia da COVID-19.

Às minhas amigas Camila, Haide e Mozieli, por eu poder contar com vocês em todos os momentos e por tornarem minha vida mais feliz.

Aos meus colegas da turma de mestrado de 2019/2 pelos momentos, experiências e conhecimentos compartilhados. Muito obrigada também pela confiança que depositaram em mim para eu ser representante de turma ao longo destes dois anos de mestrado.

“E, tudo quanto fizerdes, fazei-o de todo o coração.”

Colossenses 3:23

RESUMO

Introdução: Sabe-se que a obesidade e certas exposições alimentares elevam o estresse oxidativo, fenômeno atrelado ao surgimento e recidiva do câncer de mama. Devido a esta associação, a *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) atualizaram em 2018 recomendações sobre prevenção ao câncer e recidiva, principalmente relacionadas ao consumo alimentar e atividade física. A adesão adequada às recomendações da WCRF/AICR parece resultar em melhora das concentrações de biomarcadores de estresse oxidativo, redução do risco, incidência e recidiva do câncer de mama, porém mais estudos são necessários para corroborar tais associações. **Objetivo geral:** investigar o impacto das recomendações da WCRF/AICR sobre biomarcadores do estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida em 10 anos e recidiva em mulheres com câncer de mama. **Método:** estudos observacionais e analíticos, com amostras de pacientes com câncer de mama avaliadas antes e após o tratamento adjuvante. A dissertação conta com dois estudos, sendo o primeiro para associar o escore WCRF/AICR com biomarcadores (n = 78); e o segundo para associar o escore com desfechos clínicos (n = 101). Os dados obtidos nos dois momentos (entre 2006/2011) foram informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas, de consumo alimentar e de biomarcadores de estresse oxidativo. Calculou-se o escore WCRF/AICR das pacientes nos dois momentos. Em 2020/2021, coletou-se dados sobre mortalidade, sobrevida e recidiva. Teste *t* de Student ou teste Mann-Whitney e análises de regressão linear múltipla foram aplicados para associar o escore WCRF/AICR com os biomarcadores; teste *t* pareado ou teste de Wilcoxon foram usados para análises intragrupo. A amostra foi analisada em: grupo de baixa a moderada adesão às recomendações (grupo “BAIXA-MÉDIA”); e grupo de elevada adesão (grupo “ALTA”). Curvas de Kaplan-Meier, modelos de regressão logística e regressão de Cox foram elaborados para associar o escore WCRF/AICR com mortalidade, sobrevida e recidiva, sendo nestes casos o escore dividido em tercís. Elaboraram-se produtos técnicos *online* sobre as recomendações da WCRF/AICR para sobreviventes do câncer e público em geral. **Resultados:** O escore WCRF/AICR das pacientes no momento basal foi inversamente associado a alterações nas concentrações de proteínas carboniladas após o tratamento adjuvante (β ajustado = -0,341; p = 0,02); o grupo BAIXA-MÉDIA mostrou concentrações mais baixas de glutatona reduzida (GSH) (p = 0,003) e concentrações aumentadas de hidroperóxidos lipídicos (FOX) (p = 0,002) e proteínas carboniladas (p = 0,001) após o tratamento. Pacientes com menor adesão ao escore (1º tercís) tiveram uma menor chance de sobrevida em 10 anos quando comparadas às pacientes com maiores escores (2º e 3º tercís) (p = 0,045, HR = 0,166, IC 95% 0,28 - 0,96). Como produtos técnicos, realizou-se três palestras e 15 materiais informativos sobre as recomendações da WCRF/AICR. **Conclusão:** o elevado escore WCRF/AICR antes do tratamento adjuvante parece conferir maior proteção contra o estresse oxidativo exacerbado durante o tratamento do câncer de mama. A adesão adequada às recomendações da WCRF/AICR também parece melhorar a expectativa de vida das pacientes. Os produtos técnicos sobre as recomendações da WCRF/AICR podem auxiliar a melhorar os hábitos de vida de sobreviventes do câncer e sociedade em geral.

Palavras-chave: WCRF/AICR. Escore. Neoplasia mamária. Dano oxidativo. Sobrevida. Recidiva. Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: It is known that obesity and certain dietary exposures increase oxidative stress, a phenomenon linked to the emergence and recurrence of breast cancer. Due to this association, the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) in 2018 updated recommendations on cancer and relapse prevention, mainly related to food consumption and physical activity. Proper adherence to WCRF/AICR recommendations can result in improved concentrations of oxidative stress biomarkers, reduced risk, incidence and recurrence of breast cancer, but further studies are needed to corroborate such associations. **General objective:** to investigate the impact of WCRF/AICR recommendations on biomarkers of oxidative stress, mortality, 10-year survival and relapse in women diagnosed with breast cancer. **Method:** a before-and-after study, with a sample of breast cancer patients evaluated before and after adjuvant treatment. The data obtained at both times (between 2006 and 2011) were sociodemographic, clinical, anthropometric, food consumption and oxidative stress biomarkers information. The patients' WCRF/AICR score was calculated at both times. In 2020 and 2021, data on mortality, survival and recurrence were collected. The sample for the association of the WCRF/AICR score and biomarkers included 78 women; and the association of the score with clinical outcomes involved 101 women. Student's *t* test or Mann-Whitney test and multiple linear regression analyzes were applied to associate the WCRF/AICR score with biomarkers; Paired *t*-test or Wilcoxon test were used for intragroup analyses. The sample was analyzed in two groups: a group with low to moderate adherence to the WCRF/AICR recommendations ("LOW-MEDIUM" group); and the high adherence group ("HIGH" group). Kaplan-Meier curves, logistic regression models and Cox regression were designed to associate the WCRF/AICR score with mortality, survival and recurrence, in which case the score was divided into tertiles. Online technical products were developed on WCRF/AICR recommendations for cancer survivors and the general public. **Results:** The baseline WCRF/AICR score was inversely associated with changes in carbonyl protein concentrations after adjuvant treatment (adjusted $\beta = -0.341$; $p = 0.02$); the LOW-MEDIUM group showed lower concentrations of reduced glutathione (GSH) ($p = 0.003$) and increased concentrations of lipid hydroperoxides (FOX) ($p = 0.002$) and carbonyl proteins ($p = 0.001$) after adjuvant treatment. Women with lower adherence to the score (1st tertile) had a lower chance of survival at 10 years when compared to patients with higher scores (2nd and 3rd tertiles) ($p = 0.045$, HR = 0.166, 95% CI 0, 28 - 0.96). The technical products consisted of three lectures and 15 informational materials on the WCRF/AICR recommendations. **Conclusion:** it is suggested that the high WCRF/AICR score before adjuvant treatment may provide greater protection against exacerbated oxidative stress during breast cancer treatment. Adequate adherence to the WCRF/AICR recommendations also appears to improve patients' life expectancy. Technical products can help to improve the lifestyle of cancer survivors and society in general.

Keywords: WCRF/AICR. Score. Breast neoplasm. Oxidative damage. Survival. Relapse. Mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Recomendações do relatório da WCRF/AICR de 2018 de prevenção ao câncer e à recidiva.....	47
Figura 2 – Linha do tempo da coleta de dados da pesquisa, junho de 2021.....	64
Figura 3 – Processo de amostragem da pesquisa para investigar a associação da adesão às recomendações da WCRF/AICR e biomarcadores de estresse oxidativo. Florianópolis, junho de 2021.....	67
Figura 4 – Processo de amostragem para investigar a influência da adesão às recomendações da WCRF/AICR sobre mortalidade, tempo de sobrevivência e recidiva. Florianópolis, junho de 2021.....	68
Figura 5 – Fluxograma da coleta de dados adicionais (fase 2) da pesquisa. Florianópolis, junho de 2021.....	83
Figura 6 (manuscrito) - Fluxograma da amostra de participantes no momento basal (T0) e após o tratamento adjuvante (T1). Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	100
Figura 7 - Associações de desfechos clínicos com tercís de escore da WCRF/AICR de mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2021.....	135

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Termos adotados para a pesquisa bibliográfica destinada à construção do referencial teórico relacionados às recomendações da WCRF/AICR e estresse oxidativo no câncer nas bases de dados <i>PubMed</i> , <i>SciELO</i> , <i>Scopus</i> e <i>Medline</i> . Florianópolis, junho de 2021.....	27
Quadro 2 – Termos adotados para a pesquisa bibliográfica destinada à construção do referencial teórico relacionados às recomendações da WCRF/AICR e mortalidade, sobrevida e recidiva de câncer nas bases de dados <i>PubMed</i> , <i>SciELO</i> , <i>Scopus</i> e <i>Medline</i> . Florianópolis, junho de 2021.....	27
Quadro 3 – Publicações científicas sobre a associação entre a adesão às recomendações da WCRF/AICR e mortalidade, sobrevida e recidiva.....	58
Quadro 4 – Sistema de pontuação padronizado de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre prevenção de câncer e de recidiva da doença.....	79
Quadro 5 – Descrição das variáveis utilizadas na pesquisa para estatística descritiva e análise dos dados. Florianópolis, junho de 2021.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (manuscrito) - Sistema de pontuação padronizado de adesão às recomendações da WCRF/AICR sobre prevenção do câncer e recidiva da doença.....	103
Tabela 2 (manuscrito) - Características sociodemográficas e clínicas das participantes no momento basal (T0) de acordo com o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	107
Tabela 3 (manuscrito) - Mudanças no escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (total e por componente) antes do tratamento adjuvante (T0) e após o tratamento adjuvante (T1) para o câncer de mama. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	109
Tabela 4 (manuscrito) - Escore WCRF/AICR (total e por componente) de acordo com os grupos de adesão às recomendações da WCRF/AICR no momento basal. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	110
Tabela 5 (manuscrito) - Comparação das mudanças nos valores de biomarcadores de estresse oxidativo de acordo com os grupos de escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR no momento basal. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	112
Tabela 6 (manuscrito) - Associação do escore WCRF/AICR no momento basal com alterações nos biomarcadores de estresse oxidativo após o tratamento adjuvante. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	113
Tabela S1 (material suplementar do manuscrito) - Características sociodemográficas e clínicas das participantes investigadas após o tratamento adjuvante (T1) de acordo com o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	128
Tabela S2 (material suplementar do manuscrito) - Biomarcadores de acordo com o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR nos dois momentos do estudo. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	130
Tabela S3 (material suplementar do manuscrito) - Associações do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR com biomarcadores de estresse oxidativo em ambos os momentos da pesquisa. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	130
Tabela S4 (material suplementar do manuscrito) - Associação do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR após o tratamento adjuvante com alterações nos biomarcadores de estresse oxidativo. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.....	131

Tabela 7 – Características sociodemográficas e clínicas das participantes da pesquisa de acordo com tercís de escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2021.....	133
Tabela 8 – Associações entre o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (1º tercíl <i>versus</i> 2º e 3º tercís) e desfechos clínicos das participantes da pesquisa. Florianópolis, Santa Catarina, 2021.....	135
Tabela 9 – Desfechos clínicos de pacientes com câncer de mama de acordo com tercís de escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (1º tercíl <i>versus</i> 2º e 3º tercís) de 2018. Florianópolis, Santa Catarina, 2021.....	138

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMA	Amigas da Mama
ABIEC	Associação Brasileira de Indústrias Exportadoras de Carnes Bovinas
AICR	<i>American Institute for Cancer Research</i>
BHT	Butil hidroxitolueno
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior
CAT	Catalase
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNS	Cartão Nacional de Saúde
CEPON	Centro de Pesquisas Oncológicas
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
COVID-19	Doença do coronavírus de 2019
CPF	Cadastro de Pessoa Física
DCNTs	Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNPH	2,4 dinitrofenilhidrazina
DIU	Dispositivo intrauterino
DP	Desvio-padrão
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
DTNB	Ácido 3-ditionitrobenzoico
ECM	Exame Clínico das Mamas
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
ER	Receptor de Estrogênio
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAPESC	Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina
FOX	Oxidação ferrosa de alaranjado de xilenol
FRAP	Potencial antioxidante redutor férrico
GENEO	Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo
GC	Grupo Comparação
GI	Grupo Intervenção

GPx	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione reduzida
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HER2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HIV+	Diagnóstico positivo para vírus da imunodeficiência adquirida
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
IQ	Intervalo interquartil
LACA	Laboratório de Comportamento Alimentar
LMR	Limite Máximo Recomendável
Medline	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
MeSh	<i>Medical Subject Headings</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PIBIC	Programa Institucional de Iniciação Científica e Tecnológica
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PPGN	Programa de Pós-Graduação em Nutrição
PR	Receptor de Progesterona
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RG	Registro Geral
RNM	Ressonância Magnética
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SBM	Sociedade Brasileira de Mastologia
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SOD	Superóxido dismutase
SUS	Sistema Único de Saúde
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TCA	Ácido tricloroacético
TCC	Trabalho de Conclusão de Curso
TNB	Ânion tiolato
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TPP	Trifenilfosfina
TPTZ	2,4,6-tri (2-pyridil)-s-triazina
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
UNIVILLE	Universidade da Região de Joinville
USDA	Departamento de Agricultura dos Estados Unidos
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	21
1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA.....	21
1.2 OBJETIVOS.....	24
1.2.1 Objetivo geral.....	24
1.2.2 Objetivos específicos.....	25
1.3 ESTRUTURA GERAL DO DOCUMENTO.....	25
CAPÍTULO 2 - REFERENCIAL TEÓRICO.....	26
2.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS RELEVANTES PARA A PESQUISA.....	26
2.2 CÂNCER DE MAMA.....	29
2.2.1 Aspectos epidemiológicos do câncer de mama.....	29
2.2.2 Conceito e subtipos clínicos do câncer de mama.....	32
2.2.3 Etiologia do câncer de mama.....	33
2.2.4 Diagnóstico do câncer de mama.....	36
2.2.5 Tratamento clínico do câncer de mama.....	39
2.3 ESTRESSE OXIDATIVO E CÂNCER DE MAMA.....	40
2.3.1 Conceito e principais definições em estresse oxidativo.....	40
2.3.2 Relação entre estresse oxidativo e câncer de mama.....	43
2.3.3 Tratamento adjuvante no câncer de mama e estresse oxidativo.....	44
2.4 RECOMENDAÇÕES DA WCRF/AICR 2018.....	46
2.4.1 Associação entre as recomendações da WCRF/AICR e marcadores de estresse oxidativo.....	56
2.4.2 Recomendações da WCRF/AICR e dados de mortalidade, sobrevida e recidiva de indivíduos com câncer.....	57
CAPÍTULO 3 - MÉTODO.....	60
3.1 INSERÇÃO DO ESTUDO.....	60
3.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	63
3.3 DESCRIÇÃO DO LOCAL E POPULAÇÃO EM ESTUDO.....	65
3.4 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E PROCESSO DE AMOSTRAGEM.....	66
3.5 ETAPAS DA PESQUISA.....	69
3.6 PROCESSO DE COLETA DE DADOS.....	69

3.6.1	Informações sociodemográficas, clínicas e antropométricas (fase 1)	69
3.6.2	Informações sobre consumo alimentar (fase 1)	71
3.6.3	Informações sobre biomarcadores de estresse oxidativo (fase 1)	73
3.6.3.1	<i>Glutathiona reduzida</i>	74
3.6.3.2	<i>Capacidade antioxidante sérica</i>	74
3.6.3.3	<i>Hidroperóxidos lipídicos</i>	75
3.6.3.4	<i>Proteínas carboniladas plasmáticas</i>	76
3.6.3.5	<i>Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico</i>	76
3.6.4	Sistema de pontuação padronizado da WCRF/AICR 2018 (fase 1)	77
3.6.5	Informações adicionais - mortalidade, sobrevida e recidiva (fase 2)	82
3.7	MODELO DE ANÁLISE.....	85
3.8	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	88
3.9	PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	90
3.10	ELABORAÇÃO E DIVULGAÇÃO DOS PRODUTOS TÉCNICOS.....	91
	CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	94
4.1	ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESCORE DE ADESÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DA WCRF/AICR E BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO.....	94
4.2	INFLUÊNCIA DO ESCORE DE ADESÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DA <i>WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH</i> SOBRE MORTALIDADE, SOBREVIDA E RECIDIVA.....	132
4.2.1	Objetivos	132
4.2.2	Resultados	132
4.2.3	Discussão	138
4.2.4	Conclusões	141
4.3	PRODUTOS TÉCNICOS SOBRE AS RECOMENDAÇÕES DA WCRF/AICR.....	142
4.3.1	Objetivo	142
4.3.2	Resultados	142
4.3.3	Discussão	144
4.3.4	Conclusões	146
	CAPÍTULO 5 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	147
	REFERÊNCIAS	149
	APÊNDICES	176

ANEXOS.....	266
--------------------	------------

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA

O câncer de mama, definido pelo crescimento descontrolado de células e formação de tumor maligno no tecido mamário com potencial de acometer outras partes do corpo, é uma doença heterogênea e uma ameaça para a saúde e bem-estar da população (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019). Entre mulheres do mundo, este é o tipo de neoplasia mais diagnosticado e a principal causa de morte por câncer, seguido pelos cânceres pulmonar e colorretal. Para o ano de 2020, em âmbito global, a estimativa foi de 2,2 milhões de casos recém-diagnosticados de câncer de mama em mulheres, o que representa cerca de 11,7% de todos os cânceres estimados e o equivalente a 1 em cada 4 casos de câncer em indivíduos do gênero feminino (SUNG et al., 2021).

No Brasil, o carcinoma mamário é o tumor maligno que mais acomete mulheres desde 1979, com exceção aos tumores de pele não melanoma (BRASIL, 2015a). Sem considerar os cânceres de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo de neoplasia com maior número de casos novos entre a população brasileira feminina, acometendo 29,7% das mulheres, em segundo lugar os cânceres de cólon e reto (9,2%) e em terceiro lugar o câncer de colo do útero (7,5%) (BRASIL, 2021). As regiões brasileiras mais afetadas pelo câncer de mama são a região Sudeste, com um risco de 81,06 por 100 mil mulheres, e a região Sul, com risco de 71,16 por 100 mil. Em contrapartida, as regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte apresentam riscos de 45,24, 44,29 e 21,34 por 100 mil mulheres, respectivamente. O estado de Santa Catarina encontra-se em 7º lugar no *ranking* dos estados brasileiros que apresentam maior incidência de câncer de mama, com uma estimativa de 3.370 novos casos da doença para 2020 (BRASIL, 2020a).

Quanto à mortalidade por câncer de mama, em 2019 a doença ocasionou cerca de 18 mil óbitos, seguido do câncer de traqueia, brônquios e pulmões (12,6 mil), e cólon e reto (10,3 mil) na população feminina brasileira (BRASIL, 2021). As maiores taxas de mortalidade por câncer de mama são encontradas nas regiões Sudeste e Sul do país, com 16,14 e 15,08 óbitos/100 mil mulheres, respectivamente (BRASIL, 2020b). Especificamente em Santa Catarina, em 2018 a neoplasia mamária ocasionou 32% das mortes por câncer em mulheres, seguida das neoplasias em

brônquios e pulmões, que compreenderam 28% das mortes por câncer no público feminino (BRASIL, 2019a).

Em relação às taxas de sobrevivência globais em mulheres que tiveram câncer de mama, a sobrevida em 5 anos pode chegar a ser de 24% em mulheres diagnosticadas em estádios mais avançados da doença (WCRF/AICR, 2018a; BRAY et al., 2018). Em centros de referência do Brasil, a sobrevida global em 5 anos é de 88,7%, sendo de 96,8% no estágio I, 94,1% no estágio II e 70,5% no estágio III da doença. Pacientes com tumor mamário triplo-negativo, caracterizado pela inexpressão dos receptores de estrogênio (ER), progesterona (PR) e tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), possuem pior prognóstico, com uma sobrevida média em 5 anos de 56,1% (SIMON et al., 2019). Na cidade de Florianópolis (Santa Catarina), o único estudo identificado mostrou que a sobrevida geral de 5 anos é de 76,2%, sendo os fatores mais comumente associados ao óbito idade menor que 30 anos, analfabetismo e estadiamento grau III da doença (SCHNEIDER; D'ORSI, 2009). Desta forma, as estratégias de detecção precoce do câncer de mama, que compreendem diagnóstico precoce e rastreamento, são importantes para a redução do estágio de apresentação da doença (BRASIL, 2018b). Destacam-se neste sentido o exame clínico das mamas (ECM) e a mamografia. No entanto, em países em desenvolvimento como o Brasil, a cobertura do rastreamento do tumor mamário é insuficiente devido às limitações físicas e financeiras dos serviços de mamografia, o que retarda o diagnóstico do câncer (VIEIRA; FORMENTON; BERTOLINI, 2017).

Estas barreiras no sistema de saúde, em conjunto com fatores como subtipo clínico do câncer de mama, agressividade do tumor, fatores ambientais e de estilo de vida, como dieta e atividade física, influenciam na suscetibilidade ao desenvolvimento do câncer (WCRF/AICR, 2018a; SANTOS; RAMOS; MIGOWSKI, 2019). De acordo com a *World Cancer Research Fund* (WCRF) e a *American Institute for Cancer Research* (AICR), existem diversas evidências de que a obesidade, certas exposições alimentares e o sedentarismo influenciam no surgimento e recidiva, e impactam de forma diferente de acordo com o subtipo clínico deste carcinoma (WCRF/AICR, 2018a; WCRF/AICR, 2018b). Isto porque hábitos de vida inadequados podem influenciar no aumento do estresse oxidativo no organismo, que implica na patogênese de diversas doenças, incluindo o câncer (MORRY; NGAMCHERDTRAKUL; YANTASEE, 2017; EL ASSAR; ANGULO; RODRÍGUEZ-MAÑAS, 2020).

O estresse oxidativo é o termo empregado para designar “o desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes a favor dos oxidantes, o que leva à interrupção da sinalização e controle *redox* e/ou dano molecular” (SIES, 2018). Se não reparados, os danos teciduais podem causar agressões a lipídios, proteínas e DNA de genes pró e anti-tumorigênicos. A peroxidação lipídica e oxidação de aminoácidos conduzem à redução e/ou perda de integridade e função celular, dependendo da gravidade do estresse oxidativo e do local em que este ocorre (GURER-ORHAN et al., 2018). As alterações nos genes são prejudiciais, uma vez que nos genes pró-tumorigênicos estimula-se a carcinogênese propriamente, através de processos como apoptose, angiogênese e metástase; já nos anti-tumorigênicos, reduz-se a capacidade de reparação de rupturas nas etapas de transcrição e tradução do DNA (CHIO; TUVESON, 2017). Fatores como o envelhecimento humano e padrões alimentares inadequados podem intensificar o estresse oxidativo e assim os danos celulares (MOLONEY; COTTER, 2018). Estima-se que cerca de um terço das neoplasias causadas por mutações celulares poderiam ser evitadas por mudanças no estilo de vida, o que inclui melhora na alimentação através de uma dieta rica em alimentos de origem vegetal (BRASIL, 2020c).

Devido a importante associação entre câncer, nutrição e atividade física, a WCRF em parceria com a AICR publicou em 2018 um relatório que compreende um conjunto mundial de evidências sobre proteção e sobrevivência do câncer. Compõem as 10 recomendações para a prevenção do câncer: 1) estar com o peso corporal saudável; 2) ser fisicamente ativo; 3) ingerir uma dieta rica em grãos integrais, vegetais, frutas e leguminosas; 4) limitar o consumo de “*fast food*” e outros alimentos processados ricos em gordura, amido e açúcar; 5) limitar o consumo de carne vermelha e processada; 6) limitar o consumo de açúcar e bebidas açucaradas; 7) limitar o consumo de álcool; 8) não utilizar suplementos nutricionais para a prevenção de câncer; 9) para as mães, amamentar o(s) filho(s), se for possível; 10) depois do diagnóstico de câncer, seguir todas estas recomendações citadas, se conseguir (WCRF/AICR, 2018a).

Destaca-se a relevância do seguimento das recomendações da WCRF/AICR, visto que a adesão a estas orientações já demonstrou resultados benéficos em vários estudos para a prevenção ou redução do risco e incidência do câncer de mama, bem como da recidiva (HARRIS; BERGKVIST; WOLK, 2016; ROMAGUERA et al., 2017; KAŁĘDKIEWICZ1; SZOSTAK-WEĞIEREK, 2019). O seguimento das recomendações da WCRF/AICR aliado ao estado nutricional saudável também pode estar associado a menores concentrações de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação (MORIMOTO et al., 2015). Pesquisadores tem investigado a

associação entre práticas alimentares saudáveis promovidas pela WCRF/AICR e estresse oxidativo, redução de risco e recidiva do câncer de mama, porém os achados ainda são inconclusivos (MORIMOTO et al., 2015; KAŁĘDKIEWICZ1; SZOSTAK-WĘGIEREK, 2018) e as investigações ainda são limitadas, especialmente quando consideradas as orientações atualizadas do terceiro relatório de 2018 da WCRF/AICR (SOLANS et al., 2020). Desta forma, este estudo justifica-se pela necessidade de investigar a influência da adesão às recomendações atualizadas da WCRF/AICR (2018a) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama. Diante do exposto, estabeleceu-se a seguinte pergunta de partida: qual é a influência da adesão às recomendações da WCRF/AICR sobre biomarcadores do estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida em 10 anos e recidiva em mulheres diagnosticadas com câncer de mama?

Esta dissertação faz parte do Grupo de Pesquisa em Comportamento e Consumo Alimentar/CNPq da Linha de Pesquisa do Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo (GENEO) e da Linha de Pesquisa Estudo Dietético e Bioquímico Relacionado com o Estado Nutricional do Grupo de Pesquisa Nutrição e Saúde/CNPq do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN/UFSC). A adesão às recomendações anteriormente publicadas pela WCRF/AICR (2007) já foram exploradas por este grupo de pesquisa em trabalhos que avaliaram as características nutricionais e de estilo de vida de mulheres diagnosticadas com câncer de mama (CECCATTO et al., 2012; BAVARESCO et al., 2016; DE LIZ et al., 2018).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Investigar o impacto das recomendações da *World Cancer Research Fund* (WCRF) e da *American Institute for Cancer Research* (AICR) sobre biomarcadores do estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida em 10 anos e recidiva em mulheres diagnosticadas com câncer de mama.

1.2.2 Objetivos específicos

- Descrever os biomarcadores de estresse oxidativo da amostra;
- Descrever a mortalidade, a sobrevida em 10 anos e a recidiva das mulheres do estudo;
- Identificar o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a);
- Investigar a associação entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo;
- Verificar a influência do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre a mortalidade, sobrevida em 10 anos e recidiva;
- Elaborar e divulgar produtos técnicos sobre as recomendações atualizadas da WCRF/AICR (2018a) para mulheres sobreviventes do câncer de mama e público em geral.

1.3 ESTRUTURA GERAL DO DOCUMENTO

Esta dissertação está estruturada na forma de capítulos. O primeiro capítulo traz a problemática, justificativa, objetivos gerais e específicos da pesquisa. No segundo capítulo, apresenta-se o referencial teórico sobre os principais assuntos da temática da dissertação. O terceiro capítulo traz os métodos da pesquisa, seguido do capítulo quatro, que aborda os resultados e discussão sobre os achados desta dissertação. O capítulo cinco, por sua vez, traz as considerações finais. Na sequência, encontram-se as referências bibliográficas, apêndices e anexos. A dissertação foi elaborada com base nas normas do PPGN/UFSC e está formatada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

CAPÍTULO 2 – REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DEFINIÇÃO DE TERMOS RELEVANTES PARA A PESQUISA

Para o desenvolvimento do referencial teórico, adotou-se como base a utilização de termos descritores em inglês do *Medical Subject Headings* (MeSh) e em português de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Outros termos relevantes para o trabalho que não constavam nestes sistemas também foram adicionados, além de palavras-chave de artigos científicos de referência. Para a construção da ferramenta de busca, optou-se pela utilização dos operadores booleanos AND e OR. Os termos empregados para a busca bibliográfica em bases de dados *online* foram: câncer, estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida, recidiva, *World Cancer Research Fund* e *American Institute for Cancer Research*. Tais termos em conjunto com temáticas e operadores estão apresentados nos Quadros 1 e 2.

A pesquisa bibliográfica deu-se através do acesso às bibliotecas digitais *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Scopus* e ao Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - Medline). *Websites* governamentais pertinentes também foram acessados para complementar o referencial teórico. A revisão de literatura nestas bibliotecas digitais, bem como o acesso aos relatórios da WCRF/AICR de 2007 e 2018 (WCRF/AICR, 2007; 2018a), fundamentaram o conteúdo abordado nos produtos técnicos.

Quadro 1 – Termos adotados para a pesquisa bibliográfica destinada à construção do referencial teórico relacionados às recomendações da WCRF/AICR¹ e estresse oxidativo no câncer nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *Scopus* e *Medline*. Florianópolis, junho de 2021.

Temática	Termos	Operador
Câncer	<i>Neoplasms</i>	OR
	<i>Neoplasia</i>	OR
	<i>Neoplasias</i>	OR
	<i>Neoplasm</i>	OR
	<i>Tumors</i>	OR
	<i>Tumor</i>	OR
	<i>Cancer</i>	OR
	<i>Cancers</i>	OR
	<i>Malignancy</i>	OR
	<i>Malignancies</i>	OR
	<i>“Malignant Neoplasms”</i> <i>“Malignant Neoplasm”</i>	OR
		AND
Estresse oxidativo	<i>“Oxidative stress”</i>	OR
	<i>“Oxidative stresses”</i>	OR
	<i>“Oxidative damage”*</i>	OR
	<i>“Free radical”*</i>	
		AND
<i>World Cancer Research Fund</i>	<i>“World Cancer Research Fund”*</i>	-
		AND
<i>American Institute for Cancer Research</i>	<i>“American Institute for Cancer Research”*</i>	-

¹WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. *Termos não presentes no MeSh por não serem descritores.

Fonte: a autora (2021).

Quadro 2 – Termos adotados para a pesquisa bibliográfica destinada à construção do referencial teórico relacionados às recomendações da WCRF/AICR¹ e mortalidade, sobrevida e recidiva de câncer nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *Scopus* e *Medline*. Florianópolis, junho de 2021 (continua).

Temática	Termos	Operador
Câncer	<i>Neoplasms</i>	OR
	<i>Neoplasia</i>	OR
	<i>Neoplasias</i>	OR
	<i>Neoplasm</i>	OR
	<i>Tumors</i>	OR
	<i>Tumor</i>	OR
	<i>Cancer</i>	OR
	<i>Cancers</i>	OR

¹WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. *Termos não presentes no MeSh por não serem descritores.

Fonte: a autora (2021).

Quadro 2 – Termos adotados para a pesquisa bibliográfica destinada à construção do referencial teórico relacionados às recomendações da WCRF/AICR¹ e mortalidade, sobrevida e recidiva de câncer nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *Scopus* e *Medline*. Florianópolis, junho de 2021 (conclusão).

Temática	Termos	Operador
Câncer	<i>Malignancy</i>	OR
	<i>Malignancies</i>	OR
	<i>“Malignant Neoplasms”</i>	OR
	<i>“Malignant Neoplasm”</i>	
		AND
Mortalidade	<i>Mortality</i>	OR
	<i>Mortalities</i>	OR
	<i>“Case Fatality Rate”</i>	OR
	<i>“Case Fatality Rates”</i>	OR
	<i>“Excess Mortalities”</i>	OR
	<i>“Excess Mortality”</i>	OR
	<i>“Mortality Declines”</i>	OR
	<i>“Mortality Decline”</i>	OR
	<i>“Mortality Determinants”</i>	OR
	<i>“Mortality Determinant”</i>	OR
	<i>“Differential Mortalities”</i>	OR
	<i>“Differential Mortality”</i>	OR
	<i>“Age-Specific Death Rate”</i>	OR
	<i>“Age-Specific Death Rates”</i>	OR
	<i>“Age Specific Death Rate”</i>	OR
	<i>“Death Rate”</i>	OR
<i>“Death Rates”</i>	OR	
<i>“Mortality Rate”</i>	OR	
<i>“Mortality Rates”</i>		
		AND
Sobrevida	<i>Survival</i>	OR
	<i>“Survival Analysis”</i>	
		AND
Recidiva	<i>Recurrence</i>	OR
	<i>Recurrences</i>	OR
	<i>Recrudescence</i>	OR
	<i>Recrudescences</i>	OR
	<i>Relapse</i>	OR
<i>Relapses</i>		
		AND
<i>World Cancer Research Fund</i>	<i>“World Cancer Research Fund”*</i>	-
		AND
<i>American Institute for Cancer Research</i>	<i>“American Institute for Cancer Research”*</i>	-

¹WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. *Termos não presentes no MeSh por não serem descritores.

Fonte: a autora (2021).

2.2 CÂNCER DE MAMA

2.2.1 Aspectos epidemiológicos do câncer de mama

Na maioria dos países, a neoplasia de mama é a principal causa de morte por câncer entre mulheres. De acordo com o último levantamento da GLOBOCAN de 2020, dos 185 países avaliados, em 159 o câncer de mama foi a neoplasia mais diagnosticada na população feminina. Em âmbito global, estimou-se 2,3 milhões de casos novos e 685 mil óbitos por esta doença entre mulheres (a cada 6 óbitos por câncer, 1 é por câncer de mama), enquanto que o câncer colorretal apresentou aproximadamente 800 mil casos novos (420 mil mortes) e o câncer de pulmão teve cerca de 771 mil casos novos (607 mil mortes) entre mulheres no mundo. Estes três tipos de câncer, juntos, são responsáveis por um terço da incidência e mortalidade por câncer no mundo (SUNG et al., 2021).

As taxas mais elevadas de incidência por câncer de mama são encontradas em países desenvolvidos e em desenvolvimento, com destaque para Austrália, Nova Zelândia, Reino Unido, Suécia, Finlândia, Dinamarca, Bélgica, Holanda, França e Itália. Fiji, localizado na Oceania, é o país com maiores taxas de mortalidade por câncer de mama do mundo (26,6 por 100 mil mulheres). Países com elevado índice de desenvolvimento humano apresentam maiores taxas de incidência de câncer de mama, provavelmente devido à maior prevalência de fatores de risco conhecidos, tais como: menarca precoce, causada principalmente devido à iniciação sexual precoce, uso de álcool e elevada concentração de tecido adiposo nas meninas, o que favorece a produção de estrogênio (REES, 1995; RESNICK et al., 1997; WINDLE et al., 2004; GAUDINEAU et al., 2010); menopausa em idade mais avançada, observada em mulheres que vivem em regiões mais urbanizadas e relacionada a fatores genéticos, sociodemográficos e de estilo de vida (GOLD, 2011); nuliparidade; menor número de filhos; uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal; ingestão de álcool; sobrepeso; obesidade, entre outros. Apesar de fatores não modificáveis, tais como genéticos e hereditários, influenciarem no desenvolvimento da doença, a literatura indica que causas não hereditárias são as que mais impactam nas diferentes taxas de incidência de câncer de mama entre distintos países (BRAY et al., 2018; BRINTON; GAUDET; GIERACH, 2018; ARROW/FWRM, 2018). Populações que migraram de regiões de baixo risco para locais de elevado risco da doença, por exemplo, apresentaram aumento na incidência de

neoplasia mamária nas gerações sucessivas (ZIEGLER et al., 1993). No entanto, ainda é desconhecido o real impacto de diferenças geográficas e temporais na etiologia da doença, sendo os fatores comportamentais mais diretamente relacionados à carcinogênese mamária (MASALA et al., 2017a; BRAY et al., 2018).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), estima-se que para cada ano do triênio 2020-2022 ocorram cerca de 66 mil novos casos de câncer de mama no território brasileiro, o que corresponde ao risco de 61 novos casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2020a). Para cada ano deste mesmo triênio (2020-2022), com exceção ao câncer de pele não melanoma, estima-se que o câncer mais diagnosticado seja o câncer de mama (29,7%), seguido dos cânceres de cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%) entre as mulheres. Em Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina, a previsão para 2020 foi de que ocorressem 340 novos casos de câncer de mama feminino (107,2/100 mil mulheres), enquanto que na cidade de São Paulo estimou-se 5.350 novos casos (65,4/100 mil mulheres) e, na cidade do Rio de Janeiro, 4.440 novos casos (73,3/100 mil mulheres) de câncer mamário em mulheres. A taxa ajustada de incidência estimada para o câncer de mama em Florianópolis (107,2/100 mil mulheres) é superior ao encontrado nas outras duas capitais da região Sul do Brasil, Porto Alegre (35,52/100 mil mulheres) e Curitiba (45,90/100 mil mulheres) (BRASIL, 2020a).

As taxas brutas de mortalidade por câncer de mama feminino nas regiões Sudeste e Sul do Brasil superam a taxa de mortalidade nacional. Em 2016, a taxa bruta de mortalidade por câncer de mama foi de 24,7 óbitos/100 mil mulheres no Rio de Janeiro, 22 óbitos/100 mil mulheres no Rio Grande do Sul e 17 mortes/100 mil mulheres em Santa Catarina, enquanto que a taxa bruta de mortalidade por câncer mamário do país foi de 15,4 óbitos/100 mil mulheres. Os estados com menores taxas de mortalidade por câncer de mama entre mulheres são os da região Norte (menos de 7,5 óbitos/100 mil) e Nordeste (7,5 a 11,8 óbitos/100 mil), com exceção dos estados de Rondônia (8,9 óbitos/100 mil) e de Tocantins (9,9 óbitos/100 mil) (BRASIL, 2019c).

Verifica-se que, entre as mulheres acometidas pelo câncer de mama, a idade das mulheres na data do óbito aumentou nos últimos anos. Em 1980, as mulheres faleciam com idade mediana de 56 anos; em 2016, esta idade passou para 61 anos. Tais dados podem indicar melhora no rastreamento, tratamento e conseqüentemente maior sobrevida após diagnóstico da doença (BRASIL, 2019c).

Ao tratar-se da recidiva, Mariotto et al. (2018) afirmam que o risco de recidiva é maior em mulheres com idade mais avançada (principalmente acima de 75 anos) e estágios mais graves do câncer (III e IV). O estudo destes autores utilizou dados de uma coorte de mulheres norte-americanas para avaliar o risco de recidiva e estimativa de sobrevivência. Verificou-se que, para mulheres diagnosticadas com câncer de mama luminal na faixa etária dos 60 aos 74 anos de 2000-2013, a estimativa de recidiva em 5 anos foi de 2,5%, 9,6% e 34,5% para estágios I, II e III, respectivamente. Para casos de tumores com receptores hormonais negativos, os percentuais nesta mesma faixa etária e respectivos estágios da doença foram de 6,5%, 20,2% e 48,5%. Apesar de o subtipo clínico luminal apresentar menor risco de recidiva, o risco persiste por mais tempo do que nos casos de câncer não luminal (MARIOTTO et al., 2018). Já em relação à sobrevivência após o diagnóstico do câncer de mama, um estudo de coorte brasileira mostrou sobrevida livre da doença em 5 anos de 72%, sendo de 57% para casos de câncer de mama triplo-negativo e de 75% para outros casos de neoplasia mamária (um ou mais receptores hormonais positivos). A recidiva de câncer triplo-negativo esteve principalmente relacionada com multicentricidade, ou seja, focos da doença em mais de um quadrante. Já o maior acometimento linfonodal influenciou tanto na recidiva da doença quanto na mortalidade. O pior prognóstico em cânceres com receptor hormonal positivo esteve principalmente associado com a etnia (não-brancos), menor nível educacional, maior acometimento dos linfonodos e estadiamento avançado do câncer. Neste estudo brasileiro, 38% dos pacientes com câncer triplo-negativo foram a óbito, enquanto que entre os casos de câncer de mama com receptor hormonal positivo, 19% dos indivíduos morreram. As recidivas de câncer também apresentaram percentuais maiores nos casos triplo-negativos em comparação aos casos com receptor hormonal positivo, com 43% e 25% de ocorrências, respectivamente. Além das recidivas serem prevalentes em pacientes triplo-negativos, entre estes indivíduos as recidivas foram também mais precoces do que nos outros casos de câncer de mama. Em 67,5% dos casos de câncer triplo-negativo, a recidiva do tumor ocorreu dentro de 2 anos após o primeiro diagnóstico e em 83,7% dos casos em 3 anos após o descobrimento da doença. Nos pacientes com receptor hormonal positivo, 40,4% dos pacientes apresentaram recidiva dentro de 2 anos, e 62,9% dentro de 3 anos após o primeiro diagnóstico da doença. Isso reforça o fato de os tumores triplo-negativos terem em geral um curso clínico mais agressivo do que outros cânceres mamários (GONÇALVES et al., 2018).

Referente à sobrevivência após o diagnóstico do câncer de mama, esta apresentou um aumento nos últimos anos, apesar das taxas de sobrevida variarem entre as regiões do mundo. A sobrevida em 5 anos do câncer de mama pode chegar a 80 a 90% em países com tratamento médico avançado e diagnóstico em fases iniciais, entre os quais destacam-se países desenvolvidos como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Austrália e França. Uma pesquisa recente realizada nos Estados Unidos mostrou melhora considerável no percentual de sobreviventes do câncer de mama (WCRF/AICR, 2018a; BRAY et al., 2018). De 2011 a 2015, a sobrevivência após a doença aumentou de 68% para 89% entre mulheres brancas e de 55% para 81% em mulheres negras, o que reflete os avanços no tratamento clínico que auxiliam na redução do tumor em cada estágio da doença (DESANTIS et al., 2017).

2.2.2 Conceito e subtipos clínicos do câncer de mama

Atualmente, o câncer é um problema de saúde pública global e compreende um conjunto de mais de 100 doenças, que apresentam em comum a multiplicação desordenada de células que não sofrem apoptose e invadem tecidos e órgãos vizinhos por meio de vasos sanguíneos ou sistema linfático. A denominação do câncer é definida conforme o espaço anatômico de origem do tumor ou tipo histológico pelo qual se desenvolveu (LETAI, 2017; SALEM; ATTIYA; EL-FISHAWY, 2017; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018).

Referente ao câncer mamário, em termos histológicos, a mama é composta por ramificações de ductos e lóbulos. Apresenta células epiteliais e mioepiteliais que formam os compostos acinares, os quais estão envoltos por tecido adiposo e fibroso. No parênquima mamário, situam-se os linfonodos intraductais e suas ramificações para as axilas (DELMONICO; ALVES; AMARAL, 2015). O processo de carcinogênese mamária ocorre quando as células epiteliais localizadas nos ductos da glândula apresentam proliferação, progressão e poder de invadir tecidos adjacentes e gerar metástase. Após surgimento das lesões mamárias, as mesmas podem ser classificadas em benignas ou malignas (não neoplásicas e neoplásicas, respectivamente) (SCHNITT; COLLINS, 2010; BOMBONATI; SGROI, 2011).

Geralmente, o câncer de mama apresenta-se como um nódulo. No caso do nódulo ser maligno, o crescimento do tumor tende a ser mais rápido e infiltrativo. As células cancerosas não apresentam quaisquer semelhanças com aquelas que lhes deram origem e podem espalhar-se para

diversas partes do organismo. A este fenômeno dá-se o nome de metástase e advém somente de tumores malignos. Na neoplasia mamária, as metástases aparecem de forma mais comum primeiramente nos gânglios linfáticos das axilas. Órgãos posteriormente acometidos são ossos, fígado, pulmões e cérebro. No entanto, para um nódulo alcançar um centímetro de diâmetro, normalmente o tempo necessário para desenvolvimento é de 6 a 8 anos. Pelo fato desta lenta evolução, é possível a descoberta precoce das lesões mamárias, desde que as mamas sejam periodicamente examinadas de modo adequado (BRASIL, 2019d). Nas fases iniciais, os primeiros sinais e sintomas que são identificados são: nódulo geralmente indolor e fixo; pele da região avermelhada, retraída ou parecida com casca de laranja; pequenos nódulos em pescoço e axilas; alterações visíveis no mamilo; e saída anormal de líquidos pelos mamilos (BRASIL, 2019b).

As neoplasias mamárias podem ser classificadas em 3 subtipos clínicos. O primeiro deles é chamado de luminal e é caracterizado pela expressão de ER e/ou PR. O segundo subtipo é a forma tumoral em que o HER2 é positivo e apresenta-se em excesso devido amplificação gênica. A superexpressão do HER2+ faz dela um fenótipo quimiorresistente (SØRLIE et al., 2001; GRADISHAR et al., 2017; MERSIN et al., 2008). Por fim, a última categoria de tumor mamário é chamada de triplo negativo e é assim denominada quando não há expressão dos receptores ER, PR e HER2+ (GRADISHAR et al., 2017). Este terceiro subtipo clínico apresenta comportamento mais agressivo e pior prognóstico, uma vez que não responde a tratamentos com drogas monoclonais e antiestrogênicas. Estratégias efetivas de tratamento para o câncer de mama triplo negativo ainda são limitadas (BEERMANN et al., 2016).

2.2.3 Etiologia do câncer de mama

O câncer é uma doença multifatorial que engloba fatores de risco genéticos, ambientais e de composição corporal, os quais são denominados agentes carcinogênicos. Assim sendo, existem condições modificáveis e não modificáveis que elevam o risco do aparecimento da doença. Dados do INCA (2018) revelam que 80 a 90% dos casos de câncer estão relacionados a causas externas, ou seja, que poderiam ser modificadas. Entre estes fatores de risco modificáveis, ressalta-se o uso de tabaco, inatividade física, alimentação inadequada, obesidade, exposição à poluição ambiental, consumo de bebidas alcoólicas, entre outros. Estima-se que entre 5 e 10% dos casos de oncogênese

mamária têm como causas únicas os fatores familiares e étnicos (BRASIL, 2012b; SBM, 2017b; BRASIL, 2018a).

Nas últimas décadas, os padrões alimentares e constituintes dietéticos têm sido muito estudados devido à capacidade de modulação do risco de vários tipos de neoplasias e, ainda, por poderem ser utilizados como intervenção a indivíduos em risco e/ou em tratamento oncológico (SHAPIRA, 2017; LOGAN; BOURASSA, 2018). Especificamente relacionado ao câncer de mama, alguns padrões alimentares são favoráveis ao processo de adoecimento, como dieta rica em calorias, gorduras saturadas, ácidos graxos *trans*, açúcares simples e sódio, consumo exagerado de alimentos ultraprocessados e baixa ingestão de frutas, legumes e verduras (SHAPIRA, 2017; BANIKAZEMI et al., 2018; ISLAM et al., 2019). O estilo de vida ocidental é fortemente marcado por estes hábitos alimentares e sedentarismo, o que aumenta a propensão a doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes melito e câncer. Isto porque hábitos de vida não saudáveis favorecem a inflamação sistêmica de baixo grau no organismo, a qual apresenta efeito a longo prazo e é marcada por síntese e elevação das concentrações circulantes de adipocitocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), leptina e outras (WU; WU, 2006; PRADO et al., 2009; ROSA et al., 2013; SHIVAPPA et al., 2014; SIPPEL et al., 2014). A obesidade também é diretamente influenciada por hábitos de vida inadequados e é um fator bastante relacionado ao desenvolvimento do câncer e de outras doenças, tais como as que foram citadas anteriormente. Dados da pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2019 apontaram um perfil de estado nutricional preocupante da população brasileira. Identificou-se que 55,4% dos brasileiros apresentaram excesso de peso corporal, e ocorreu um aumento de 11,8% (2006) para 20,3% (2019) nos casos de obesidade, tornando esta parcela da população mais vulnerável ao desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs) (BRASIL, 2020f).

Vale ressaltar que as causas do desenvolvimento do câncer de mama nem sempre são as mesmas quando a doença é diagnosticada na pré-menopausa e pós-menopausa. Para carcinogênese mamária em período pré-menopausa, algumas fortes evidências sugerem os seguintes fatores de risco: consumo de bebidas alcoólicas; estatura elevada na fase adulta e elevado peso corporal ao nascer. A literatura aponta que mulheres com elevado peso corporal ao nascer, geralmente ocasionado por diabetes gestacional ou baixa homeostase da glicose, tendem a apresentar maior risco de DCNTs, tais como diabetes melito enquanto bebê e câncer de mama pré-menopausa na

fase adulta. No caso de neoplasia mamária pós-menopausa, existem fortes evidências sobre os fatores de risco citados a seguir: apresentar sobrepeso ou estar obesa na fase adulta (de acordo com Índice de Massa Corporal – IMC, circunferência da cintura e relação cintura/quadril); ganho significativo de peso corporal enquanto mulher adulta; consumo de bebidas alcoólicas; e alto crescimento linear, de modo a alcançar estatura mais elevada na fase adulta (WCRF/AICR, 2018b; WCRF/AICR, 2018c).

Entre outros fatores de risco já bem estabelecidos na literatura, pode-se destacar: histórico familiar desta doença, principalmente quando acompanhado de mutações hereditárias nos genes BRCA1, BRCA2 e p53 (PHAROAH et al., 1997; KHARAZMI et al., 2014; BOYLE et al., 2008); menarca precoce (antes dos 12 anos de idade); menopausa tardia natural (após 55 anos de idade); nuliparidade; primeira gestação após 30 anos de idade e não amamentação do(s) filho(s). Todos estes aspectos aumentam a exposição do corpo ao longo da vida aos hormônios estrogênio e progesterona e, portanto, geram o aumento no risco do câncer de mama, uma vez que esta neoplasia possui importante relação hormonal (MACMAHON, 1993; MCPHERSON; STEEL; DIXON, 2000; BRASIL, 2016a). Quanto às mutações genéticas, as variantes BRCA1 e BRCA2 aumentam o risco de câncer de mama principalmente após os 70 anos de idade, sendo o aumento deste risco de 65% e de 45%, respectivamente. Os genes em si não induzem o câncer de mama e, em termos fisiológicos, BRCA1/BRCA2 atuam na reparação de DNA como resposta ao estresse celular. Os polimorfismos destes genes que estão relacionados à carcinogênese mamária, no entanto ainda não foram elucidados os mecanismos pelos quais estas mutações genéticas induzem o câncer (ANTONIOU et al., 2003; D'ANDREA; GROMPE, 2003; STECKLEIN; JENSEN; PAL, 2012). Um outro supressor de tumor, que quando mutado gera uma predisposição genética ao câncer de mama, é o gene p53. Em condições normais, este exerce função no controle de ciclo celular, reparação de DNA e indução de apoptose de células. A anormalidade deste gene geralmente é encontrada em indivíduos portadores da Síndrome de Li–Fraumeni e está associada a uma taxa de incidência cumulativa de câncer de mama de 54% em mulheres com 70 anos de idade ou mais (MAI et al., 2016).

Outros fatores de risco já identificados na literatura são: exposição intensa à radiação ionizante, sobretudo quando necessária em tratamentos médicos (raios-x e tomografia, por exemplo); terapia de reposição hormonal que contenha estrogênio e progesterona, principalmente por mais de cinco anos; e uso por mulheres jovens de contraceptivos orais que também contenham

estes dois hormônios, apesar de que, neste último fator, o risco de câncer de mama seja pequeno (MODAN et al., 1989; RONCKERS; ERDMANN; LAND, 2004; REEVES et al., 2006; IARC, 2012; BRASIL, 2016a). Conforme demonstrado em um estudo que envolveu uma coorte de 1,8 milhão de mulheres dinamarquesas entre 15 e 79 anos de idade, entre mulheres no geral, o risco absoluto de desenvolver câncer de mama entre aquelas que utilizam contraceptivos orais é de 13 a cada 100 mil mulheres e, entre mulheres com menos de 35 anos, de 2 por 100 mil mulheres. Comparado a mulheres que nunca utilizaram contraceptivos orais, o risco relativo de ter câncer de mama entre as usuárias é de 1,20 (intervalo de confiança de 95% - IC, 1,14 a 1,26). O risco de desenvolver câncer de mama aumenta com o passar dos anos entre indivíduos que utilizam contracepção oral, sendo de 1,09 (IC de 95%, 0,96 a 1,23) em casos de menos de 1 ano de uso e de 1,38 (IC de 95%, 1,26 a 1,51) para aquelas com mais de 10 anos de uso ($p = 0,002$) (MØRCH et al., 2017).

2.2.4 Diagnóstico do câncer de mama

O diagnóstico precoce e o rastreamento compõem as melhores estratégias para detectar precocemente o câncer de mama. A detecção precoce do câncer de mama, também conhecida por *down-staging*, é a primeira estratégia e auxilia na identificação do câncer em um estágio mais inicial da doença. Neste sentido, é essencial a promoção de educação de profissionais de saúde e das mulheres para o adequado reconhecimento dos sinais e sintomas (WHO, 2007). O público feminino deve ser orientado a autopalpação/observação das mamas em momentos confortáveis para esta atividade, como no banho e troca de roupa. A autopalpação deve ser realizada no intuito de identificar quaisquer alterações clínicas mamárias, caso existam. Na presença de alguma irregularidade nas mamas, deve-se procurar ter um parecer médico e fazer os exames diagnósticos necessários (BRASIL, 2018b).

O autoexame das mamas consiste na checagem mensal das mamas e respectivas estruturas anatômicas interligadas a este órgão. Objetiva, assim como a autopalpação, a identificação de anormalidades. No entanto, o Ministério da Saúde não incentiva o ensino do autoexame das mamas pela limitação na acuidade, baixa sensibilidade, baixo valor preditivo positivo e pelo fato dos possíveis danos serem maiores que os benefícios (NELSON et al., 2009; BRASIL, 2015b). O autoexame das mamas geralmente notifica a doença já em estágio avançado (BRASIL, 2008), e

verifica-se que a palpação ocasional parece ser mais eficaz que o autoexame, uma vez que cerca de 65% das mulheres detectam o câncer de mama de forma ocasional, enquanto que apenas 35% identificam a doença por autoexame mensal (BRASIL, 2018b).

Como segunda estratégia de detecção precoce das neoplasias mamárias, menciona-se o rastreamento. Consiste na realização de exames de rotina que auxiliam a constatar o câncer antes mesmo da manifestação de sintomas. O exame preconizado ao tratar-se de rastreamento é a mamografia, que é a radiografia das mamas. Neste procedimento é utilizado o mamógrafo para detecção de alterações que possam ser malignas (BRASIL, 2016a). Como rotina, é indicada a realização deste exame a cada 2 anos para mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos. Tal recomendação vai ao encontro do que é difundido na maioria dos países que possuem sistema de rastreamento para tumor mamário. Defende-se também esta indicação de faixa etária e periodicidade devido às evidências científicas de redução nas taxas de mortalidade e visto que os benefícios são maiores que os riscos. Em contrapartida, em outras idades e frequência do uso desta técnica de imagem, ainda existe um balanço desfavorável entre os prós e contras da mamografia (BRASIL, 2015b).

O Exame Clínico das Mamas (ECM) é considerado método para diagnóstico e pode complementar o rastreamento por meio da mamografia. A técnica do ECM é capaz de identificar de forma precoce as lesões palpáveis e, assim, possibilitar o diagnóstico em estadiamento mais inicial do câncer. Entre mulheres jovens, o ECM não é muito sensível e, pelo fato de a prevalência de câncer de mama ser menor neste público, o valor preditivo positivo também é reduzido (GREEN; TAPLIN, 2003). Outra técnica para detecção de alterações mamárias é a ressonância magnética (RNM) das mamas, a qual tem sido bastante estudada principalmente em etapas como de confirmação do diagnóstico e estadiamento da enfermidade (MENEZES et al., 2014). Apesar de a RNM apresentar vantagens em comparação à mamografia como ausência de radiação ionizante e elevada sensibilidade, o Ministério da Saúde não recomenda esta forma de vigilância do risco de câncer de mama, pois alega-se que os danos sobrelevam os aspectos positivos proporcionados pelo método (BRASIL, 2015b).

Em casos de mulheres com alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama, existem recomendações específicas de rastreamento (URBAN et al, 2017). São considerados indivíduos com alto risco aqueles que apresentam predisposição genética para tumor maligno de mama, a qual geralmente está relacionada com mutações genéticas dos genes BRCA 1 e 2 (síndrome de câncer

mamário e ovário hereditários), PTEN (síndrome de Cowden) e TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) (ROJAS; STUCKEY, 2016; MITCHELL et al., 2017). Existem alguns critérios que são utilizados para classificar as mulheres quanto ao alto risco familiar, sendo: histórico familiar de câncer de mama ou de ovário em parentesco de primeiro grau e/ou caso destes dois tipos de câncer em um mesmo indivíduo da família; desenvolvimento de câncer antes dos 50 anos de idade em algum(ns) membro(s) da família; caso de carcinoma mamário bilateral na família e/ou carcinoma mamário em indivíduo masculino; ancestralidade judaica asquenaze (ASHTON-PROLLA et al., 2009; NELSON et al., 2014; NICE, 2013).

Mulheres que apresentem mutação genética dos genes BRCA 1 e 2 ou que tenham familiar de 1º grau com mutação genética comprovada devem realizar anualmente, a partir dos 30 anos de idade, mamografia e, a partir dos 25 anos de idade, ressonância magnética; mulheres que, com base em modelo matemático de risco familiar, apresentem risco de carcinogênese mamária superior ou igual a 20%, devem também realizar rastreamento anual com mamografia e ressonância magnética, com início 10 anos antes da idade de diagnóstico do familiar mais jovem, sem realizar mamografia antes dos 30 anos e ressonância magnética antes dos 25 anos; no caso de indivíduos do sexo feminino que realizaram irradiação torácica na faixa etária dos 10 a 30 anos, devem fazer mamografia e ressonância magnética a partir do 8º ano após a radioterapia, sem realizar mamografia antes do 30º ano de idade e ressonância magnética antes do 25º ano de idade; já para aquelas que apresentem alguma síndrome hereditária como Li-Fraumeni e Cowden ou parente de 1º grau acometido pelo câncer de mama devem ser submetidas anualmente, a partir do diagnóstico da síndrome, à mamografia e à ressonância magnética, com início da mamografia após os 30 anos de idade e ressonância magnética após os 25 anos de idade; por fim, mulheres com alguma anomalia mamária, como hiperplasia ductal atípica ou lobular atípica, carcinoma lobular *in situ* ou ductal *in situ* e carcinoma infiltrante de mama, devem realizar mamografia e ressonância magnética a partir do diagnóstico da anomalia, sem realizar antes dos 30 anos de idade. Mulheres que não possam realizar ressonância magnética por alguma causa específica devem realizar ultrassonografia. Quando possível, sugere-se associar a tomossíntese à mamografia digital para melhor rastreamento da doença (URBAN et al., 2017).

2.2.5 Tratamento clínico do câncer de mama

De um modo geral, o tratamento para o câncer de mama tem evoluído muito nos últimos anos e é norteado de acordo com o subtipo clínico do tumor, estadiamento e preferências pessoais do paciente. Em casos de câncer de mama não-metastático, o tratamento clínico apresenta como principais metas erradicar o tumor e linfonodos regionais, além de prevenir a metástase. Os componentes da terapia local são a ressecção cirúrgica (mastectomia local ou excisão local) e a retirada dos linfonodos axilares, além da reconstrução mamária. Deve-se considerar a necessidade de radioterapia após a cirurgia, modalidade que também faz parte da terapia local. Em relação à terapia sistêmica, caracterizada pela administração de quimioterapia, hormonioterapia e/ou terapia biológica, esta pode ser neoadjuvante, ou seja, antes da cirurgia, ou adjuvante, se realizada no período pós-operatório. Em alguns casos, ambas são necessárias. Para tumores que apresentam receptores hormonais positivos, a terapia endócrina é considerada, sendo acompanhada da quimioterapia se for preciso. Em cânceres triplo-negativos, é indicada a quimioterapia isolada (WAKS; WINER, 2019; BRASIL, 2020d).

O padrão de terapia endócrina compreende ingestão oral diária de medicamentos antiestrogênicos durante 5 anos. Tais drogas são definidas de acordo com o *status* da menopausa. O tamoxifeno é um destes medicamentos utilizados na terapia endócrina, o qual é um modulador do ER que impede a ligação do hormônio estrogênio a este receptor. Este antagonista do ER mostra-se eficaz em pacientes em pré e pós-menopausa. Outros exemplos de drogas utilizadas nesta modalidade terapêutica são os inibidores de aromatase (anastrozol, letrozol e exemestano), que atuam na redução das concentrações de estrôgenio circulantes e impedem a transformação de andrógenos em estrogênio. Apresentam eficácia apenas em mulheres pós-menopausa, mas apresentam os efeitos esperados inclusive em indivíduos que realizaram ooforectomia (JOSHI; PRESS, 2018; WAKS; WINER, 2019).

Após o tratamento clínico, faz-se prioridade os cuidados com a saúde geral dos sobreviventes do câncer de mama, através da adoção de um estilo de vida saudável e tratamento adequado de outros problemas de saúde que não sejam o câncer. Isso porque, após a superação desta doença, os indivíduos sobreviventes do câncer podem desenvolver novos cânceres primários e outras DCNTs. Em relação ao câncer de mama pós-menopausa, por exemplo, pessoas com

histórico deste tipo de câncer podem estar mais propensas a complicações decorrentes do excesso de peso corporal, como hipertensão arterial e diabetes melito (GANZ; GOODWIN, 2015).

Nas situações de câncer de mama metastático, prolongamento da vida e cuidados paliativos são os objetivos primordiais traçados pela equipe médica para terapêutica dos pacientes. Para a maioria dos pacientes que tenham esta forma de câncer, ainda não existe cura para a doença. Geralmente, as mesmas abordagens neoadjuvantes e adjuvantes são utilizadas para câncer metastático, e cirurgia e radioterapia são executadas apenas como tratamentos paliativos (WAKS; WINER, 2019). Em relação às terapias neoadjuvantes e adjuvantes, vale destacar que a quimioterapia e radioterapia agem no sentido de ampliar a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) no organismo, as quais geralmente apresentam concentrações mais elevadas nas células cancerígenas quando comparadas com as células saudáveis. Quando a quantidade de EROs alcança ou ultrapassa um limiar dentro da célula, o estresse oxidativo auxilia a desencadear apoptose ou necrose do tecido cancerígeno. Desta forma, muitas drogas quimioterapêuticas e radiação ionizante têm sido utilizadas para indução de estresse oxidativo, por esta condição ser alvo específico do tumor (CASTALDO et al., 2016).

2.3 ESTRESSE OXIDATIVO E CÂNCER DE MAMA

2.3.1 Conceito e principais definições em estresse oxidativo

O conceito de estresse oxidativo foi formulado em 1985 como sendo “o desbalanço no equilíbrio pró-oxidante e antioxidante a favor do primeiro” (SIES, 1985). Nesta época, o foco dos pesquisadores era o dano que o estresse oxidativo poderia ocasionar em células e órgãos. Com as descobertas sobre a temática ao longo das décadas seguintes, o conceito foi reformulado, passando a ser atualmente “o desbalanço entre oxidantes e defesas antioxidantes, em favor dos oxidantes”. Isso conduz aos comprometimentos moleculares, como interrupção da sinalização e controle *redox*, e/ou a danos ao DNA (SIES, 2018).

O estresse oxidativo pode ser classificado de acordo com a sua escala de intensidade. Quando apresenta grau fisiológico, ou seja, quando assume o papel de sinalização *redox* e acomete alvos específicos, pode ser denominado “*eustress*”; já quando passa a ser tóxico, e portanto danifica biomoléculas e atinge alvos inespecíficos, passa a ser chamado de “*distress*” (SIES;

JONES, 2007; NIKI, 2016; SIES; BERNDT; JONES, 2017; SIES, 2017). Entende-se por “*redox*” a associação das reações de redução e oxidação as quais são, sob o ponto de vista químico, controladas pelo processo de transferência de elétrons. Esta transferência de elétrons de uma espécie para outra é o que compreende a oxidação, no qual ocorre a perda de elétrons (ATKINS; JONES, 2012).

No distúrbio do estresse oxidativo, são gerados os radicais livres. Estes podem ser definidos como moléculas que contêm um ou mais elétrons desemparelhados, sendo geralmente na última camada eletrônica. Neste contexto, vale mencionar que o oxigênio está envolvido na formação de diversas espécies reativas e não reativas. No estado fundamental, o oxigênio possui dois elétrons desemparelhados nos orbitais moleculares de maior carga energética. Ao absorver energia, o oxigênio é excitado e origina o oxigênio singlete ($^1\text{O}_2$), que é composto por dois elétrons emparelhados que podem estar situados no mesmo orbital ou em orbitais distintos. Apesar de desempenhar alguns papéis biológicos importantes, como defesa contra vírus e bactérias, o $^1\text{O}_2$ é muito reativo e interage com diversas moléculas biológicas como ácidos nucleicos, proteínas e lipídios, e assim provoca danos oxidativos. A interação com biomoléculas ocorre basicamente por duas maneiras: por meio de reações químicas ou a partir da transferência de energia de excitação para estas moléculas e posterior retorno ao estado fundamental, processo mais conhecido por supressão física de $^1\text{O}_2$ (STEINBECK; KHAN; KARNOVSKY, 1992; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

As principais espécies reativas são as de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs), que incluem radicais livres e substâncias reativas. As EROs são provenientes da redução parcial de oxigênio, o ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH^{\bullet}). As ERNs são geradas por óxido nítrico (NO^{\bullet}) e moléculas derivadas, tais como sistema ácido peroxinitroso (ONOOH) / peroxinitrito (ONOO^{\bullet}) e dióxido de nitrogênio (NO_2). Tanto EROs quanto ERNs possuem importantes propriedades reativas, pois são formados por oxigênio ou nitrogênio, os quais são elementos extremamente eletronegativos. O aumento na produção de EROs ou ERNs ou a dificuldade na eliminação destes elementos devido a alterações metabólicas ou interferências exógenas é o que leva à instabilidade do sistema e consequentes danos moleculares (BREDT et al., 1991; MARSDEN et al., 1992). Vale ressaltar, no entanto, que em nível oxidativo basal algumas espécies reativas, principalmente formadas por NO^{\bullet} , $\text{O}_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 , estão mais envolvidas na sinalização celular do que nas reações degenerativas. Em concentrações

elevadas, o radical OH^{\bullet} é o mais reativo e, portanto, o que mais danifica proteínas, lipídeos e DNA (BRAND, 2010; DIZDAROGLU; JARUGA, 2012). De acordo com Lobo et al. (2010), os radicais livres originam-se de processos metabólicos endógenos ou fatores exógenos. Como fontes endógenas, pode-se citar as mitocôndrias, peroxissomas, inflamação, fagocitose, lesões por isquemia/reperfusão, vias do araquidonato e xantina oxidase. Como meios exógenos, destacam-se fumaça de cigarro e demais poluentes ambientais, ozônio, solventes industriais e radiação.

Em detrimento às espécies reativas no estresse oxidativo, os antioxidantes, por sua vez, são quaisquer substâncias que, mesmo em baixas concentrações comparadas a um substrato oxidável, são capazes de inibir ou atrasar de forma significativa a oxidação deste substrato (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1989). Desta forma, os antioxidantes atuam na neutralização ou sequestro dos radicais livres e auxiliam a prevenir os danos causados pelos mesmos. Além disso, estimulam a quelatação de metais de transição, o que evita a peroxidação lipídica. Estas substâncias podem ser divididas em duas categorias: antioxidantes enzimáticos e não-enzimáticos. Os enzimáticos são componentes do sistema de defesa endógeno que atuam interrompendo a cadeia de doação de elétrons ou hidrogênio aos radicais livres, e assim convertem os radicais livres em produtos mais estáveis e/ou reagem com eles, de modo a transformá-los em elementos com menor tendência de danificar as células. Destacam-se como as principais enzimas antioxidantes a catalase (CAT), a superóxido dismutase (SOD) e a glutatona peroxidase (GPx), que realizam a remoção catalítica de EROs como o $\text{O}_2^{\bullet-}$, H_2O_2 e/ou OH^{\bullet} . No entanto, este sistema de defesa é incompleto, pois necessita da presença de antioxidantes dietéticos, e neste cenário figuram os antioxidantes não-enzimáticos. Estes são elementos orgânicos ou minerais, obtidos por meio da dieta ou a partir de processos metabólicos. Uma vez no organismo, os antioxidantes não-enzimáticos exercem diferentes mecanismos, tais como complexação de metais, decomposição de hidroperóxidos (HOOH) com o intuito de formar espécies não radical, sequestro de oxigênio, absorção de radiação ultravioleta e desativação de $^1\text{O}_2$. Estas funções auxiliam a retardar a autooxidação de EROS, e assim minimizar os danos às biomoléculas (SIES, 1993; RATNAM et al., 2006). Pode-se mencionar como defesas não enzimáticas as vitaminas A, C e E; os minerais zinco e selênio; os carotenoides licopeno, α -caroteno e β -caroteno; os polifenóis ácidos fenólicos e flavonoides (RATNAM et al., 2006; PIZZINO et al. 2017). Alimentos ricos em vitaminas e polifenóis, tais como vegetais, frutas, grãos, temperos, ervas e chás, possuem estruturas químicas que os tornam

bons doadores de elétrons ou hidrogênio. A partir disso, são capazes de auxiliar na neutralização de radicais livres e prevenir o estresse oxidativo (ZHANG; TSAO, 2016).

2.3.2 Relação entre estresse oxidativo e câncer de mama

O estresse oxidativo pode resultar em adaptação ou lesão celular. No caso da adaptação, o sistema de defesa antioxidante permite a restauração do equilíbrio oxidante/antioxidante. Já a lesão celular ocorre quando as células são incapazes de eliminar o excesso de EROs no organismo, o que leva à perda de integridade e função das células. É neste contexto que a literatura sugere o estresse oxidativo como um dos fatores determinantes do envelhecimento, doenças degenerativas, acidente vascular cerebral e DCNTs, como o câncer (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015; PIZZINO et al., 2017).

Hetch et al. (2016) afirmam que a superprodução de EROs pode ser um fator-chave para o processo da carcinogênese, que envolve três etapas: iniciação, promoção e progressão. A etapa da iniciação é irreversível e compreende um dano mutacional ao DNA. A seguir, na promoção, ocorre a produção de uma lesão pré-neoplásica a partir da expansão clonal seletiva das células. A progressão é marcada por intensa vascularização, invasão e metástase. Nesta última etapa, as lesões pré-neoplásicas transformam-se em lesões malignas (CASARETT et al., 1991). O envolvimento do estresse oxidativo na etiologia do câncer tem sido bastante discutido no meio científico, uma vez que EROs comprometem transcrição e transdução do DNA em diversas vias, causam erros de replicação e instabilidade genômica, sendo que todos estes efeitos fazem parte da carcinogênese (HURSTING; BERGER, 2010; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015). Ademais, os autores Hursting e Berger (2010) apontam que as EROs induzem a ativação da via PI3K/AKT/mTOR, que favorece oncogênese e progressão tumoral. No contexto da neoplasia mamária, é provável que o comprometimento de células mamárias seja decorrente de EROs, os quais são originados do estrogênio induzido à estresse oxidativo em combinação com a proliferação de células danificadas. Já identificou-se que a geração de peróxido de hidrogênio, por exemplo, é decorrente do metabolismo de estrogênio no câncer de mama. Sabe-se que o estrogênio, seja natural ou sintético, pode interferir na estrutura do DNA e causar disfunções cromossômicas em tecidos responsivos a este hormônio, como é o caso do tecido mamário (ROY; LIEHR, 1999; CAVALIERI et al., 2000; LIOU; STORZ, 2010). Por conter um componente fenólico, a atividade

dos compostos estrogênicos pode ser pró-oxidante ou antioxidante, a depender da estrutura e das concentrações deste hormônio (OKOH; DEORAJ; ROY, 2011).

O estudo de Sateesh et al. (2019) também corrobora a relação do estresse oxidativo com o câncer de mama. Nesta pesquisa, mulheres diagnosticadas com câncer de mama apresentaram concentrações mais elevadas de marcadores bioquímicos oxidantes e menores valores de marcadores antioxidantes quando comparados com o grupo controle de mulheres saudáveis. Isso reforça a importância de prevenção do estresse oxidativo em indivíduos saudáveis, a fim de evitar doenças que tenham como etiologia o estresse oxidativo, como o câncer (SATEESH et al., 2019).

Diversos fatores de risco para o câncer mamário estão atrelados à produção de EROs, sendo alguns destes fatores modificáveis, como consumo de álcool, tabagismo, obesidade e uso de medicações contendo hormônios. Por outro lado, aspectos como idade, predisposição genética, elevada densidade mamária, menarca precoce e menopausa tardia não são modificáveis e também são associados às EROs. Diante disso, deve-se considerar a manutenção de um peso corporal saudável, consumo de dieta nutritiva e prática regular de atividade física para reduzir o risco de câncer de mama (KUSHI et al., 2012; GURER-ORHAN et al., 2018).

2.3.3 Tratamento adjuvante no câncer de mama e estresse oxidativo

A apoptose, forma mais comum de morte celular, é essencial para a função metabólica basal. Em células tumorais, além da multiplicação desenfreada de células, o mecanismo de apoptose é perdido. Um dos principais efeitos dos agentes quimioterápicos no tratamento adjuvante do câncer é a ativação das vias apoptóticas como forma de matar as células cancerígenas (OMOYENI et al., 2015). Porém, nos casos de pacientes submetidas à quimioterapia e radioterapia ocorre exacerbação do estresse oxidativo, que danifica não só as células tumorais, como também as células saudáveis (ATUKEREN et al., 2010).

Trabalhos anteriormente realizados pelo GENEIO do PPGN/UFSC demonstraram concentrações mais elevadas de biomarcadores do estresse oxidativo após tratamento adjuvante do câncer de mama. No estudo de Schiavon et al. (2015), dois grupos de mulheres diagnosticadas com câncer de mama foram analisados: grupo comparação, composto por mulheres submetidas à quimioterapia e/ou radioterapia; e grupo intervenção, que compreendeu mulheres igualmente submetidas ao tratamento oncológico (quimioterapia e/ou radioterapia), mas que participaram de

intervenção nutricional educativa durante o tratamento em um período de 12 meses. Os resultados desta pesquisa indicaram aumento significativo ($p < 0,05$) na concentração de hidroperóxidos lipídicos e proteínas carboniladas no grupo comparação após o tratamento antineoplásico. Em contrapartida, no grupo intervenção, não houveram diferenças estatísticas significativas destes biomarcadores após o tratamento (SCHIAVON et al., 2015). Galvan et al. (2013) também identificaram aumento nos valores dos biomarcadores do estresse oxidativo após o tratamento adjuvante do câncer de mama, com destaque para as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e proteínas carboniladas, nas quais as concentrações plasmáticas elevaram em 78% e 36,5%, respectivamente, após quimioterapia contendo 5-fluorouracil.

Concentrações muito elevadas de EROs promovem a progressão do câncer, favorecem a peroxidação lipídica e provocam ainda mais instabilidade genômica nas células, o que favorece a metástase do tumor (CHIKARA et al., 2018). Neste sentido, reduzir o estresse oxidativo pode ser uma estratégia capaz de beneficiar o prognóstico do paciente. Alguns componentes da dieta, com destaque aos fitoquímicos, demonstram efeitos positivos sobre a redução do estresse oxidativo e, assim, ações sobre quimioprevenção, anti-proliferação, anti-migração e anti-invasão das células cancerosas sobre células saudáveis (CHIKARA et al., 2018). Desta forma, além dos agentes terapêuticos tradicionais, no tratamento adjuvante também deve-se administrar uma terapia nutricional capaz de minimizar a resposta metabólica ao estresse e atenuar o estresse oxidativo nos tecidos saudáveis. Outros objetivos da terapia nutricional devem ser promover a modulação das funções imunoinflamatórias, adequar o balanço nitrogenado e auxiliar a reduzir o número de complicações. A segunda edição do Consenso Nacional de Nutrição Oncológica (BRASIL, 2016b) afirma que o indivíduo com câncer é beneficiado através de uma dieta rica em frutas e vegetais, por serem alimentos com alto teor de compostos antioxidantes. Estes compostos reduzem os danos oxidativos às células e efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia, sendo assim capazes de otimizar a tolerância do indivíduo ao tratamento antineoplásico (BRASIL, 2016b). A recomendação do consenso é de que pacientes com câncer ingiram cinco ou mais porções ao dia (de 400 a 600 g) de frutas e vegetais e conforme as referências da *Dietary Reference Intakes* (DRI) (INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2006; BRASIL, 2016b). Doses acima das recomendações da DRI, geralmente administradas através de suplementos nutricionais, são contraindicadas para pacientes oncológicos, principalmente para aqueles que

fumam e/ou consomem álcool no período de vigência dos tratamentos quimio e radioterápico (BRASIL, 2016b).

Neste sentido, parece ser pertinente a realização de orientação nutricional para pacientes em vigência de tratamento adjuvante do câncer de mama. A intervenção nutricional educativa realizada em pesquisas do GENEIO, por exemplo, preconizou o consumo de pelo menos 400 g de frutas e vegetais variadas, com exceção de sucos de frutas e vegetais ricos em amido, e a ingestão semanal não superior a 500 g de carnes vermelhas ou processadas para pacientes com câncer de mama (SCHIAVON et al., 2015; DE LIZ et al., 2018; DE LIZ et al., 2020). Tais recomendações seguiram o que foi proposto pelos relatórios da WCRF/AICR (WCRF/AICR 2007; 2018a). A realização desta intervenção impactou de forma positiva na dieta das mulheres com câncer de mama, visto que refletiu em uma redução de 43,9% no consumo de carnes vermelhas e processadas, e um aumento de 65,4% na ingestão de frutas e vegetais após o tratamento adjuvante (DE LIZ et al., 2018).

2.4 RECOMENDAÇÕES DA WCRF/AICR 2018

A WCRF em parceria com a AICR criou, em 1997, um relatório com as principais pesquisas e descobertas relacionadas ao tema. O segundo relatório foi lançado em 2007 e contemplou uma atualização das recomendações para a prevenção do câncer. O terceiro relatório intitulado “Dieta, Atividade Física e Câncer: uma perspectiva global” foi publicado em 2018 e traz as mais recentes recomendações de prevenção do câncer e de recidiva da doença. As recomendações foram estabelecidas após escrupulosas revisões sistemáticas sobre as evidências dos assuntos trazidos no título do documento. Foram pesquisados, também, os mecanismos que pudessem estabelecer as associações entre determinadas exposições e câncer (WCRF/AICR, 2018a). A seguir, a Figura 1 traz todas as recomendações de 2018 e, na sequência, as mesmas são explanadas de forma detalhada.

Figura 1 – Recomendações do relatório da WCRF/AICR de 2018 de prevenção ao câncer e à recidiva.



Fonte: *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR), 2018a.*

1) Estar com o peso corporal saudável.

A obesidade é uma doença de múltiplas etiologias, pode levar ao desenvolvimento de diversas DCNTs e eleva o risco de mortalidade. Entre as anormalidades causadas pela obesidade, destacam-se refluxo gastroesofágico, incontinência urinária, resistência à insulina, dislipidemia, pressão arterial elevada, infertilidade, aumento de diversos marcadores inflamatórios, entre outras (JASTREBOFF et al., 2019).

Nesta recomendação, a meta é manter o peso corporal dentro da faixa considerada saudável e, na vida adulta, evitar o ganho ponderal. A faixa de IMC desejável é de 18,5 a 24,9 Kg/m² para adultos (WHO, 2017a). Entre crianças, o peso corporal saudável deve seguir a curva de crescimento de acordo com a idade (WHO, 2017b). Quanto à circunferência da cintura, o valor adequado em homens deve ser abaixo de 94 cm e, em mulheres, abaixo de 80 cm (WHO, 2008).

2) Ser fisicamente ativo.

A prática de exercícios físicos auxilia na proteção do organismo contra diversos tipos de câncer, além de contribuir na prevenção do ganho de peso, sobrepeso e obesidade. Em intensidade ao mínimo moderada, a atividade física regular também protege contra doenças coronarianas (PIEPOLI et al., 2016), acidente vascular cerebral (KYU et al., 2016), diabetes melito tipo 2 (PIEPOLI et al., 2016), pressão arterial elevada (MASALA et al., 2017b), síndrome metabólica (SULIGA et al., 2018) e depressão (REBAR et al., 2015). No Brasil, o Ministério da Saúde incentiva a atividade física para melhorar o estilo de vida e auxiliar no tratamento de DCNTs da população (BRASIL, 2017).

A recomendação da WCRF/AICR (2018a) é de prática de atividade física em intensidade no mínimo moderada com seguimento das *guidelines* nacionais sobre o tema. Atividades moderadas incluem caminhada, tarefas domésticas, andar de bicicleta, dança e jardinagem. Já os exercícios físicos com intensidade considerada vigorosa são natação e ciclismo rápidos, corrida, atividades aeróbicas e alguns esportes em grupo (WCRF/AICR, 2018a). Para adultos, a WCRF/AICR (2018a) sugere o seguimento das recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS), que orienta a realização de no mínimo 150 minutos semanais de atividade física moderada e/ou aeróbica, ou ainda, no mínimo 75 minutos de exercícios físicos vigorosos neste mesmo período. O seguimento desta orientação é importante para a saúde cardiometabólica (WHO, 2017c; WCRF/AICR, 2018a).

3) Ingerir uma dieta rica em grãos integrais, vegetais, frutas e leguminosas;

Sabe-se que o consumo de uma dieta saudável auxilia na prevenção da desnutrição, DCNTs e obesidade (VAN BREDA; DE KOK, 2018; WHO, 2019). Infelizmente, hoje grande parte da população não ingere quantidades adequadas de alimentos como frutas, vegetais e grãos integrais e, em contrapartida, aumentou o consumo de alimentos processados e ultraprocessados (WHO, 2019). Em geral, em alimentos industrializados predominam ingredientes como sal, açúcar, óleos e substâncias sem valor nutricional, apenas com finalidades industriais. Desta forma, com frequência apresentam altos teores de sódio, são pobres em fibras e muito calóricos. Já os alimentos de origem vegetal tendem a ser mais nutritivos, ricos em fibras e com baixo teor de calorias (BRASIL, 2014).

A terceira recomendação da WCRF/AICR (2018a) indica basear a dieta usual no consumo de grãos integrais, frutas, vegetais sem amido e leguminosas, como feijões e lentilha. Estas fontes alimentares devem providenciar uma quantidade média de 30 g de fibras por dia. Deve-se procurar ingerir no mínimo 5 porções (no mínimo 400 g) de alimentos de origem vegetal variados e de preferência sem amido.

Para exemplificar, são considerados grãos integrais cevada, aveia, centeio e arroz integral. Vegetais sem amido incluem brócolis, agrião, quiabo, berinjela, cenoura, beterraba, nabo, cebola, alho, alho-poró, repolho e folhas verdes (como espinafre e alface). Os vegetais que devem ser evitados são tubérculos em geral que possuem amido, tais como batatas (doce e inglesa), inhame e mandioca (WCRF/AICR, 2018a).

- 4) Limitar o consumo de “*fast food*” e outros alimentos processados ricos em gordura, amido e açúcar;

O consumo alimentar não saudável induz diversos fatores pró-inflamatórios no organismo (PARK et al., 2017), além de favorecer o sobrepeso, obesidade (MIN et al., 2017) e diversos tipos de câncer (SOMI et al., 2015; LU et al., 2016; TURATI et al., 2017). Como forma de evitar estes problemas, o consumo de “*fast food*” deve ser restrito, assim como de alimentos com muita gordura, amido e açúcar. Alguns exemplos de alimentos a serem evitados são pratos e lanches prontos, produtos de padaria, sobremesas e doces (WCRF/AICR, 2018a).

- 5) Limitar o consumo de carne vermelha e processada;

Apesar de a carne vermelha conter alguns nutrientes importantes como proteínas de alto valor biológico, ferro, zinco e vitaminas do complexo B, os produtos químicos gerados no processamento deste alimento são maléficos à saúde. Ao processar a carne, alguns compostos químicos carcinogênicos são formados, como os compostos N-nitrosos e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Preparações como carne frita, grelhada ou assada geralmente contém elevadas quantidades de agentes cancerígenos (ALAEJOS; AFONSO, 2011; ALOMIRAH et al., 2011). Além disso, a carne vermelha é rica em gordura saturada, componente que, quando ingerido em excesso (quantidades correspondentes a mais de 7% da ingestão energética diária total) e em

desbalanço com demais fontes lipídicas da dieta, eleva o risco de doenças cardiovasculares e câncer, principalmente devido à maior exposição do organismo à inflamação e dislipidemia (JACOBSON et al., 2015; DANDAMUDI et al., 2018).

A partir de 1980, intensificou-se a prática de confinamento dos bovinos para corte, marcada por engorda intensiva, menor idade dos animais para abate, maior rendimento das carcaças, maior exploração de pequenas propriedades e maior rentabilidade. O aumento da população mundial aliado ao aumento das necessidades proteicas impactou nos sistemas de produção, os quais priorizaram a agricultura intensiva e mudanças na prática de produção de alimentos para os animais (BAPTISTA et al., 2017; MARTINS et al., 2019). Porém, conforme Baptista et al. (2017, p. 4), ao se tratar da saúde animal, “por representar 0,5% dos custos no sistema de confinamento, muito se fala, pouco se faz e quase nada é mensurado.” Os picos de medicações nos bovinos ocorrem, de forma geral, na segunda semana de confinamento, o que confere à terceira semana as maiores taxas de mortalidade (BAPTISTA et al., 2017). Atrelado a isso, é comum a falta de boas práticas no manejo de medicamentos de uso veterinário, o que gera o aparecimento de resíduos medicamentosos no produto animal. Além de não conferirem nenhum valor nutritivo, em níveis acima do limite máximo recomendável (LMR), estes resíduos trazem riscos à saúde do consumidor, como por exemplo alergias e resistência a antimicrobianos (LEMOS, 2018).

No Brasil, apesar de o rebanho bovino ter reduzido em 0,7% em 2018 quando comparado com 2017, o país ainda segue com o maior rebanho comercial do mundo, com cerca de 213,5 milhões de animais. O valor ultrapassa a população brasileira, estimada em 210,1 milhões e com uma taxa de crescimento populacional de 0,8% ao ano, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2019). No cenário mundial, em 2018 o Brasil ficou em segundo lugar no *ranking* de produção mundial de carne bovina, com contribuição de 15,7% desta produção (10,2 milhões de toneladas), valor superado apenas pelos Estados Unidos, em primeiro lugar no *ranking*, com 12,7 milhões de toneladas de carne bovina produzida (19,5%). Em terceiro lugar, os países da União Europeia destacaram-se com produção de 7,8 milhões de toneladas (12,6%) (USDA, 2019a, 2019b, 2019c).

Orienta-se limitar o consumo de carnes vermelhas e/ou processadas, de modo que a ingestão não ultrapasse 3 porções por semana, o que equivale a 350 a 500 g de carne já preparada. A ingestão deste alimento processado deve ser o mínimo possível e, de preferência, não deve ser

consumido (WCRF/AICR, 2018a). A carne vermelha inclui carne bovina, suína, cordeiro, vitela, carneiro e cavalo. Exemplos de carnes processadas são presunto, *bacon*, salame e salsichas. Deve-se priorizar carnes como peixes, aves e outras fontes importantes de proteínas e micronutrientes, tais como ovos (KERSCHBAUM; NÜSSLER, 2019).

Conforme a Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes Bovinas (ABIEC, 2019), o consumo *per capita* de carne bovina entre os brasileiros é de 42,1 Kg/ano sendo que, conforme preconização da WCRF/AICR (2018a), a ingestão *per capita* anual de carne vermelha não deve ultrapassar 26 Kg/ano. No entanto, percebe-se uma mudança no consumo de carne vermelha ao longo dos anos. Enquanto que dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) de 2008-2009 mostravam uma frequência de consumo de carne bovina de 48,7%, a POF de 2017-2018 mostrou uma redução desta frequência para 38,2%. Porém, aumentou-se a frequência de consumo de preparações à base de carne bovina de 2,1% (POF 2008-2009) para 5,2% (POF 2017-2018), e de carne suína de 4,1% (POF 2008-2009) para 6,7% (POF 2017-2018). A frequência de consumo de linguiça aumentou ao longo dos anos, enquanto que salsicha, mortadela, presunto e outros embutidos tiveram uma redução na frequência de consumo (IBGE, 2020).

6) Limitar o consumo de açúcar e bebidas açucaradas;

A elevada ingestão de açúcar e bebidas açucaradas potencializa a captação hepática e o metabolismo de frutose, o que conduz a um maior estoque de lipídios no fígado, aumento nas concentrações de ácido úrico, redução da sensibilidade à insulina e aumento de gordura corporal (STANHOPE, 2016; POPKIN; HAWKES, 2016). Neste sentido, a literatura indica diversas associações entre o consumo exacerbado de açúcar e o risco elevado de enfermidades como diabetes melito tipo 2, cáries dentárias, doenças coronarianas e alguns tipos de câncer (BREDA; JEWELL; KELLER, 2019; MALIK et al., 2019).

Recomenda-se limitar o consumo de açúcar e bebidas açucaradas, e substituir este último item por água e outros líquidos que não sejam adoçados. Bebidas açucaradas são aquelas que contém adição de açúcares, como por exemplo xarope de milho, sacarose e frutose em altas quantidades. O termo inclui também bebidas com concentrações elevadas de açúcares naturalmente presentes, como mel, sucos concentrados e xaropes. Outros líquidos que devem ser

evitados são refrigerantes, chás e cafés com açúcar/xarope, bebidas energéticas e/ou esportivas (USDA, 2000; FDA, 2014; USDA, 2015; WCRF/AICR, 2018a).

7) Limitar o consumo de álcool;

O álcool é um potencial agente carcinogênico (BAGNARDI et al., 2015; AMIN; SIEGEL; NAIMI, 2018) e atua no organismo de diversas formas, entre as quais pode-se mencionar imunossupressão, promoção de angiogênese, estresse oxidativo, alteração de metilação e efeitos mutagênicos no DNA (SEITZ; STICKEL, 2007). Os efeitos nocivos do álcool podem causar danos nos órgãos e podem comprometer, inclusive, a ação e eficácia de medicamentos (GRISWOLD et al., 2016; NICE, 2016).

Desta forma, o consumo de álcool deve ser limitado e, se a intenção for a prevenção do câncer, as bebidas alcoólicas devem ser evitadas. Isto porque, mesmo em pequenas quantidades, o álcool eleva o risco de alguns tipos de câncer (WCRF/AICR, 2018a).

8) Não utilizar suplementos nutricionais para a prevenção de câncer;

É muito comum entre a população em geral e entre indivíduos com histórico de câncer a utilização de suplementos nutricionais, sobretudo polivitamínicos e suplementos específicos de antioxidantes, tais como A, C, E, zinco e selênio, para a prevenção do câncer e da recidiva (DE CICCIO et al., 2019). No entanto, o Guia Alimentar para a População Brasileira lançado em 2014 afirma que a proteção contra algumas doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer garantida pela alimentação saudável não pode ser substituída ou replicada pela ação isolada de medicamentos e/ou suplementos. Da mesma forma, os efeitos benéficos de uma dieta rica em frutas, verduras e legumes, como a dieta mediterrânea, por exemplo, não são concedidos a apenas um alimento desta dieta, mas sim, a um conjunto de alimentos saudáveis (BRASIL, 2014).

Estudos que envolveram suplementos nutricionais não trouxeram resultados conclusivos sobre a efetiva proteção destes produtos contra o desenvolvimento de câncer e outras doenças (BRISTOW et al., 2013; MANSON et al., 2019). A literatura sugere que a suplementação de alguns componentes, como ácido fólico e vitamina B12, pode até mesmo elevar o risco de alguns cânceres, como o colorretal (ARAGHI et al., 2019). Além disso, altas doses de variados tipos de

suplementos nutricionais já foram relacionadas com outros problemas de saúde (BOLLAND et al., 2010; DICKINSON et al., 2014; ZHAO et al., 2017). Assim sendo, a recomendação para a prevenção do câncer é de alcançar as necessidades nutricionais apenas com a dieta e não utilizar suplementos nutricionais de altas doses (WCRF/AICR, 2018a). Conceitua-se como suplemento nutricional de alta dose o produto que contém quantidades de um nutriente ou de um conjunto de nutrientes acima do que usualmente alcança-se por meio da dieta (BRASIL, 2020g).

A suplementação deve ser somente utilizada quando o profissional da saúde julgar necessário, como em casos de deficiências nutricionais e para situações específicas de saúde, como gestantes e pessoas com anemia ou osteoporose, por exemplo. O profissional da saúde deve ter domínio sobre a avaliação de necessidades individuais, possíveis riscos e benefícios da suplementação (BRASIL, 2020g).

9) Para as mães, amamentar o(s) filho(s), se for possível;

Esta recomendação vai ao encontro da preconização da OMS sobre amamentação exclusiva nos 6 primeiros meses de vida e, após, por 2 anos ou mais com alimentação complementar. “Amamentação exclusiva” refere-se ao fornecimento de leite materno, apenas. Não se deve dar outro alimento ou líquido à criança no primeiro semestre de vida, nem mesmo água. O fornecimento de reidratação oral (soros fisiológicos), gotas, xaropes de vitaminas, suplementos ou medicamentos é permitida e pode ser fornecida ao bebê, havendo necessidade (WHO, 2009). No caso de mães com HIV/AIDS, a amamentação não é recomendada (WHO et al., 2016).

O estudo de González-Jiménez et al. (2014) demonstrou que a amamentação por mais de 6 meses proporciona diversos benefícios à criança e, também, protege as mães contra o câncer de mama quando as mesmas não são fumantes (GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, 2014). Esta proteção é maior para mulheres em pré-menopausa. A amamentação também é inversamente associada ao risco de câncer de ovário (LI et al., 2014; WALLACK et al, 2018; SHIELD et al., 2018) e diabetes melito tipo 2 (VICTORA et al., 2016).

O aleitamento materno faz com que seja menor o risco de a criança ganhar demasiado peso corporal e desenvolver sobrepeso ou obesidade. Ressalta-se que o excesso de gordura corporal é a causa de diversos processos de carcinogênese. Devido a este e a outros motivos já citados, faz-se importante a recomendação (WCRF/AICR, 2018a).

Entre mães fumantes, a nicotina altera substancialmente a composição do leite materno, uma vez que o deixa com menor teor de lipídios, proteínas e valor energético. As propriedades antioxidantes do leite materno são reduzidas na presença desta substância, o que prejudica o fortalecimento do sistema imune e proteção contra o estresse oxidativo no bebê (MACCHI et al., 2021). Desta forma, é necessário um ambiente livre de tabaco para a amamentação da criança (MIRANDA; DE MOURA; LISBOA, 2020). As mães fumantes devem ser aconselhadas a cessarem o tabagismo na amamentação, mas mesmo se não o fizerem devem ser incentivadas a amamentarem, pois os benefícios da amamentação são maiores que os riscos de exposição à nicotina (WOODWARD et al., 1990; MENNELLA; YOURSHAW; MORGAN, 2007).

10) Depois do diagnóstico de câncer, seguir todas estas recomendações citadas, se conseguir.

O termo “sobreviventes do câncer” refere-se aos indivíduos que já foram diagnosticados e que já se recuperaram desta doença. Verifica-se, de forma gradativa, o aumento do número de pessoas que se encontram nesta condição, uma vez que a eficácia do tratamento oncológico também faz-se mais presente atualmente. Com a recuperação da doença, os indivíduos diagnosticados com câncer vivem por mais tempo e tornam-se suscetíveis a novas patologias, sejam elas outros cânceres ou até mesmo outras DCNTs. Diante disso, a WCRF/AICR (2018a) recomenda que os sobreviventes do câncer sejam acompanhados por profissionais da saúde que possam fornecer orientações nutricionais e de atividade física. Assim, as pessoas que já passaram pela fase aguda de tratamento antineoplásico devem manter contato com a equipe de saúde, a fim de que esta indique de modo individualizado as melhores formas para a continuidade dos cuidados (WCRF/AICR, 2018a).

Pesquisas recentes demonstraram a importância da adesão das recomendações da WCRF/AICR (2007) para a prevenção de desenvolvimento e recidiva do câncer, além de melhora da qualidade de vida (JANKOVIC et al., 2017; LEI et al., 2018a; VAN VEEN et al., 2019). Pelo fato de ser uma atualização recente, poucos estudos foram feitos até o momento para avaliar a adesão dos sobreviventes do câncer às novas recomendações da WCRF/AICR contra a recidiva da doença (WCRF/AICR, 2018a; SOLANS et al., 2020). No entanto, Petimar et al. (2019) já verificaram que o seguimento das orientações atualizadas está associado com menor risco de câncer colorretal. Barrios-Rodríguez et al. (2020) também constataram ação protetora da alta

adesão às novas recomendações da WCRF/AICR sobre o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. Desta forma, se possível, os indivíduos sobreviventes do câncer devem seguir as recomendações atualizadas citadas (WCRF/AICR, 2018a).

Vale destacar que a última versão publicada do relatório da WCRF/AICR (2018a) traz algumas alterações em relação à versão anterior (WCRF/AICR, 2007). A terceira recomendação da WCRF/AICR (2007) consistia em “limitar o consumo de alimentos com alta densidade energética e evitar o consumo de bebidas açucaradas”, e passou a ser “ingerir uma dieta rica em grãos integrais, vegetais, frutas e leguminosas” no relatório de 2018. Quanto aos alimentos de alta densidade calórica, os mesmos foram incluídos e especificados na quarta e sexta recomendações da versão atualizada do documento. Referente aos alimentos de origem vegetal, o painel da WCRF/AICR de 2018 destaca a importância da ingestão diária de uma quantidade média de 30 g de fibras por dia, sendo que o painel de 2007 mencionava como meta de saúde pública o consumo de no mínimo 25 g diários de polissacarídeos não amiláceos pela população. Em relação à recomendação sobre limitar o consumo de álcool, a publicação da WCRF/AICR de 2007 informava ingestão de no máximo dois drinques por dia para homens e um drinque por dia para mulheres. A orientação ajustada de 2018 é de que, se a intenção for a prevenção do câncer, as bebidas alcoólicas devem ser evitadas. Assim, foram retiradas menções de quantidades diárias de drinques alcoólicos que poderiam ser consumidos. A recomendação específica de limite do consumo de sal e o não consumo de cereais e grãos mofados (WCRF/AICR, 2007) foi retirada do último material da WCRF/AICR, uma vez que, ao seguir as novas recomendações, o indivíduo estará reduzindo o consumo de sal, além de gorduras saturadas e *trans*, o que auxiliará na prevenção de câncer e de outras DCNTs (WCRF/AICR, 2018a). Informações sobre a importância do consumo equilibrado de sal e adequada conservação de alimentos são mencionadas ao longo do relatório, mas não na forma de recomendações específicas (WCRF/AICR, 2018a).

De um modo geral, o relatório de 2018 de WCRF/AICR traz um foco mais holístico sobre os fatores exógenos e endógenos que podem estar relacionados ao desenvolvimento e prevenção de câncer, quando comparado com a versão do material de 2007. No painel atualizado, buscou-se identificar padrões alimentares que podem proteger contra o câncer, e não alimentos específicos que poderiam auxiliar a reduzir o risco da doença. Além disso, o crescimento nos últimos anos no número de estudos de coorte e na qualidade dos estudos científicos permitiu aos pesquisadores da WCRF/AICR uma ênfase maior nas evidências proporcionadas por estes estudos, e

consequentemente uma maior confiança na divulgação das recomendações atualizadas (WCRF/AICR, 2018a).

2.4.1 Associação entre as recomendações da WCRF/AICR e marcadores de estresse oxidativo

Alguns pesquisadores já investigaram a relação da adesão às recomendações da WCRF/AICR com biomarcadores de estresse oxidativo, porém, até o momento, poucos estudos foram identificados sobre esta relação especificamente em indivíduos com câncer. Em um ensaio clínico não randomizado conduzido por pesquisadoras do GENEIO, pacientes com câncer de mama foram divididas em dois grupos: grupo intervenção nutricional (GI) e grupo comparação (GC). O GI participou de atividades de educação alimentar e nutricional que visaram o seguimento das recomendações da WCRF/AICR do relatório de 2007. Quando comparado ao GC, o GI teve aumento significativo no consumo de frutas e vegetais e redução significativa no consumo de carnes vermelhas após o tratamento adjuvante do câncer de mama. As concentrações de glutathiona reduzida (GSH) também aumentaram substancialmente no GI. Já os marcadores de estresse oxidativo permaneceram estáveis no GI, e no GC aumentaram após o tratamento (SCHIAVON et al., 2015). O estudo de Morimoto et al. (2015), por sua vez, o qual envolveu 275 mulheres saudáveis em período pré-menopausa, explorou a associação do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2007) com 3 biomarcadores relacionados à capacidade antioxidante e inflamação: proteína C reativa (PCR) sérica, γ -tocoferol sérico e F2-isoprostano urinário. Os achados mostraram que a concentração de PCR e γ -tocoferol sérico foi significativamente menor em mulheres com maior adesão às recomendações. Apesar de a PCR ser utilizada principalmente como marcador de inflamação e preditor de risco cardiovascular, as concentrações séricas desta proteína também demonstram relação significativa com o estresse oxidativo (SHAH, 2018). Com relação ao γ -tocoferol sérico, este parece ser a única substância antioxidante que, em situação de estresse oxidativo exacerbado, apresenta concentrações circulantes mais elevadas (TANAKA et al., 2007). As concentrações circulantes de γ -tocoferol são inversamente associadas à exposição a antioxidantes (principalmente ingestão total de vitamina E) e diretamente associadas ao estresse oxidativo e inflamação em indivíduos adultos (MONDUL et al., 2016; ABDULLA et al., 2018). No caso da ingestão de outros antioxidantes, observa-se uma

resposta positiva na diminuição das concentrações de biomarcadores de estresse oxidativo (TANAKA et al., 2007).

Tabung et al. (2017) observaram que mulheres de duas coortes dos Estados Unidos demonstraram tendência a um menor nível de PCR, interleucina-6 e TNF- α quando tiveram elevada adesão (5 a 6 pontos) às recomendações da WCRF/AICR (2007), sobretudo às orientações voltadas ao manejo de peso corporal, atividade física e densidade energética da dieta. Estudos que associaram especificamente as recomendações da WCRF/AICR de 2018 (WCRF/AICR, 2018a) com biomarcadores de estresse oxidativo ainda não foram identificados.

2.4.2 Recomendações da WCRF/AICR e dados de mortalidade, sobrevida e recidiva de indivíduos com câncer

Vários autores já associaram a adesão às recomendações da WCRF/AICR (2007) e a redução do risco de câncer de esôfago, mama, próstata, cólon e reto (colorretal) (ROMAGUERA et al., 2017; KAŁĘDKIEWICZ; SZOSTAK-WĘGIEREK, 2019; ROCÍO et al., 2020). Apesar de já existirem estudos associando a adesão às recomendações do relatório da WCRF/AICR de 2018 e risco de câncer e mortalidade (ONYEAGHALA et al. 2019; PETIMAR et al., 2019; TURATI et al., 2020; SOLANS et al., 2020; ROCÍO et al., 2020; SHAMS-WHITE et al., 2020; ZHANG et al., 2020), ainda não foram identificadas publicações relacionando o escore WCRF/AICR (2018a) com a recidiva e tempo de sobrevida após o diagnóstico de câncer em geral. O Quadro 3 traz os estudos identificados até o momento que associaram as recomendações da WCRF/AICR (relatórios de 2007 e 2018) com mortalidade, sobrevida e recidiva.

Quadro 3 – Publicações científicas sobre a associação entre a adesão às recomendações da WCRF/AICR e mortalidade, sobrevida e recidiva (continua).

Autores, ano	Tipo de estudo	Amostra	Versão do relatório WCRF/AICR avaliada	Principais achados
INOUE-CHOI; ROBIEN; LAZOVICH, 2013	Observacional, analítico, prospectivo	2.017 participantes da coorte <i>Iowa Women's Health Study</i> com confirmação de diagnóstico de câncer (1986-2002) e preenchimento do questionário de 2004	2007	Indivíduos com maior pontuação (6 a 8 pontos) comparados com os de menor pontuação das recomendações (0 a 4 pontos) apresentaram menor mortalidade (HR = 0,67; IC 95%, 0,50–0,94, p = 0,03)
ROMAGUERA et al., 2017	Caso-controle (multicêntrico)	1.718 casos de câncer colorretal, 1.343 casos de câncer de mama e 864 casos de câncer de próstata; 3.431 controles de base populacional	2007	A cada incremento de 1 ponto no escore de adesão às recomendações, houve redução de 25% no risco de câncer colorretal e de 15% no risco de câncer de mama
KAŁĘDKIEWICZ; SZOSTAK-WĘGIEREK, 2019	Caso-controle	Mulheres que completaram o tratamento do câncer de mama sem recidiva por pelo menos 5 anos (grupo I, n = 82), e mulheres com recidiva (grupo II, n = 26)	2007	Adesão às recomendações foi significativamente menor (p < 0,05) em mulheres com histórico de câncer de mama em comparação ao grupo controle; a média de escore de adesão às recomendações foi superior no grupo controle (6,4 pontos) quando comparado com o grupo I e grupo II, com 5,6 e 5,2 pontos, respectivamente
PETIMAR et al., 2019	Caso-controle	2.449 casos de câncer colorretal e 111.970 controles (68.977 mulheres e 45.442 homens) da coorte <i>Nurses' Health Study</i>	2018	Homens no quintil mais elevado de escore das recomendações da WCRF/AICR apresentaram menor risco de desenvolvimento de câncer colorretal do que aqueles com baixo escore (HR _{Q5vsQ1} =0,64, IC 95%, 0,52–0,77)
ONYEAGHALA et al., 2019	Caso-controle (multicêntrico)	368 casos de câncer colorretal e 13.454 controles da coorte de risco de aterosclerose nas comunidades (ARIC)	2018	Associação inversa entre a pontuação da WCRF/AICR e risco de câncer colorretal, sendo a cada incremento de 1 unidade na pontuação os HRs de 0,88 (IC 95%, 0,80-0,97) para toda a coorte, 0,89 (IC de 95%, 0,73-1,09) para afro-americanos e 0,88 (IC de 95%, 0,77-0,99) para indivíduos brancos.

HR, Hazard Ratio; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; OR, Odds Ratio; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: a autora (2021).

Quadro 3 – Publicações científicas sobre a associação entre a adesão às recomendações da WCRF/AICR e mortalidade, sobrevida e recidiva (conclusão).

Autores, ano	Tipo de estudo	Amostra	Versão do relatório WCRF/AICR avaliada	Principais achados
TURATI et al., 2020	Caso-controle (multicêntrico)	3.034 casos de câncer de mama e 3.392 controles	2018	Adesão às recomendações foi inversamente associada ao câncer de mama (OR = 0,60, IC 95%, 0,51–0,70); 25% dos cânceres de mama ocorreram entre pacientes de baixa adesão às recomendações.
SOLANS et al., 2020	Caso-controle (multicêntrico)	318 casos de leucemia linfocítica crônica e 1.293 controles de base populacional (coorte MCC- <i>Spain</i>)	2018	Tercil mais elevado de escore da WCRF/AICR teve OR de 1,25 (IC 95%, 0,91-1,73) para desenvolver leucemia linfocítica crônica em comparação com indivíduos com baixa adesão (p = 0,172). Cada ponto de incremento na pontuação foi associado a um OR de 1,06 (IC 95%, 0,91-1,23) para leucemia linfocítica crônica.
ROCÍO et al., 2020	Caso-controle	398 casos de câncer de próstata e 302 controles	2018	Relação protetora entre uma maior adesão às recomendações da WCRF/AICR e o risco de câncer de próstata (OR = 0,81, IC 95% 0,69-0,96). Para cada ponto de aumento na adesão às recomendações, o risco deste tipo de tumor maligno reduziu em 19%.
SHAMS-WHITE et al., 2020	Longitudinal (coorte)	32.289 casos de mortalidade por qualquer tipo de câncer; 188.100 participantes que não foram a óbito	2018	A elevada adesão às recomendações esteve associada a menor risco de mortalidade específica por câncer em ex-fumantes (HR masculino: 0,52, IC 95% 0,42–0,66); HR feminino: 0,67, IC 95% 0,51–0,89) e não fumantes (somente mulheres, HR: 0,55 (IC de 95% 0,40–0,75)
ZHANG et al., 2020	Longitudinal (coorte)	Coorte de 95.962 participantes, dos quais 337 desenvolveram câncer pancreático	2018	Associação inversa entre o escore da WCRF/AICR e risco de desenvolvimento de câncer pancreático (HR _{t3vst1} 0,67, IC 95%, 0,49-0,90, p = 0,099) e mortalidade por este câncer (HR _{t3vst1} 0,65, IC 95%, 0,47-0,89, p = 0,0108).

HR, Hazard Ratio; IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; OR, Odds Ratio; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.

Fonte: a autora (2021).

CAPÍTULO 3 - MÉTODO

3.1 INSERÇÃO DO ESTUDO

Esta dissertação teve como base dois projetos-chapéu previamente desenvolvidos, intitulados “Influência do consumo alimentar no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama” e “Intervenção nutricional em pacientes com câncer de mama: impacto em indicadores de progressão e recorrência da doença e na qualidade de vida”. O primeiro foi contemplado com financiamento por meio do Edital Universal do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/MCT) de número 14/2008 e o segundo foi financiado pelo Edital sob número de outorga 15.952/2009-2 da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC). Os projetos foram realizados no período de 2006 a 2011 sob coordenação da Professora Dra. Patricia Faria Di Pietro e executados pela equipe do GENEIO do PPGN/UFSC. Desde 2002, este grupo de pesquisa investiga consumo alimentar, estresse oxidativo e câncer de mama, além de outros assuntos atrelados a esta temática. Até o momento, já foram desenvolvidas 8 dissertações de mestrado e um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de graduação em Nutrição relacionado a este tema, as quais são mencionadas abaixo.

1. MEDEIROS, N. **Consumo alimentar e níveis de antioxidantes plasmáticos em mulheres com câncer de mama**. 2004. 108 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/87187>. Acesso em: 05 ago. 2020.

2. ROCKENBACH, G. **Alterações no consumo alimentar e no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama no período de tratamento antineoplásico**. 2008. 117 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/91793>. Acesso em: 05 ago. 2020.

3. VIEIRA, F. G. K. **Características sócio-demográficas, reprodutivas, clínicas, nutricionais e de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama.** 2008. 131 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/91402>. Acesso em: 05 ago. 2020.
4. AMBROSI, C. **Alterações antropométricas e no consumo alimentar de frutas, legumes, verduras, leguminosas, energia, fibras e nutrientes em mulheres após o tratamento do câncer de mama.** 2010. 144 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/94405>. Acesso em: 05 ago. 2020.
5. GALVAN, D. **Efeito da quimioterapia sobre o peso corporal e o estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama.** 2011. 104 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/95504>. Acesso em: 05 ago. 2020.
6. CECCATTO, V. **Índice de qualidade da dieta de mulheres antes e durante o tratamento adjuvante para o câncer de mama.** 2012. 127 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/100660>. Acesso em: 05 ago. 2020.
7. CESA, C. **Intervenção nutricional educativa em mulheres com câncer de mama: efeito sobre fatores nutricionais e biomarcadores de estresse oxidativo.** 2012. 131 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/96194>. Acesso em: 05 ago. 2020.

8. BAVARESCO, T. P. F.; SANTOS, R. **Adesão às recomendações do WCRF/AICR por mulheres submetidas a tratamento antineoplásico para o câncer de mama.** 2014. Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

9. LIZ, S. **Qualidade da dieta de mulheres em tratamento adjuvante para o câncer de mama submetidas a um programa de intervenção nutricional educativa.** 2015. 170 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/160782>. Acesso em: 05 ago. 2020.

Além disso, vinculado a esta dissertação, no momento também está sendo elaborada uma tese intitulada “Influência da capacidade antioxidante e qualidade da dieta, e polimorfismos genéticos da enzima glutationa-s-transferase sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama”, que está sendo redigida pela doutoranda e bolsista (Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – CAPES) L.K.R. (PPGN/UFSC), sob orientação da Professora Dra. Patricia Faria Di Pietro (REITZ, 2021). A referida tese conta com o apoio da mestranda do PPGN/UFSC J.S. (bolsista CAPES) e acadêmica de Nutrição M.R. (bolsista do Programa Institucional de Iniciação Científica e Tecnológica – PIBIC/CNPq (ciclo 2020/2021). Também já teve o apoio da acadêmica de Farmácia (UFSC) E.J.M., a qual foi bolsista do PIBIC/CNPq (ciclo 2019/2020), e acadêmica de Farmácia (UFSC) J.R.K. (PIBIC/CNPq – ciclo 2020/2021, que foi substituída).

O projeto de extensão “Promoção de hábitos de vida saudáveis para mulheres sobreviventes do câncer de mama e comunidade acadêmica: um projeto de extensão interdisciplinar”, contemplado com bolsa do Programa de Bolsas de Extensão (PROBOLSAS/UFSC), também está relacionado a esta dissertação e foi executado no período de março a dezembro de 2020. O projeto de extensão foi coordenado pela Professora Dra. Patricia Faria Di Pietro e as atividades que fizeram parte deste trabalho foram elaboradas pela mestranda do PPGN/UFSC J.S. (bolsista CAPES) com apoio da bolsista de extensão (PROBOLSAS/UFSC) M.R. Ainda, a acadêmica M.R. (atual bolsista PIBIC/CNPq - ciclo 2020/2021) elaborou, sob a orientação da Professora Dra. Patricia Faria Di Pietro em colaboração com a mestranda J.S., o

TCC da graduação em Nutrição intitulado “Incentivo ao seguimento das recomendações da *World Cancer Research Fund* (WCRF) e *American Institute for Cancer Research* (AICR): Palestras interdisciplinares online e materiais informativos para sobreviventes do câncer”, que deu origem a um manuscrito de extensão submetido à Revista Eletrônica de Extensão Extensio da UFSC e está relacionado ao tema desta dissertação (APÊNDICE C). O manuscrito tem como autoria J.S., M.R. e P.F.D.P.

Os estudos originados desta dissertação devem contribuir com a temática até então trabalhada através da investigação do impacto das recomendações atualizadas da WCRF/AICR (2018a) sobre os biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva de mulheres diagnosticadas com câncer de mama, sendo estas quatro variáveis os desfechos primários do estudo. Os produtos técnicos desta dissertação também visam ampliar o acesso às recomendações atualizadas da WCRF/AICR (2018a) às participantes da pesquisa e ao público em geral, de modo a promover saúde e reduzir o risco de recidiva do público-alvo. Vale ressaltar que a autora responsável por esta dissertação recebe auxílio na forma de bolsa de estudos concedida pela CAPES, tendo o apoio do PPGN/UFSC.

3.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

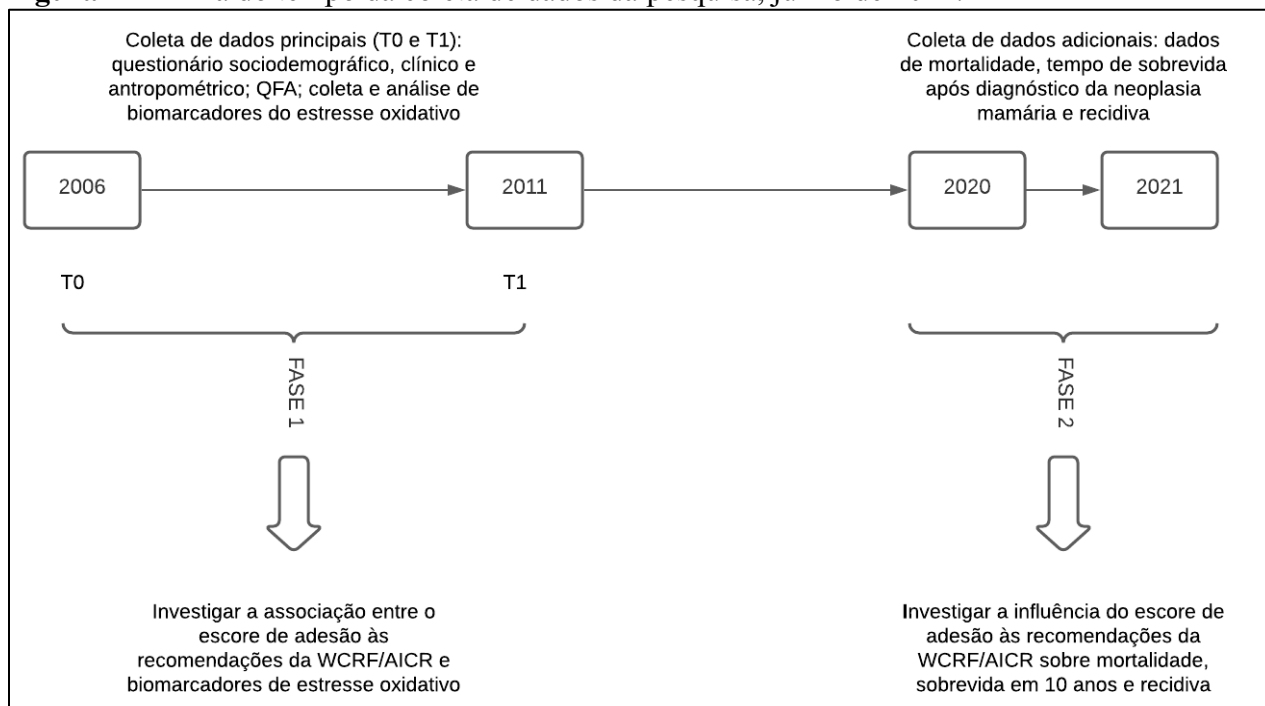
Esta dissertação deu origem a um manuscrito, que trata-se de um estudo observacional e analítico que tem como objetivo investigar a associação entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo.

Na dissertação são descritos também os resultados e discussão originais relacionados às associações do escore WCRF/AICR (2018a) sobre a mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva, que compõem um estudo observacional, analítico e prospectivo. O trabalho conta ainda com a descrição da metodologia, resultados e discussão sobre os produtos técnicos desenvolvidos para a divulgação das recomendações da WCRF/AICR (2018a) para as participantes da pesquisa.

Para esta dissertação, foi utilizado um banco de dados que contém informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de consumo alimentar, além de biomarcadores de estresse oxidativo, de mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama. Este banco de dados foi elaborado no período de 2006 a 2011 para os projetos anteriormente mencionados e incluiu informações de dois momentos, sendo: T0 – período basal, ou seja, antes do tratamento adjuvante;

T1 – período após tratamento adjuvante. O período após o tratamento adjuvante consistiu no momento após a última sessão de quimioterapia ou radioterapia, em que foi agendada com a participante uma entrevista para a obtenção dos dados de T1. Para o recrutamento das participantes em T1, foi realizada ligação telefônica para a participante, de modo a obter as informações de estimativa da data de término do tratamento adjuvante. Após a conclusão do tratamento, foi realizado o agendamento da entrevista, o qual era marcado no mesmo dia da consulta médica de acompanhamento da participante, de modo a promover maior adesão para a participação da entrevista. Dados adicionais sobre mortalidade, tempo de sobrevivida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva foram coletados nos anos de 2020 e 2021 para possibilitar a associação destes fatores com a adesão às recomendações da WCRF/AICR. Na Figura 2, são apresentadas as fases do estudo e variáveis envolvidas de acordo com os objetivos desta dissertação. A população da pesquisa é abordada no item 3.3.

Figura 2 – Linha do tempo da coleta de dados da pesquisa, junho de 2021.



Legenda: QFA – Questionário de Frequência Alimentar; T0 – momento basal; T1 – período após tratamento adjuvante; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: A autora (2021).

As informações previamente coletadas e já tabuladas no banco de dados (período de 2006 a 2011) compuseram a chamada “fase 1” da pesquisa, com duração de 6 anos. Os dados adicionais que foram coletados nos anos de 2020 e 2021, sendo informações sobre mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva, compuseram a “fase 2” deste trabalho.

3.3 DESCRIÇÃO DO LOCAL E POPULAÇÃO EM ESTUDO

Fizeram parte da amostra do estudo mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) e admitidas no Hospital Maternidade Carmela Dutra (Florianópolis/Santa Catarina) para a realização de tratamento cirúrgico de câncer de mama entre os meses de outubro de 2006 e agosto de 2011. O Hospital Maternidade Carmela Dutra é um Centro de Referência Estadual em Saúde da Mulher, é certificado como Hospital Ensino e Hospital Amigo da Criança. Além disso, já recebeu o importante Prêmio Dr. Pinotti – Hospital Amigo da Mulher, em 2013 (BRASIL, 2015c).

O contato inicial foi realizado com todas as mulheres que apresentassem suspeita de tumor maligno de mama ou com diagnóstico comprobatório deste quadro clínico. As mulheres com suspeita de tumor mamário maligno foram entrevistadas no período pré-cirúrgico. Por meio do exame anatomopatológico, comprovou-se a malignidade do tumor. Os indivíduos foram selecionados por conveniência e os critérios de exclusão foram os seguintes: história prévia de neoplasia; realização de quaisquer procedimentos cirúrgicos em um tempo igual ou inferior a um ano; gestantes; lactantes; confirmação de tumor mamário benigno sem suspeita de malignidade; diagnóstico de doença neurológica; diagnóstico positivo para vírus da imunodeficiência adquirida (HIV+); realização de tratamento oncológico neoadjuvante, ou seja, realização de quaisquer tratamentos para o câncer de mama (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, hormonioterapia e/ou terapia-alvo) antes da remoção cirúrgica do tumor mamário (REDE SÃO LUIZ, 2020). No item 3.4 deste documento, as Figuras 3 e 4 descrevem de forma detalhada o processo de amostragem da pesquisa e os números de amostras finais definidos.

Para o manuscrito original, que teve como objetivo principal associar o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo, a amostra compreendeu mulheres com dados de T0 e T1. Para as associações entre o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) e mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva, foram

utilizados os dados do T0, além dos dados adicionais coletados na fase 2, considerando que os dados de consumo alimentar são referentes à alimentação usual das mulheres no período pré-tratamento antineoplásico. Em T1, além da perda amostral de seguimento do estudo, ocorreram mudanças na dieta em virtude de aversões alimentares e efeitos adversos do tratamento adjuvante. O escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) foi calculado para todas as mulheres nos dois momentos (T0 e T1). Para investigar a mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva, foram consideradas para a amostra todas as mulheres de T0 que possuíam as informações adicionais necessárias da fase 2 (mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico e recidiva) e que tinham o TCLE digital da fase 2 (APÊNDICE B) assinado pelas próprias pacientes e/ou familiares das mesmas, nos casos das informações serem obtidas por ligações telefônicas. O TCLE da fase 2 é abordado de forma mais detalhada no item 3.9.

3.4 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E PROCESSO DE AMOSTRAGEM

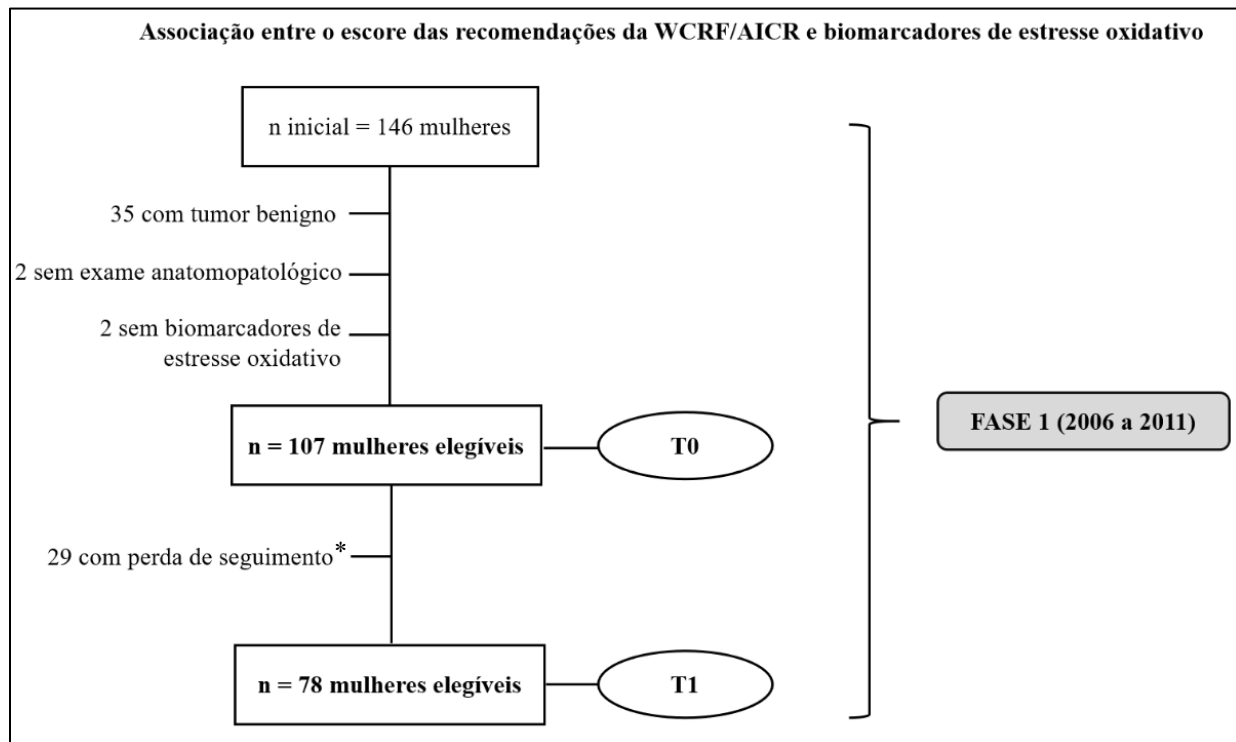
Para a amostra estudada do manuscrito original, não é de conhecimento da pesquisadora publicações sobre a adesão ao escore WCRF/AICR e suas associações com os biomarcadores de estresse oxidativo. Portanto, para calcular o tamanho da amostra desta pesquisa, foi realizado o cálculo de poder retrospectivo ($1 - \beta$) do tamanho de efeito para os desfechos primários (biomarcadores de estresse oxidativo) com $n=78$ usando G*Power (<http://www.gpower.hhu.de/en.html>) e o resultado indicou poder de 86%.

Para a definição do tamanho amostral para a investigação da relação entre o escore WCRF/AICR e mortalidade, sobrevida e recidiva, foi realizado cálculo de acordo com a fórmula de Pocock (1983) para diferença de médias. Utilizaram-se os parâmetros do estudo de Kałedkiewicz e Szostak-Węgierek (2019): média de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2007) no grupo sem recidiva do câncer de mama em cinco anos de 5,6 pontos (DP = 1,39); média de adesão às recomendações da WCRF/AICR no grupo com recidiva de câncer em cinco anos de 5,2 pontos (DP = 1,16). Considerou-se um nível de confiança de 5% e poder de estudo de 80%. Foi utilizado o *software* OpenEpi[®] para este cálculo amostral. A amostra resultou em 76 mulheres em cada grupo, totalizando 152 pessoas.

A seleção das mulheres deu-se por conveniência e ocorreu ao longo dos anos 2006 a 2011 (T0 e T1), e nos anos de 2020 e 2021 foi realizada a coleta dos dados adicionais. O tempo médio

entre as coletas de dados de T0 e T1 (fase 1) foi de 14 meses. Já a duração da coleta de dados da fase 2 foi de 6 meses. As Figuras 3 e 4 apresentam os processos de amostragem de acordo com os objetivos da pesquisa e número de mulheres envolvidas em cada investigação.

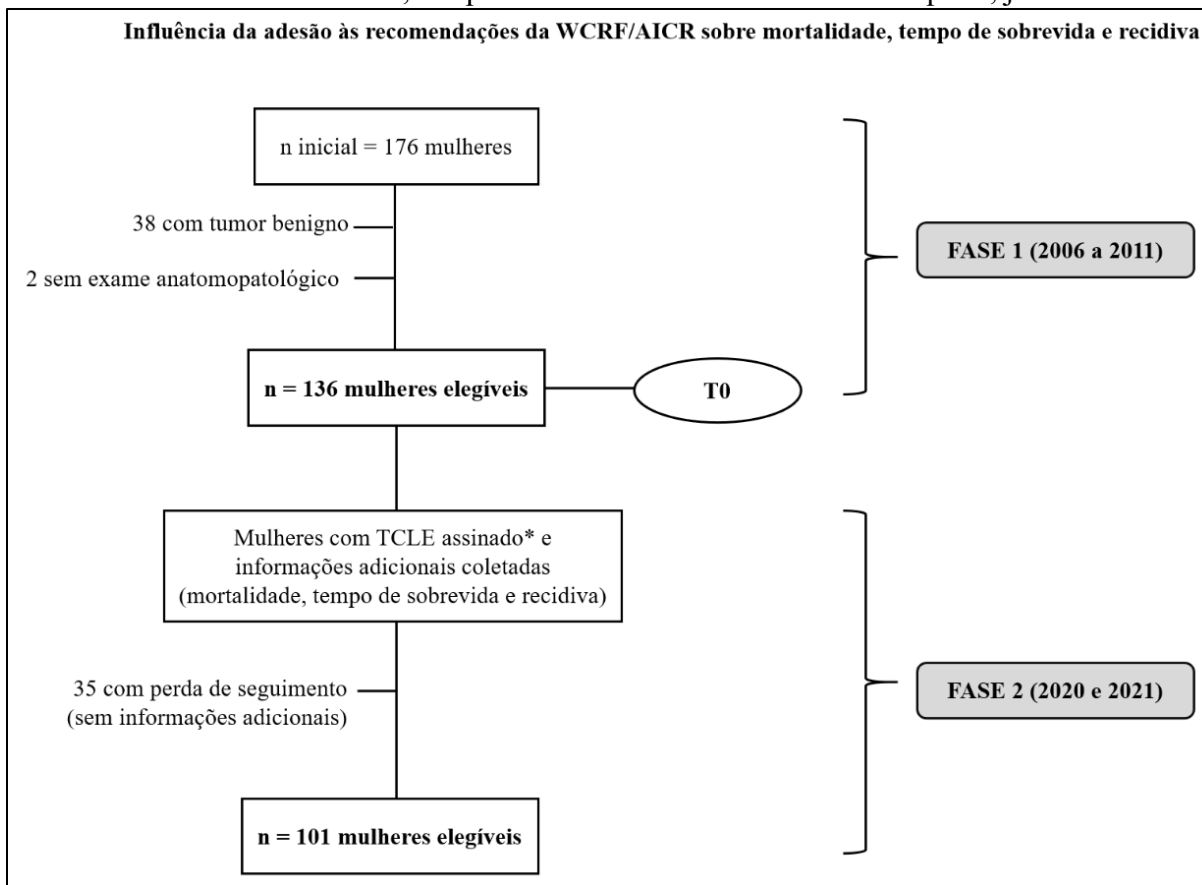
Figura 3 – Processo de amostragem da pesquisa para investigar a associação da adesão às recomendações da WCRF/AICR e biomarcadores de estresse oxidativo. Florianópolis, junho de 2021.



Legenda: T0 – momento basal; T1 – período após tratamento adjuvante (após aproximadamente 14 meses do momento basal); WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. *Perda de seguimento das pacientes por não serem encontradas (n = 21) e por não atenderem ligação telefônica (n = 8).

Fonte: A autora (2021).

Figura 4 – Processo de amostragem para investigar a influência da adesão às recomendações da WCRF/AICR sobre mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva. Florianópolis, junho de 2021.



Legenda: T0 – período basal; TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. *TCLE assinado pelas próprias pacientes e/ou familiares das mesmas, nos casos das informações serem obtidas por ligação telefônica.

Fonte: A autora (2021).

Os números de amostra iniciais em cada estudo foram diferentes, visto que a pesquisa sobre a associação do escore WCRF/AICR com biomarcadores do estresse oxidativo envolveu apenas pacientes com câncer de mama que não foram selecionadas para a intervenção nutricional educativa (n inicial = 146). Já o estudo sobre a associação da adesão às recomendações da WCRF/AICR com mortalidade, sobrevida e recidiva considerou todas as mulheres do banco de dados original (n inicial = 176), sendo assim selecionadas para a pesquisa pacientes de ambos os projetos-chapéu. Apesar de um dos projetos-chapéu ter como proposta a intervenção nutricional educativa, com fornecimento de orientações nutricionais por telefone, envio de materiais impressos por correspondência, encontros presenciais e aulas de culinária, tal intervenção ainda não havia sido realizada antes do tratamento adjuvante (T0).

3.5 ETAPAS DA PESQUISA

A primeira etapa da pesquisa compreende a fase 1, realizada entre os anos de 2006 e 2011, em que foi realizada a coleta de dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos, de consumo alimentar e de biomarcadores de estresse oxidativo. As informações foram obtidas por meio de entrevistas com as mulheres e os marcadores de estresse oxidativo através de análise bioquímica do sangue. Ressalta-se que as entrevistas foram realizadas em 2 momentos, T0 e T1. As informações foram tabuladas em banco de dados do programa *Microsoft Office Excel*[®], versão 2007.

A segunda etapa da pesquisa consiste na fase 2, em que dados adicionais referentes a mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva foram investigados conforme descrito no item 3.6.5. Todos os dados foram analisados (item 3.8) e interpretados conforme descrito nesta dissertação. Uma outra etapa realizada paralelamente à fase 2 foi a elaboração e divulgação dos produtos técnicos para as participantes da pesquisa e público em geral, que será abordado nos itens 3.10 e 4.3.

3.6 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

3.6.1 Informações sociodemográficas, clínicas e antropométricas (fase 1)

Para a coleta de dados da fase 1, o instrumento utilizado nas entrevistas de T0 e T1 foi o questionário sociodemográfico, clínico e antropométrico (ANEXO B). Este instrumento foi desenvolvido por Di Pietro et al. (2007), adaptado por Rockenbach (2008) e aplicado de forma presencial por entrevistador treinado. O questionário é composto por questões referentes a dados de identificação da paciente, história clínica e reprodutiva, dados sociodemográficos, prática de atividade física, tabagismo, etilismo, história familiar de câncer e dados antropométricos. Exclusivamente em T1, ou seja, após a realização do tratamento adjuvante, foi adotado um segundo questionário, denominado “questionário clínico-nutricional após tratamento” (ANEXO C), o qual foi empregado para adquirir dados referentes ao tipo de tratamento antineoplásico realizado, medicamentos associados a este tratamento, reações colaterais e aversões alimentares

desenvolvidas ao longo da terapêutica e inclusão de suplementos nutricionais e/ou alimentos complementares após o diagnóstico do câncer de mama (ROCKENBACH, 2008).

Os dados antropométricos das pacientes consistiram em (T0 e T1): peso corporal atual (Kg), altura (m) e circunferência da cintura (cm). As aferições de peso corporal atual e altura foram realizadas por meio de balança antropométrica mecânica, que contava com estadiômetro no mesmo equipamento (marca Filizola[®]), com capacidade de 150 Kg e precisão de 100 g. Os indivíduos avaliados foram orientados a manterem-se com os pés unidos na plataforma, peso igualmente distribuído em ambos os pés, braços pendentes ao longo do corpo. As superfícies posteriores dos calcanhares, nádegas e região occipital deveriam estar em contato com o estadiômetro. Foi orientado que a cabeça seguisse o plano horizontal de Frankfurt, de modo que a linha de visão ficasse perpendicular ao corpo. Ainda, os entrevistadores incentivaram as mulheres participantes da pesquisa a utilizarem roupas leves e ficarem descalças ou com meias finas durante a avaliação antropométrica (FRISANHO, 1984; WHO, 1995). No momento da aferição, as pacientes eram orientadas a inspirarem profundamente e manterem-se nesta posição até a régua móvel alcançar o ponto mais alto da cabeça e comprimir levemente os cabelos (WHO, 1995). A aferição do peso corporal atual e altura possibilitaram a verificação do IMC, cujo cálculo é o peso corporal (Kg) dividido pela altura ao quadrado (m^2). Para este trabalho, considerou-se os pontos de corte de IMC saudável da OMS para as mulheres adultas (WHO, 1995; 1998), que compreendem o intervalo de 18,5 a 24,9 kg/m^2 . Estes mesmos pontos de corte de IMC foram empregados para operacionalizar o componente de peso corporal do escore da WCRF/AICR, que será descrito no item 3.6.4.

A circunferência da cintura foi aferida por meio de fita antropométrica inelástica com precisão de 0,1 cm. A fita foi posicionada em plano horizontal ao nível do ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca. As pacientes foram orientadas, no momento da aferição desta medida, a permanecerem em pé, eretas, com os braços estendidos lateralmente ao longo do corpo, abdômen relaxado e pés distanciados um do outro em aproximadamente 25-30 cm. A aferição foi realizada no momento do final da expiração e, no caso desta medida, também foi aconselhado que as participantes utilizassem roupas leves. Para o presente trabalho, a classificação da circunferência da cintura considerada foi a sugerida pela OMS (1998), a qual é utilizada também em uma das recomendações atualizadas da WCRF/AICR (2018a), com os seguintes pontos de corte para mulheres: <80 cm – sem risco de doença cardiovascular; 80 a <88 cm – risco de doença cardiovascular; ≥ 88 cm – risco muito alto de doença cardiovascular (WHO, 1998).

O nível de atividade física utilizado está em consonância com as recomendações da *U.S. Physical Activity Guidelines* (2018), cuja orientação para indivíduos adultos é a realização semanal de no mínimo 150 minutos de atividade física de intensidade moderada. Indivíduos pouco ativos foram considerados aqueles que realizam menos de 75 minutos/semana de atividade física moderada e/ou vigorosa.

Em relação ao estadiamento do câncer, o mesmo foi classificado de acordo com o sistema TNM, proposto pela União Internacional Contra o Câncer em 1988. Esta classificação tem como base parâmetros de extensão anatômica do tumor (T), comprometimento regional dos linfonodos (N) e presença ou não de metástase ao diagnosticar a doença (M). Cada parâmetro recebe graduações, sendo geralmente T0 a T4, N0 a N3 e M0 a M1. Além das graduações numéricas, nos itens T e N existem as subclassificações em níveis alfabéticos (a, b e c). As graduações numéricas e alfabéticas representam o nível de evolução do tumor e o comprometimento dos linfonodos. Quando um parâmetro não pode ser avaliado, o mesmo é acompanhado da letra “X”. As categorias T, N e M podem ser agrupadas em diferentes combinações e, assim, representar o estágio do câncer, que varia de I a IV. Como forma de expressão do nível de evolução do tumor, os estádios podem ainda ser subclassificados em A e B (UICC, 2019). Vale ressaltar que a confirmação do câncer ocorreu após exame anatomopatológico.

3.6.2 Informações sobre consumo alimentar (fase 1)

A avaliação e coleta de dados referente ao consumo alimentar das mulheres ocorreu em T0 e T1 através do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) validado por Sichieri e Everhart (1998) para a população brasileira e adaptado por Medeiros (2004). Esta adaptação foi realizada para que os alimentos contidos no instrumento fossem mais próximos da realidade da região e da população em estudo. O QFA contém 112 itens alimentares, os quais estão organizados em 11 grupos de alimentos conforme as características nutricionais. Os grupos alimentares são os seguintes: cereais, pastelaria, leguminosas, leites e derivados, carnes e ovos, frutas, verduras, óleos e gorduras, doces e sobremesas, bebidas sem álcool e bebidas alcoólicas. As adaptações no QFA consistiram na inclusão de alimentos regionais, além de outros pertinentes, como cereais matinais, banha de porco, nata, caqui, morango, óleos vegetais, oleaginosas como castanha-do-Brasil, castanha-de-caju e amendoim, geleias, mel, sucos artificiais, chimarrão e chá. Também, espaços

do questionário que já traziam porções preestabelecidas foram substituídos por espaços livres para preenchimento, de modo a proporcionar maior flexibilidade à resposta do entrevistado em relação ao tamanho da porção consumida. Aumentou-se, ainda, o número de possibilidades de frequências de consumo, sendo raro (R), mensal (M), quinzenal (Q), trimensal (T), de uma a seis vezes na semana e diário (D). No caso do consumo diário, a frequência poderia ser de uma a seis vezes no dia. O consumo raro foi tratado em frequência diária como número “zero”. As respostas do QFA sempre deveriam ser relativas ao consumo usual nos últimos 12 meses. Assim, o QFA aplicado em T0 referiu-se a 12 meses antes do diagnóstico do tumor mamário; este mesmo instrumento aplicado em T1 foi referente aos 12 meses durante o período de tratamento antineoplásico. O QFA considerado nesta dissertação está apresentado no Anexo D.

Foi necessária a conversão das frequências de consumo do QFA em quantidades diárias consumidas (PINHEIRO, 2011), a qual foi realizada por meio de planilhas no *Microsoft Office Excel*[®], versão 2007. Como exemplo do cálculo de conversão, um consumo trimensal de batata doce, ou seja, três vezes por mês, tem como quantidade equivalente em gramas desta porção alimentar o valor 0,1, pois a frequência (3) dividida pelo número de dias do mês (30) resulta neste valor. Para todos os itens alimentares preenchidos no QFA aplicou-se esta lógica de cálculo. Após, foi realizada a multiplicação das frequências diárias encontradas pela quantidade em gramas (g) ou mililitros (mL) de consumo dos alimentos, o que gerou como resultado final a quantidade diária de consumo de cada alimento.

No caso de alimentos sazonais, como frutas e vegetais, considerou-se o período de safra para estimativa do consumo diário. A tabela de safra de alimentos utilizada foi da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo (BRASIL, 2010) (ANEXO E). Para estes alimentos, realizou-se um cálculo de conversão da frequência de consumo relatada em frequência de consumo diária durante o período de safra do produto. O resultado deste cálculo foi, então, multiplicado pelo resultado da divisão entre o número de dias do período da safra e o número de dias do ano. Por fim, este valor encontrado foi multiplicado pela quantidade do alimento em g ou mL. O sorvete também foi um alimento que seguiu esta regra de cálculo por ser mais consumido no verão. Considerou-se, portanto, quatro meses do ano como sendo a estação do verão e a seguir o cálculo foi realizado para estimativa do consumo diário deste produto.

Para identificar a composição nutricional referente a quantidade calórica (Kcal), macronutrientes (g), fibras alimentares (g) e ácidos graxos (g) de 88% dos alimentos, foi adotada

a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) (NEPA, 2011). Para 12% dos alimentos do QFA, utilizou-se a tabela de composição de alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 2005). Nesta pesquisa, para a avaliação da quantidade de fibras, a quantidade deste componente foi ajustada pelo método de ajuste pela energia, também conhecido como método dos resíduos (WILLETT; HOWE; KUSHI, 1997). Ressalta-se que este método foi aplicado apenas para fibras, uma vez que é o único nutriente avaliado no escore WCRF/AICR (SHAMS-WHITE et al., 2019).

Uma equipe de nutricionistas e acadêmicos de graduação em Nutrição foram treinados para a correta aplicação do QFA, o qual foi realizado de forma presencial com as mulheres. No treinamento da equipe, orientou-se a evitar a indução de respostas no momento da coleta de dados. Ao perguntar sobre o consumo de alimentos da safra, enfatizou-se que estes alimentos referem-se ao produto na íntegra, ou seja, não apenas o suco da fruta, por exemplo. Ainda, no caso de alguns alimentos orientou-se apenas perguntar a frequência de consumo, e não o número de ingestões diárias ou tamanho das porções, sendo estes produtos pipoca, milho e outros alimentos enlatados, churrasco, limão, maracujá, cebola, pimentão, alho e adoçante.

3.6.3 Informações sobre biomarcadores de estresse oxidativo (fase 1)

Em T0 e T1, profissionais capacitados realizaram a coleta sanguínea nas mulheres da pesquisa através de punção da veia intermédica do antebraço. As amostras consistiram numa quantidade aproximada de 15 mL de sangue e foram realizadas em 2 tipos de tubos, sendo tubo com gel separador de soro e tubo contendo anticoagulante (EDTA=ácido etilenodiaminotetracético). O primeiro tipo de tubo foi destinado à determinação da oxidação ferrosa de alaranjado de xilenol (FOX) e potencial antioxidante redutor férrico (FRAP) e o segundo para obtenção de plasma e determinação das demais análises de interesse. Após coleta e devida identificação dos tubos com as iniciais e código das pacientes, as amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Pesquisa em Lipídeos, Antioxidantes e Aterosclerose da UFSC. Para transporte, foram utilizados recipientes térmicos com gelo. No laboratório, as amostras foram preparadas para análise bioquímica.

O preparo do extrato ácido foi realizado a partir de alíquota do sangue coletado e armazenado em tubo contendo EDTA para posterior análise da GSH. O preparo consistiu na adição

de 300 μL de água deionizada gelada em microtubos tipo eppendorf contendo 300 μL de sangue. Os eppendorfs foram agitados em vortex e repousaram por 10 minutos no gelo. A seguir, adicionou-se 150 μL de ácido tricloroacético (TCA) 20% e então os eppendorfs foram centrifugados por 10 minutos a 12000 x g, a 4 °C. Com a centrifugação, foi possível a coleta do sobrenadante para subsequente análise das concentrações de GSH.

Após as análises, todas as alíquotas de soro e plasma, incluindo amostras de extrato ácido, foram armazenadas em microtubos tipo eppendorf identificados com os códigos de cada paciente e congelados a -20 °C. Todas as análises bioquímicas foram realizadas em duplicata.

3.6.3.1 *Glutathiona reduzida*

O processo de determinação da GSH deu-se a partir das alíquotas de extrato ácido e com base no método proposto por Beutler, Duron e Kelly (1963). Foi adicionado 50 μL de ácido 3-ditionitrobenzoico (DTNB) 10 mM em tubos que continham 800 microlitros (μL) de tampão fosfato 0,2 M e 50 μL de extrato ácido. Após 3 minutos, foi obtida a máxima formação do ânion tiolato (TNB) de coloração amarelada, cuja absorvância máxima foi de 412 nanômetros (nm). A seguir, o preparo do branco foi realizado por meio da substituição do extrato ácido por água deionizada.

Para o cálculo da concentração de GSH, utilizou-se a equação da reta com os valores de concentração e absorvância da curva-padrão preparada com as diferentes concentrações de GSH. A fórmula empregada foi GSH em micromol/litro ($\mu\text{mol/L}$) = Abs amostra - a/b, com resultado final multiplicado pelo fator de diluição (2,5) e considerando o procedimento de obtenção do extrato ácido para obter os valores corrigidos das concentrações de GSH.

3.6.3.2 *Capacidade antioxidante sérica*

Para estabelecer a capacidade antioxidante sérica, realizou-se a técnica descrita por Benzie e Strain (1996) de determinação de FRAP, em que os antioxidantes do soro são avaliados como redutores de Fe^{+3} a Fe^{+2} , quelado pela 2,4,6-tri (2-pyridil)-s-triazina (TPTZ) para formar o complexo Fe^{+2} -TPTZ com absorvância máxima em 593 nm. À 1 mL de reagente (FeCl_3 1,7 mM preparado em acetato de sódio 300 mM, pH 3,6 e TPTZ 0,8 mM preparado em ácido clorídrico

((HCl)) 40 mM), foram misturados 10 microlitros (μL) de soro. A seguir, as amostras foram submetidas à incubação por 15 minutos a $37\text{ }^\circ\text{C}$ e então a absorbância foi lida em 593 nm contra o branco da reação. A capacidade antioxidante sérica foi calculada por meio da utilização da equação da reta com os valores da concentração e absorbância da curva-padrão produzida com concentrações distintas de Trolox, que é um análogo da vitamina E hidrossolúvel. Assim, a capacidade antioxidante sérica encontrada foi expressa em equivalentes Trolox em $\mu\text{mol/L}$.

3.6.3.3 Hidroperóxidos lipídicos

Empregou-se o método de FOX, explanado por Nourooz-Zadeh, Tajadinni-Sarmadi e Wolff (1994), para determinação dos hidroperóxidos lipídicos. A técnica baseia-se na oxidação rápida, em meio ácido, de Fe^{+2} em Fe^{+3} , sendo que os peróxidos lipídicos medeiam este processo. Na presença do alaranjado de xilenol, o Fe^{+3} forma um complexo (Fe^{+3} -alaranjado de xilenol) que é quantificado por espectrofotometria em 560 nm. Separou-se alíquotas de 90 μL de soro que foram misturadas com 10 μL de trifetilfosfina (TPP) 20 mM ou com 10 μL de metanol, que era o branco da amostra. Após, os tubos passaram por agitação tipo vortex e foram mantidos no escuro por 30 minutos em temperatura ambiente, com agitações subsequentes a cada 10 minutos. Aos tubos foram então acrescentados 1,0 mL de reagente de trabalho, contendo alaranjado de xilenol 1 mM e sulfato de ferro e amônio 2,5 mM preparados em ácido sulfúrico (H_2SO_4) 250 mM e butil hidroxitolueno (BHT) 4,4 mM preparado em metanol. Os tubos foram agitados em vortex e mantidos mais uma vez em temperatura ambiente, no escuro, por 60 minutos e com agitações a cada 10 minutos. O passo seguinte foi a centrifugação por 10 minutos a 16000 x g, com leitura das absorbâncias em 560 nm contra branco de água. O preparo dos brancos deu-se através de cromatografia líquida de alta eficiência, em que substituiu-se trifetilfosfina (TPP) 20 mM por metanol grau HPLC. Para identificar a concentração dos hidroperóxidos lipídicos, calculou-se a diferença entre as absorbâncias das amostras incubadas com metanol (branco) e com TPP, utilizando-se o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) como padrão. A unidade de medida dos resultados foi $\mu\text{mol/L}$.

3.6.3.4 *Proteínas carboniladas plasmáticas*

As proteínas carboniladas foram quantificadas através do método de Levine et al. (1990), cujo princípio é a reação da 2,4 dinitrofenilhidrazina (DNPH) com as carbonilas das proteínas formando hidrazonas, as quais podem ser identificadas pelo espectrofotômetro. Em um primeiro momento, realizou-se a mistura de alíquotas contendo 100 µL de plasma com 600 µL de DNPH 10 mM e 600 µL de HCl 0,2 N. Durante 60 minutos, os tubos mantiveram-se em temperatura ambiente no escuro com agitações a cada 10 minutos. Após esta etapa, aos tubos foram acrescidos 600 µL de TCA 20%, e então os mesmos foram novamente agitados em vortex, mantidos em local sem luz e temperatura ambiente por 10 minutos. Na sequência, em uma duração de 5 minutos, os tubos foram centrifugados a 11000 x g a 4 °C, o que gerou o sobrenadante, que foi descartado, e o precipitado, que passou por 3 momentos de lavagem com 800 µL de etanol-acetato de etila (1:1) e com incubações intermediárias de 10 minutos à temperatura ambiente. A seguir, foi executada a centrifugação dos tubos por 5 minutos a 15000 x g a 4 °C e posteriormente adicionou-se 900 µL de guanidina 6,0 M, preparada em fosfato monopotássico (KH₂PO₄) 20 mM, ao precipitado. Realizou-se então incubação do precipitado em banho-maria a 37 °C durante 60 minutos, com agitação contínua. Após nova centrifugação dos tubos a 15000 x g por 10 minutos, visualizou-se a absorbância do sobrenadante em 360 nm contra solução de guanidina 6,0 M. O preparo dos brancos foi realizado com HCl 2 M em substituição ao DNPH. Para determinar a quantidade de proteínas totais, diluiu-se os brancos (100 µL) em 900 µL de solução de guanidina 6,0 M (1:9 g/v), e realizada leitura em 280 nm, tendo albumina sérica bovina como padrão. O coeficiente de absorvidade molar (ϵ) de 22.000 L.mol⁻¹.cm⁻¹ foi utilizado para definir a concentração de proteínas carboniladas, com resultados finais expressos em µmol/L.

3.6.3.5 *Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico*

O método de TBARS consiste em quantificar o malondialdeído produzido na peroxidação lipídica plasmática e, assim, avaliar o estresse oxidativo por meio deste biomarcador. O malondialdeído é um composto orgânico formado por auto-oxidação e degradação enzimática de ácidos graxos poliinsaturados. O produto final secundário decorrente desta degradação reage com duas moléculas de ácido tiobarbitúrico por meio de uma reação de adição nucleofílica que é

catalisada por ácido. Esta reação produz uma substância avermelhada com absorvância máxima em 532 nm (KAPPUS, 1985; JANERO, 1990).

Neste ensaio, alíquotas contendo 250 µL de plasma foram agregadas à 0,5 mL de ácido tricloroacético (TCA) a 20% em HCl 0,5 N, e 50 µL de BHT 10 mM. Após, adicionou-se 0,5 mL de TBA a 1%, sendo então realizada incubação da mistura a 100 °C em banho-maria durante 1 hora. Ao término da incubação, ocorreu o resfriamento da mistura em água com gelo e foi incorporado 2,5 mL de butanol. A agitação em vortex dos tubos que continham a mistura deu sequência ao processo por 30 segundos, com subsequente centrifugação a 1000 x g durante 5 minutos. Separado o sobrenadante, a absorvância foi lida em 532 nm. O zero do espectrofotômetro foi acertado com o branco da reação, sendo que este foi produzido com água deionizada em vez de amostra. Calculou-se a concentração de TBARS por meio de equação da reta, cujos valores foram considerados a partir da concentração e da absorvância da curva-padrão. Para isso, diferentes concentrações de 1,1,3,3-tetramethoxypropano (TMP) foram preparadas. Os valores de TBARS tiveram µmol/L como unidade de medida.

3.6.4 Sistema de pontuação padronizado da WCRF/AICR 2018 (fase 1)

Em 2019, colaboradores do *National Cancer Institute*, membros da WCRF/AICR e pesquisadores adicionais desenvolveram um sistema de pontuação padronizado para quantificar a adesão às recomendações atualizadas de prevenção do câncer e de recidiva da doença (WCRF/AICR, 2018a; SHAMS-WHITE et al., 2019). Neste modelo de pontuação, duas recomendações, as quais são referentes à suplementação e sobreviventes do câncer, foram excluídas do escore. A recomendação relacionada à suplementação foi retirada do modelo final de escore, visto que em cinco recomendações da WCRF/AICR (2018a) já é amplamente abordada a importância de se obter os nutrientes através da alimentação e, assim, evitar a necessidade de suplementos alimentares. A orientação de seguimento das orientações por sobreviventes do câncer (recomendação 10) também foi excluída do escore, pois a pontuação deste item seria uma medida composta pelos outros componentes de pontuação, o que duplicaria o impacto da adesão (SHAMS-WHITE et al., 2019).

Apesar deste sistema de escore enfatizar orientações relacionadas ao estilo de vida, o mesmo não engloba todos os fatores de risco para o câncer, como o tabagismo e excesso de

exposição solar, por exemplo, os quais são mencionados no relatório da WCRF/AICR (2018a), mas não compõem recomendações específicas. Shams-White et al. (2019) incentivam a inclusão deste fator de risco em outros modelos de pontuação. Apesar de alguns estudos prévios já terem criado métodos próprios de pontuação, o fato de serem utilizadas ferramentas diferentes entre as pesquisas limita a comparabilidade direta entre os estudos (SHAMS-WHITE et al., 2018).

Para quantificar a adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) neste estudo, foi utilizado o sistema de pontuação criado por Shams-White et al. (2019), que propuseram duas formas de pontuação total: a primeira contempla 8 recomendações da WCRF/AICR (2018a), em que é considerada a recomendação de tempo de amamentação exclusiva (em meses), totalizando uma pontuação de 0 a 8 pontos; a segunda proposta exclui a recomendação de tempo de amamentação exclusiva (em meses), uma vez que esta orientação engloba um subgrupo específico da população, é opcional e deve ser adotada de acordo com os critérios do pesquisador, população-alvo e natureza da pesquisa. Assim, a segunda proposta de pontuação do escore é de 0 a 7 pontos. Para o presente trabalho, foi empregada a segunda proposta de pontuação (0 a 7 pontos) de adesão às recomendações, uma vez que o banco de dados da fase 1 da pesquisa não traz em números absolutos o período total (em meses) de amamentação exclusiva da mulher. As informações referentes a este assunto coletadas na fase 1 foram prática de amamentação (sim ou não) e quantos filhos foram amamentados por menos de 6 meses; de 6 a 12 meses; por mais de 12 meses.

As informações previamente coletadas e relacionadas ao peso corporal, atividade física e consumo alimentar foram pontuadas de acordo com a operacionalização do escore. O Quadro 4 traz o sistema de escore na íntegra, com recomendações e respectivas pontuações.

Quadro 4 – Sistema de pontuação padronizado de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre prevenção de câncer e de recidiva da doença.

Recomendações WCRF/AICR	Operacionalização	Pontos
1. Estar com o peso corporal saudável.	IMC (Kg/m²)	
	18,5-24,9	0,5
	25-29,9	0,25
	<18,5 ou ≥30	0
	Circunferência da cintura (cm)	
	Homens: <94 Mulheres: <80	0,5
	Homens: 94 -<102 Mulheres: 80 -<88	0,25
	Homens: ≥102 Mulheres: ≥88	0
2. Ser fisicamente ativo.	Atividade física total moderada-vigorosa (min/semana)	
	≥150	1
	75-<150	0,5
	<75	0
3. Ingerir uma dieta rica em grãos integrais, vegetais, frutas e leguminosas;	Frutas e vegetais (g/dia)	
	≥400	0,5
	200-<400	0,25
	<200	0
	Total de fibras (g/dia)	
	≥30	0,5
15-<30	0,25	
<15	0	
4. Limitar o consumo de “fast food” e outros alimentos processados ricos em gordura, amido e açúcar;	Percentual do total de kcal de alimentos ultraprocessados	
	Tercil 1	1
	Tercil 2	0,5
	Tercil 3	0
5. Limitar o consumo de carne vermelha e processada;	Total de carne vermelha (g/semana) e carne processada (g/semana)	
	Carne vermelha <500 e carne processada <21	1
	Carne vermelha <500 e carne processada 21-<100	0,5
	Carne vermelha >500 ou carne processada ≥100	0
6. Limitar o consumo de bebidas açucaradas;	Total de bebidas açucaradas (g/dia)	
	0	1
	>0-<250	0,5
	>250	0
7. Limitar o consumo de álcool.	Total de etanol (g/dia)	
	0	1
	>0-≤28 (2 drinks) homens e ≤14 (1 drink) mulheres	0,5
	>28 (2 drinks) homens e >14 (1 drink) mulheres	0
	INTERVALO TOTAL DE PONTUAÇÃO	

Legenda: IMC – Índice de Massa Corporal; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: SHAMS-WHITE et al. (2019).

Conforme padronizado por Shams-White et al. (2019), quando estavam disponíveis os dados de IMC e circunferência da cintura, estes dois dados foram somados para a pontuação. Caso houvesse apenas um dos dados disponível, o valor dos pontos deste dado seria dobrado pois, desta forma, nos dois cenários o subcomponente do intervalo total permaneceria entre 0 e 1. Em relação ao IMC e circunferência da cintura, o ponto de corte de 1 ponto é baseado na WCRF/AICR (2018a); os pontos de corte de 0,5 e 0 são baseados nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, 2015) e nas diretrizes do Instituto Nacional de Coração, Pulmões e Sangue (NHLBI, 2019). Para atividade física, mencionada na recomendação 2, o ponto de corte de 1 ponto é baseado na recomendação mínima. Já os pontos de corte de 0,5 e 0 são baseados em informações adicionais das diretrizes de atividade física (U.S. PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES, 2018).

Para os componentes da recomendação 3, foram considerados os grupos de frutas e vegetais. Alimentos vegetais minimamente processados que possuem amido, os quais são arroz (branco e integral), batata inglesa e doce, mandioca (incluindo farinha de mandioca) e inhame não foram incluídos nesta pontuação. Grãos integrais e leguminosas também foram excluídos da pontuação, pois não há pontos de corte específicos para a ingestão desses alimentos (SHAMS-WHITE et al. 2019). Para contabilizar o total de consumo de fibras (g/dia), foi considerado o conteúdo de fibras de frutas e vegetais, conforme sugerido por Shams-White et al. (2019).

Os alimentos ultraprocessados, avaliados na recomendação 4, foram considerados de acordo com a classificação NOVA (MONTEIRO et al., 2016) e foram: pão branco, pão de queijo, biscoitos doces e salgados, bolo simples, cereal matinal (por exemplo: cereais matinais *Kellogg's*[®]), todos os alimentos do grupo pastelaria (frituras), maionese, manteiga, margarina, bolo recheado, chocolate, geleia e doces em geral, sobremesas e sorvetes. Alimentos ultraprocessados como bebidas açucaradas e carnes processadas não foram contabilizados na 4ª recomendação, pois já existem recomendações específicas para esses alimentos. A ingestão energética relacionada ao consumo de alimentos ultraprocessados foi analisada de acordo com os tercis da ingestão energética diária total.

A pontuação para carnes vermelhas e processadas (recomendação 5) também baseou-se no sistema de classificação NOVA (MONTEIRO et al., 2016), sendo as carnes vermelhas consideradas: carne de vaca, suína e fígado; e as carnes processadas: linguiça/salsicha, mortadela/presunto, hambúrguer/carne moída e *bacon*.

Para pontuação da recomendação 6, os alimentos avaliados pelo QFA considerados como “bebidas açucaradas” foram sucos industrializados/artificiais e refrigerantes, além de açúcar refinado e mel, visto que estes dois últimos alimentos mencionados são considerados açúcares de adição conforme a WCRF/AICR (2018a). Em relação à recomendação 7, as bebidas alcoólicas avaliadas pelo QFA consideradas para a pontuação deste item foram vinho tinto, cerveja e “outras” (como por exemplo, *whisky* e *vodka*). A informação do volume de álcool diário ingerido (ml) obtida pelo QFA foi convertida em g de etanol considerando os teores alcoólicos estabelecidos pelo Instituto Nacional de Abuso de Álcool e Alcoolismo (NIAAA, 2021), sendo: vinho tinto – 12% de álcool; cerveja – 5% de álcool; bebidas destiladas – 40% de álcool. Considerou-se a densidade do etanol de 0,8 g/cm³ (NIAAA, 2021; NCBI, 2021).

A interpretação do escore total, o qual variou de 0 a 7 pontos, é de que, quanto maior a pontuação, mais elevada é a adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a). Para análises estatísticas e apresentação de resultados do manuscrito original, os valores de escore foram utilizados como números absolutos e também categorizados em dois grupos quanto ao nível de adesão, sendo 0 a 4 pontos - grupo de baixa a moderada adesão (“grupo BAIXA-MÉDIA”); 4,1 a 7 pontos - grupo de elevada adesão (“grupo ALTA”). Estes pontos de corte foram definidos pela pesquisadora. As associações do escore WCRF/AICR com mortalidade, sobrevida e recidiva foram realizadas de acordo com os tercis de escore, descritas como resultados da dissertação.

Ressalta-se que a dissertação deu origem a dois estudos e, desta forma, empregou-se metodologias distintas de categorização dos grupos de adesão às recomendações da WCRF/AICR conforme objetivos específicos e enfoques de cada estudo. O manuscrito original teve como enfoque verificar o comportamento dos biomarcadores de forma mais específica no grupo de elevada adesão às recomendações; desta forma, foram agrupadas as pacientes de baixa e moderada adesão. O estudo sobre a influência do escore WCRF/AICR sobre mortalidade, recidiva e sobrevida teve maior enfoque no grupo de menor escore (1º tercil) e, assim, os grupos de maiores escores (2º e 3º tercis) formaram um grupo único. Outro motivo para a diferente categorização entre os estudos foi o número de amostra em cada grupo, que em alguns casos foi pequeno (n < 10 pacientes) fazendo-se necessário agrupamentos diferentes nos estudos.

Calculou-se o escore de adesão às recomendações nos momentos T0 e T1 da pesquisa, ou seja, todas as mulheres tiveram os escores calculados. Os escores foram registrados em planilha

específica do *Microsoft Office Excel*[®] (versão 2016), juntamente com as demais variáveis a serem associadas.

Para associação entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo, foram considerados os escores de ambos os momentos (T0 e T1). Para associar o escore de adesão à mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva de câncer, considerou-se o escore de T0, pelo fato da amostra em T0 ser mais representativa e a dieta refletir a alimentação mais usual das pacientes (sem interferências de aversões e/ou intolerâncias alimentares desenvolvidas no tratamento adjuvante), conforme já explicado anteriormente.

3.6.5 Informações adicionais – mortalidade, sobrevida e recidiva (fase 2)

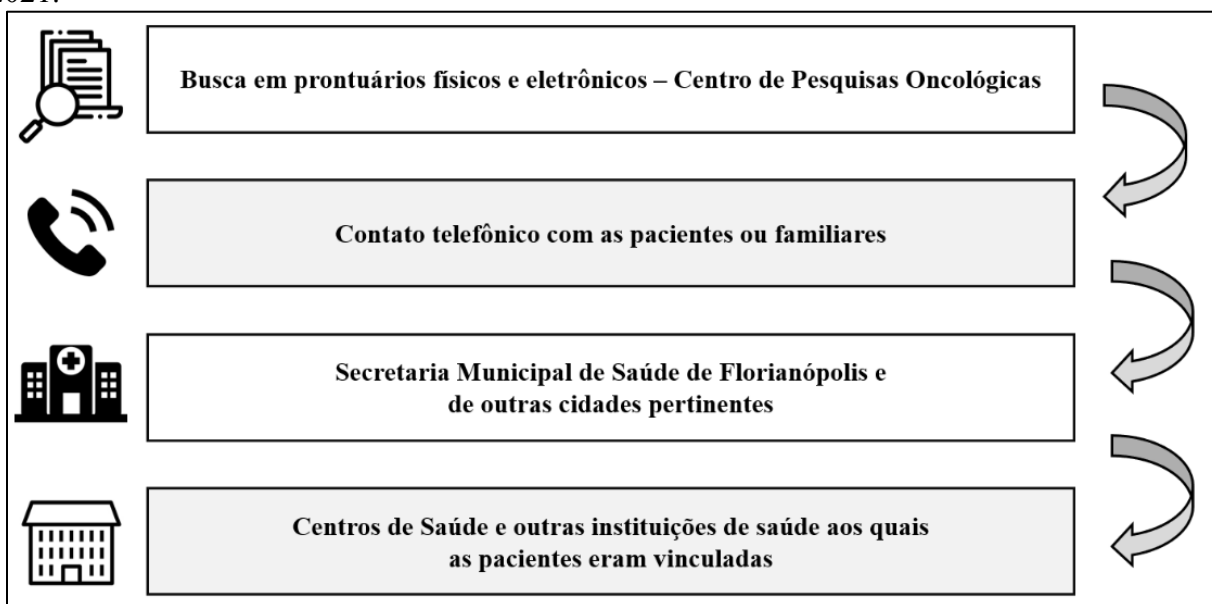
A coleta de dados da fase 2 (dezembro/2020 a maio/2021) foi conduzida pelas pesquisadoras J.S., doutoranda L.K.R., bolsista PIBIC J.K.R. (ciclo 2020/2021, porém foi substituída) e bolsista PIBIC M.R. (ciclo 2020/2021). A professora Dr^a. Patricia Faria Di Pietro e o Dr. D.D.P. prestaram suporte durante o período de coleta de dados da fase 2.

As mulheres elegíveis para a coleta de dados da fase 2 foram as incluídas no processo de amostragem de T0 (Figura 4 do item 3.4). Os prontuários físicos e eletrônicos foram investigados no Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) e, especificamente quanto aos prontuários físicos, estes puderam ser verificados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) da mesma instituição. Os prontuários eletrônicos foram conferidos no Centro de Estudos do CEPON. As informações que não puderam ser coletadas nestes meios foram obtidas mediante ligações telefônicas às pacientes ou familiares das mesmas. Quando necessário, foi ainda consultada a Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis e de outras cidades pertinentes (de acordo com a cidade de procedência da paciente) e contactado o Centro de Saúde ao qual a paciente era vinculada, bem como instituições de saúde onde a paciente realizou o tratamento da recidiva, quando fosse o caso. Esta etapa seguiu todos os preceitos éticos em pesquisa conforme está descrito no tópico 3.9, sendo enviado TCLE às mulheres e/ou familiares que foram contactados por telefone. O fluxograma da coleta dos dados adicionais está apresentado na Figura 5.

As informações coletadas foram: números de Cadastro de Pessoa Física (CPF), Registro Geral (RG), prontuário e Cartão Nacional de Saúde (CNS) do SUS; nome completo da mãe; endereço atual; números de telefone/celular atuais; endereço de *e-mail*; mortalidade e, se foi a

óbito, data do óbito e número da Classificação Internacional de Doenças (CID) relacionado ao óbito (WHO, 1992); recidiva e, se teve recidiva, tipo de recidiva (locorregional ou metástase); se teve metástase, local da metástase; tipos e períodos de tratamento (cirúrgico e adjuvante) da recidiva; se teve recidiva, local do tratamento da recidiva; comorbidades e, se sim, quais as comorbidades; uso atual de medicamentos (uso contínuo) e, se sim, quais os medicamentos de uso contínuo. Foi considerada recidiva locorregional em caso de o câncer recorrer no mesmo local ou próximo ao local (nódulos linfáticos) originalmente identificado na mama no primeiro diagnóstico. “Metástase” foi o termo atribuído à recidiva do câncer em local diferente do primeiro diagnóstico, ou seja, em outra parte do corpo que não seja a mama (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016; BREAST CANCER ORGANIZATION, 2020). A recidiva em 10 anos foi considerada para as participantes que apresentaram recidiva locorregional e/ou metástase dentro de 10 anos após o primeiro diagnóstico de câncer de mama (o qual era confirmado pelo exame anatomopatológico da peça cirúrgica).

Figura 5 – Fluxograma da coleta de dados adicionais (fase 2) da pesquisa. Florianópolis, junho de 2021.



Fonte: A autora (2020).

Com base na metodologia empregada por Heitz et al. (2018), foi considerada mortalidade geral (óbitos por todas as causas); e mortalidade específica por câncer de mama, definida pela

CID-50 (WHO, 1992), e acompanhada ou não de metástase e/ou outras comorbidades. Os indivíduos falecidos foram censurados na data do óbito.

Em relação ao tempo de sobrevida, para as mulheres que faleceram, foi considerado o intervalo entre a data do primeiro diagnóstico de câncer de mama (data da confirmação do câncer de mama pelo exame anatomopatológico) e a data de óbito. Entre indivíduos da amostra que não foram a óbito, o tempo de sobrevida considerado foi o intervalo de tempo entre a data do primeiro diagnóstico do câncer de mama e a data da coleta de dados da fase 2, sendo padronizada esta última data para as pacientes vivas. Desta forma, fizeram parte da análise de sobrevivência tanto os indivíduos vivos quanto os falecidos. A sobrevida em 10 anos foi considerada para as mulheres que não foram a óbito nos 10 anos após o primeiro diagnóstico do câncer de mama.

Para as ligações telefônicas para as pacientes e/ou familiares, foi elaborado um protocolo que foi seguido no momento das ligações. O protocolo (APÊNDICE A) foi dividido em duas partes, sendo a primeira parte composta por 10 questões, e a segunda por 11 questões. A primeira parte do protocolo foi destinada à abordagem de pacientes vivas; a segunda parte foi utilizada para indivíduos da amostra que foram a óbito e, nestes casos, a comunicação foi realizada com familiares da paciente. Para a realização das ligações telefônicas de forma padronizada, as pesquisadoras J.S. e L.K.R. forneceram um treinamento às bolsistas PIBIC J.R.K. (ciclo 2020/2021, porém foi substituída) e M.R. (ciclo 2020/2021) com orientações quanto ao seguimento do protocolo e preenchimento dos dados em planilha específica. As ligações telefônicas foram realizadas pela pesquisadora J.S. e referidas bolsistas PIBIC. Nestas ligações, além da coleta de informações adicionais (fase 2), foi comunicado às pacientes vivas sobre atividades (coleta sanguínea e atendimento nutricional gratuito) relacionadas à tese da doutoranda L.K.R., uma vez que o trabalho desta pesquisadora envolve indivíduos do mesmo banco de dados utilizado nesta dissertação.

Todos os dados da fase 2 da pesquisa foram preenchidos diretamente em planilha específica do *Microsoft Office Excel*[®], versão 2016. O tempo de sobrevida foi calculado e tabulado posteriormente à coleta de dados de acordo com os parâmetros descritos neste tópico.

3.7 MODELO DE ANÁLISE

O Quadro 5 indica as variáveis e indicadores adotados na pesquisa, bem como as respectivas unidades de medida, categorias e natureza das variáveis. Ressalta-se que os desfechos primários do estudo considerados foram os biomarcadores de estresse oxidativo, que compuseram o manuscrito original; e mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva, que compõem o subitem 4.2 dos resultados.

Quadro 5 – Descrição das variáveis utilizadas na pesquisa para estatística descritiva e análise dos dados. Florianópolis, junho de 2021 (continua).

Variável	Unidade de medida/categorias	Natureza da variável
Idade	Anos	Quantitativa contínua
Etnia	Branca / Não-branca	Qualitativa nominal
Anos de estudo	Anos	Quantitativa discreta
Estado civil	Casada (inclui união estável) / Não casada (ou sem união estável)	Qualitativa nominal
Comorbidade associada	Sim / Não	Qualitativa nominal
Número de comorbidades associadas	-	Quantitativa discreta
Tipo(s) de comorbidade(s) associada(s)	-	Qualitativa nominal
Uso contínuo de medicamento(s)	Sim / Não	Qualitativa nominal
Uso de suplemento(s) nutricional(is)	Sim / Não	Qualitativa nominal
Menopausa	Sim / Não	Qualitativa nominal
Consulta ginecológica anual	Sim / Não	Qualitativa nominal
Realização de mamografia	Sim / Não	Qualitativa nominal
Tabagismo	Sim / Não	Qualitativa nominal
Tempo de tabagismo	Anos	Quantitativa discreta
Quantidade de cigarros por dia	-	Quantitativa discreta
História pregressa de tabagismo	Sim / Não	Qualitativa nominal
Histórico familiar de câncer de mama (1º grau)	Sim / Não	Qualitativa nominal
Histórico familiar de câncer (1º grau)	Sim / Não	Qualitativa nominal

Legenda: FOX – Hidroperóxidos lipídicos; FRAP – potencial antioxidante redutor férrico; IMC – Índice de Massa Corporal; GSH – glutatona reduzida; TBARS - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: a autora (2021).

Quadro 5 – Descrição das variáveis utilizadas na pesquisa para estatística descritiva e análise dos dados. Florianópolis, junho de 2021 (continuação).

Variável	Unidade de medida/categorias	Natureza da variável
Renda mensal per capita	Reais	Quantitativa contínua
Grau de estadiamento (primeiro diagnóstico)	Estádio 0 – II / Estádio III - IV	Qualitativa ordinal
Classificação histológica do câncer de mama (1º diagnóstico)	Carcinoma ductal infiltrante / Carcinoma <i>in situ</i>	Qualitativa nominal
Tamanho do tumor	Centímetros (cm)	Quantitativa contínua
Comprometimento de linfonodos	Sim / Não	Qualitativa nominal
Tumor triplo-negativo	Sim / Não	Qualitativa nominal
Radioterapia	Sim / Não	Qualitativa nominal
Número de seções de radioterapia	-	Quantitativa discreta
Quimioterapia	Sim / Não	Qualitativa nominal
Número de seções de quimioterapia	-	Quantitativa discreta
Tipo de cirurgia	Mastectomia parcial / Mastectomia total	Qualitativa nominal
Uso de tamoxifeno	Sim / Não	Qualitativa nominal
Tempo de uso (meses) de tamoxifeno	Meses	Quantitativa discreta
Uso de inibidor de aromatase	Sim / Não	Qualitativa nominal
Tempo de uso (meses) de inibidor de aromatase	Meses	Quantitativa discreta
Uso de trastuzumabe	Sim / Não	Qualitativa nominal
Tempo de uso (meses) de trastuzumabe	Meses	Quantitativa discreta
Uso de outras drogas associadas ao tratamento antineoplásico	Sim / Não	Qualitativa nominal
Reações colaterais devido ao tratamento antineoplásico	Sim / Não	Qualitativa nominal
Aversões alimentares devido ao tratamento antineoplásico	Sim / Não	Qualitativa nominal
Escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) (número absoluto)	Pontos	Quantitativa contínua

Legenda: FOX – Hidroperóxidos lipídicos; FRAP – potencial antioxidante redutor férrico; IMC – Índice de Massa Corporal; GSH – glutatona reduzida; TBARS - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: a autora (2021).

Quadro 5 – Descrição das variáveis utilizadas na pesquisa para estatística descritiva e análise dos dados. Florianópolis, junho de 2021 (continuação).

Variável	Unidade de medida/categorias	Natureza da variável
Escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) (categorizado)	0 a 4 pontos – baixa a moderada adesão / > 4 pontos – elevada adesão às recomendações	Qualitativa ordinal
IMC	Kg/m ²	Quantitativa contínua
Circunferência da cintura	Centímetros (cm)	Quantitativa contínua
Atividade física semanal	Minutos por semana	Quantitativa discreta
Consumo diário de frutas e vegetais	Gramas por dia	Quantitativa contínua
Ingestão diária de fibras (g/dia)	Gramas por dia	Quantitativa contínua
Consumo de alimentos ultraprocessados	% do total de energia diária	Quantitativa contínua
Consumo semanal de carne vermelha	Gramas por semana	Quantitativa contínua
Consumo semanal de carne processada	Gramas por semana	Quantitativa contínua
Consumo diário de bebidas açucaradas	Gramas por dia	Quantitativa contínua
Consumo diário de álcool (etanol)	Gramas por dia	Quantitativa contínua
GSH	µmol/L	Quantitativa contínua
FRAP	µmol/L	Quantitativa contínua
FOX	µmol/L	Quantitativa contínua
Proteínas carboniladas plasmáticas	µmol/L	Quantitativa contínua
TBARS	µmol/L	Quantitativa contínua
Mortalidade por todas as causas	Sim / Não	Qualitativa nominal
Mortalidade específica por câncer de mama	Sim / Não	Qualitativa nominal
Causa da mortalidade	-	Qualitativa nominal
Tempo de sobrevida	Meses	Quantitativa contínua
Sobrevida em 10 anos	Sim / Não	Qualitativa nominal
Recidiva	Sim / Não	Qualitativa nominal
Recidiva em 10 anos	Sim / Não	Qualitativa nominal
Característica da recidiva	Locorregional / metástase / Locorregional + metástase	Qualitativa nominal
Mortalidade por todas as causas	Sim / Não	Qualitativa nominal
Local da metástase	-	Qualitativa nominal
Período de tratamento adjuvante do 1º câncer	Meses	Quantitativa discreta

Legenda: FOX – Hidroperóxidos lipídicos; FRAP – potencial antioxidante redutor férrico; IMC – Índice de Massa Corporal; GSH – glutatona reduzida; TBARS - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: a autora (2021).

Quadro 5 – Descrição das variáveis utilizadas na pesquisa para estatística descritiva e análise dos dados. Florianópolis, junho de 2021 (conclusão).

Variável	Unidade de medida/categorias	Natureza da variável
Período de tratamento adjuvante da recidiva	Meses	Quantitativa discreta
Tratamento cirúrgico para recidiva	Sim / Não	Qualitativa nominal
Tratamento adjuvante para recidiva	Sim / Não	Qualitativa nominal
Uso contínuo de medicamentos (atual)	Sim / Não	Qualitativa nominal
Tipos de medicamentos de uso atual e contínuo	-	Qualitativa nominal

Legenda: FOX – Hidroperóxidos lipídicos; FRAP – potencial antioxidante redutor férrico; IMC – Índice de Massa Corporal; GSH – glutatona reduzida; TBARS - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: a autora (2021).

3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Todos os dados da fase 1 da pesquisa foram tabulados em banco de dados do *Microsoft Office Excel*[®] (versão 2007). Estes dados foram copiados para nova planilha específica do *Microsoft Office Excel*[®] (versão 2016), que contemplou também as informações adicionais coletadas na fase 2 da pesquisa e escores de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a). Posteriormente, todas as informações foram analisadas por meio do programa estatístico *Stata*[®] versão 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Realizou-se estatística descritiva para apresentação das características das participantes na fase 1 (T0 e T1) e na fase 2. As variáveis qualitativas foram expressas em números absolutos e percentuais e, para as variáveis quantitativas, foi verificada a normalidade dos dados por meio das medidas de assimetria de *skewness*, *kurtosis* e observação do histograma. Nos casos de distribuição assimétrica, as variáveis quantitativas foram descritas em mediana e intervalo interquartil (IQ) e, quando distribuição simétrica, em média e DP.

As informações sociodemográficas e clínicas das mulheres de T0 e T1 da amostra foram organizadas em tabelas descritivas conforme os grupos de adesão às recomendações da WCRF/AICR (grupos BAIXA-MÉDIA e ALTA). As associações entre os grupos de escore de adesão em T0 e T1 e os dados sociodemográficos e clínicos foram realizadas através dos testes *t* de Student ou Mann-Whitney para as variáveis quantitativas, e teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas.

Para verificar as mudanças que ocorreram no escore de adesão da WCRF/AICR e nos seus componentes, e nos valores dos biomarcadores após o tratamento adjuvante, realizou-se a subtração T1 – T0 destas variáveis, gerando o valor da mudança em número absoluto. A diferença estatística relacionada à mudança (análise intragrupo) foi avaliada pelo teste *t* pareado ou teste de Wilcoxon, de acordo com a normalidade dos dados e homogeneidade das variâncias. As análises intergrupo foram realizadas por meio do teste *t* de Student ou teste *t* de Mann-Whitney em T0 e T1.

Foram elaborados modelos de regressão linear múltipla para associar o escore de adesão às recomendações do WCRF/AICR (2018a) aos biomarcadores de estresse oxidativo nos momentos específicos da pesquisa (T0 e T1). Um outro modelo de regressão linear múltipla foi desenvolvido e analisado para identificar a associação do escore de adesão da WCRF/AICR basal das participantes (T0) às mudanças ocorridas nos valores dos biomarcadores após o tratamento adjuvante (T1). As variáveis de ajuste inicialmente selecionadas para os modelos de regressão linear múltipla foram idade, escolaridade, número de comorbidades, tamanho do tumor, tabagismo, número de sessões de quimioterapia e radioterapia (esta última variável aplicada apenas para o modelo T1). As variáveis que apresentaram o coeficiente de $p \leq 0,2$ foram selecionadas para os modelos finais, e as variáveis idade e escolaridade foram escolhidas para os modelos finais independentemente do valor de *p* identificado nos modelos iniciais. Na tabela dos resultados destas análises são apresentados os coeficientes β brutos (modelo inicial) e ajustados, bem como os valores de *p* encontrados destas associações.

Para associar o escore de adesão da WCRF/AICR à mortalidade, recidiva e sobrevida, o escore foi tratado em tercís. Para a tabela descritiva, foi aplicado teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas; e teste ANOVA de heterogeneidade, de tendência ou teste Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas. Para as demais associações, o escore WCRF/AICR foi analisado em 1º tercil; e o 2º juntamente com o 3º tercil. Foram realizados cinco modelos de regressão logística para as análises brutas: escore WCRF/AICR *versus* mortalidade geral, mortalidade específica por câncer de mama, sobrevida em 10 anos, recidiva e recidiva em 10 anos. Outros cinco modelos de regressão logística foram utilizados para as análises multivariadas, os quais consideraram as variáveis de ajuste. As variáveis que apresentaram $p \leq 0,2$ foram selecionadas para os modelos finais, sendo a escolaridade e o histórico familiar de qualquer tipo de câncer. A idade e estadiamento do primeiro câncer também foram considerados para os

modelos finais, independentemente dos valores de p destas variáveis nos modelos iniciais. Pelos modelos de regressão logística observaram-se os *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Para a associação entre o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR, mortalidade geral, mortalidade específica por câncer de mama, sobrevida em 10 anos, recidiva e recidiva em 10 anos, também foram realizadas análises de sobrevivência pelo modelo Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi conduzido para a comparação das duas curvas (1º tercil de escore WCRF/AICR *versus* 2º e 3º tercis de escore). A análise do tempo até o evento foi avaliada pela regressão de Cox bruta e ajustada para idade, escolaridade ($p \leq 0,2$), histórico familiar de câncer ($p \leq 0,2$) e estadiamento do primeiro câncer. Foram elaborados modelos de regressão de Cox para associar o escore WCRF/AICR a cada um dos desfechos clínicos. A partir destes modelos, foram identificados os *hazard ratios* (HR) e respectivos ICs de 95%.

As variáveis envolvidas nas análises foram tratadas de acordo com o Quadro 5 (item 3.7). Em todas as análises estatísticas, o nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

3.9 PROCEDIMENTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Na fase 1 da pesquisa, todas as mulheres selecionadas receberam as informações necessárias para a boa compreensão do trabalho e dos protocolos envolvidos. Participaram da fase 1 de coleta de dados apenas as mulheres que tiveram o TCLE assinado (ANEXO A), conforme estabelecido na resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996). A pesquisa que embasou a coleta de dados da fase 1 esteve de acordo com os princípios éticos e obteve aprovações pelos Comitê de Ética do Hospital Maternidade Carmela Dutra, sob o número 0012.0.233.242-10 (ANEXO F), Comitê de Ética do CEPON, protocolo nº 015/2009 (ANEXO G) e Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC sob protocolos de números 099/2008 e 492/2009 (ANEXOS H e I).

O presente estudo seguiu os preceitos éticos da pesquisa com a participação de seres humanos de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012a). Esta pesquisa foi submetida para apreciação ética ao CEPSH da UFSC, Comitê de Ética do CEPON e Comitê de Ética do Hospital Maternidade Carmela Dutra. Foi aprovada pelo CEPSH da UFSC sob o número de parecer 4.536.968 (ANEXO J) e pelo Comitê de Ética do CEPON

(ANEXOS K, L, M e N) sob o número de parecer 4.639.465. O Comitê de Ética do Hospital Maternidade Carmela Dutra, atualmente dirigido pela Secretaria da Saúde (CEP/SES), não apresentou parecer final quanto à aprovação da pesquisa, não sendo possível realizar a coleta de dados da fase 2 neste local. Acredita-se que o processo de aprovação dos projetos esteja mais prolongado devido à pandemia da doença do coronavírus (COVID-19).

Visto que a pesquisa demandou coleta de informações adicionais de mortalidade, tempo de sobrevida após o diagnóstico do câncer e recidiva, foi enviado TCLE (APÊNDICE B) no formato de formulário *online* (*Google Forms*) às pacientes e/ou familiares das mesmas por meio de *link* informado via *WhatsApp* e/ou *e-mail*. Ressalta-se que os Comitês de Ética foram consultados quanto ao envio do TCLE em formato digital, e aprovaram este formato de arquivo devido à pandemia da COVID-19. No TCLE foram fornecidas as orientações necessárias para o adequado entendimento da pesquisa e foi preenchido digitalmente pelas participantes e/ou familiares das mesmas que foram contactadas(os) via ligação telefônica. Uma cópia do TCLE preenchido digitalmente foi enviado ao *e-mail* do(a) respondedor(a) do TCLE. Somente fizeram parte do estudo os indivíduos contactados por ligação telefônica que assinalaram neste documento a opção de que estavam de acordo em participar da pesquisa. As demais mulheres da amostra que não foram contactadas por ligação telefônica, das quais já se tinham todas as informações necessárias nos prontuários físicos e eletrônicos, não demandaram envio e assinatura de TCLE, pelo fato da obtenção de dados ter sido realizada via prontuário clínico.

3.10 ELABORAÇÃO E DIVULGAÇÃO DOS PRODUTOS TÉCNICOS

Os produtos técnicos desta dissertação foram elaborados de forma paralela ao projeto de extensão PROBOLSAS “Promoção de hábitos de vida saudáveis para mulheres sobreviventes do câncer de mama e comunidade acadêmica: um projeto de extensão interdisciplinar” pela pesquisadora J.S. com o apoio da bolsista M.R. (PROBOLSAS) e sob coordenação da prof^a Dr^a Patricia Faria Di Pietro.

Foram organizadas três palestras interdisciplinares *online* para a divulgação das recomendações atualizadas da WCRF/AICR (2018a), intituladas: palestra 1 - “Mais qualidade de vida, menos risco de câncer”; palestra 2 - “Tudo posso, mas nem tudo me convém: aspectos alimentares e psicológicos prejudiciais à saúde”; e palestra 3 - “Viva melhor: dicas para uma vida

saudável e prevenção ao câncer”. A pesquisadora desta dissertação (J.S) foi responsável pela definição dos temas, elaboração do conteúdo e material de apoio das palestras, e contou com o auxílio da bolsista M.R. para tais atividades. Também foi palestrante em todos os eventos, juntamente com a referida bolsista e um diferente profissional da saúde convidado para cada palestra (educador físico, psicóloga e enfermeira). A prof^{ta} Dr^a Patricia Faria Di Pietro foi responsável pela abertura dos eventos e também contribuiu com o esclarecimento de dúvidas dos ouvintes ao final das palestras. A pesquisadora J.S. também esclareceu as dúvidas que surgiram após a apresentação dos temas. Todas as palestras foram transmitidas pela plataforma Conferência Web, com transmissão simultânea ao canal do *Youtube* do projeto de extensão PROBOLSAS. A criação deste canal e a transmissão de todas as palestras foram realizadas pela pesquisadora J.S.

Os materiais de apoio das palestras foram elaborados através do programa Microsoft PowerPoint[®] (versão 2016) e *website* Canva. Além dos *slides* criados para as palestras, foram desenvolvidos materiais informativos para divulgação para as mulheres com histórico de câncer de mama e público em geral. Tais materiais informativos também foram desenvolvidos no Microsoft PowerPoint[®] (versão 2016) e *website* Canva, e serão descritos no tópico 4.3.

A divulgação das palestras interdisciplinares *online* deu-se de forma eletrônica através de publicação dos cartazes das palestras no *website* do PPGN/UFSC, redes sociais (Instagram e Facebook), *WhatsApp* e *e-mails* das participantes desta pesquisa. As palestras interdisciplinares também foram divulgadas para funcionários e pacientes de instituições de prevenção e tratamento do câncer, como a Rede Feminina de Combate ao Câncer (RFCC) de diversas regiões do Brasil, CEPON, Liga de Oncologia da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE) e grupos de combate ao câncer de diversos estados do Brasil, como Amigas da Mama (AAMA, Paraná) e grupo Rosa e Amor (São Paulo). O contato com estas instituições foi realizado através de *e-mail* e redes sociais.

Para inscrição em cada palestra, foi criado um formulário eletrônico (*Google Forms*), em que a(o) interessada(o) no evento também poderia registrar o número de celular a fim de participar do grupo do projeto de extensão que foi criado no *WhatsApp*. Neste grupo, foram divulgados os cartazes das palestras e todos os materiais informativos relacionados à prevenção ao câncer e à recidiva. As palestras interdisciplinares *online* e envio de materiais informativos ocorreu no período de julho a setembro/2020. Em junho/2021, os *links* das palestras e materiais informativos também foram compartilhados com as participantes desta pesquisa.

Como produto técnico exclusivo desta dissertação, foi elaborada uma cartilha no *website* Canva intitulada “Cuidar da saúde: um ato de amor próprio!” (APÊNDICE D). Trata-se de um material informativo sobre as recomendações da WCRF/AICR (2018a), o qual foi compartilhado com as participantes desta pesquisa através do *WhatsApp* em junho/2021.

Ainda, elaborou-se uma nota de imprensa que descreve os resultados desta dissertação com uma linguagem de fácil compreensão para o público em geral. A nota de imprensa foi elaborada no programa *Microsoft Office Word*[®] (versão 2016) e divulgada na página *online* de Notícias da UFSC. Com exceção da nota de imprensa que foi divulgada neste *website*, todos os demais produtos técnicos são de domínio público e estão disponíveis no *website* Laboratório de Comportamento Alimentar (LACA).

CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESCORE DE ADESÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DA WCRF/AICR E BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO

Manuscrito formatado segundo regras de submissão de periódico científico.

Carta de apresentação

O câncer de mama é a principal causa de morte em mulheres em todo o mundo. Sabe-se que o estresse oxidativo está intimamente relacionado ao desenvolvimento e progressão do câncer de mama, e a geração das espécies reativas de oxigênio (EROs) é uma das estratégias empregadas no tratamento antineoplásico para a apoptose das células tumorais. No entanto, os tratamentos quimio e radioterápico geralmente causam diversos efeitos adversos às pacientes com câncer de mama, podendo comprometer a qualidade de vida desta população. Sabe-se que o seguimento das recomendações da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR), orientações que envolvem peso corporal saudável, prática de atividade física e dieta balanceada, pode auxiliar a reduzir a toxicidade do tratamento antineoplásico, prevenir a progressão do câncer e até mesmo reduzir a resistência do tumor à quimioterapia, como já foi apontado na literatura. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi investigar a influência da adesão às recomendações do WCRF/AICR de 2018 sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama. Os resultados deste estudo indicam que a adequada adesão às recomendações WCRF/AICR de 2018 antes do tratamento adjuvante parece ajudar a estabilizar as concentrações de biomarcadores de *status* antioxidante e fornecer proteção contra o estresse oxidativo exacerbado após o tratamento adjuvante. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo que avalia a influência da adesão as recomendações do WCRF/AICR, avaliada por escore, sobre diferentes biomarcadores de estresse oxidativo em pacientes com câncer de mama antes e após o tratamento adjuvante. Os achados deste estudo sugerem que o estilo de vida saudável pode modular o estresse oxidativo e possivelmente a tolerância das pacientes ao tratamento oncológico, podendo beneficiar a qualidade de vida.

Baixa a moderada adesão às recomendações da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* de 2018 está associada ao perfil bioquímico pró-oxidante em mulheres submetidas ao tratamento adjuvante do câncer de mama

Jaqueline Schroeder¹, Patricia Faria Di Pietro¹

¹Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Rua Delfino Conti, 88040-370, SC, Brasil.

Correspondente: Patricia Faria Di Pietro, patricia.di.pietro@ufsc.br, +55 (48) 9960-4442

Título curto: escore WCRF/AICR e estresse oxidativo no câncer

Palavras-chave: WCRF/AICR; neoplasia mamária; dano oxidativo; antioxidantes; radioterapia adjuvante; quimioterapia adjuvante.

Resumo

A adesão adequada às recomendações da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) de 2018, que envolve peso corporal saudável, prática de atividade física e dieta balanceada, pode resultar em menor estresse oxidativo, e conseqüentemente em menor risco de quimio e radiotoxicidade, menor risco de recidiva e melhor qualidade de vida em sobreviventes de câncer de mama. Este estudo observacional visa investigar a influência da adesão às recomendações da WCRF/AICR sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama antes e após o tratamento adjuvante. Uma amostra de 78 mulheres com câncer de mama foi avaliada quanto ao escore WCRF/AICR (grupo baixa a moderada adesão às recomendações - grupo BAIXA-MÉDIA; e grupo de elevada adesão – ALTA) e biomarcadores de estresse oxidativo antes e após a terapia antineoplásica. Análises de regressão linear múltipla foram aplicadas para verificar as associações entre o escore WCRF/AICR e os biomarcadores. O escore WCRF/AICR no momento basal foi inversamente associado a alterações nas concentrações de proteínas carboniladas plasmáticas após o tratamento adjuvante (β ajustado = -0,341; $p = 0,02$); após o tratamento adjuvante, o grupo BAIXA-MÉDIA teve menores concentrações de glutathiona reduzida (GSH) ($p = 0,003$) e concentrações mais altas de hidroperóxidos lipídicos (FOX) ($p = 0,002$) e proteínas carboniladas plasmáticas ($p = 0,001$). Também após o tratamento adjuvante, os valores das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) aumentaram substancialmente nos dois grupos (com base no escore basal) de adesão às recomendações da WCRF/AICR (grupo BAIXA-MÉDIA e grupo ALTA). Com base em nossos achados, sugere-se que o alto escore WCRF/AICR antes do tratamento adjuvante pode conferir maior estabilidade da capacidade antioxidante e proteção contra dano oxidativo durante o tratamento do câncer de mama.

Introdução

O câncer de mama é uma doença heterogênea e a principal causa de morte em mulheres em âmbito global, representando 6,9% de todas as mortes por câncer no mundo ^(1,2). No Brasil, com exceção aos tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o tipo de câncer prevalente em todas as regiões do país, sendo encontradas as maiores taxas nas regiões Sudeste (81/100 mil mulheres) e Sul (71,1/100 mil mulheres). Em Santa Catarina, estado localizado no sul do Brasil, em 2018 a neoplasia mamária ocasionou 32% das mortes por câncer em mulheres, seguida das neoplasias pulmonares, que compreenderam 28% das mortes por câncer no público feminino. Destaca-se que os percentuais de mortalidade são maiores em países em desenvolvimento, quando comparados a países desenvolvidos (15 e 12,8/100 mil mulheres, respectivamente) ⁽¹⁻³⁾.

Sabe-se que o processo de transformação de células normais em células cancerosas e invasivas ocorre a partir de uma complexa interação de fatores ^(4,5). Existem amplas evidências de que a obesidade, certas exposições alimentares e a inatividade física influenciam o aparecimento e a recidiva do câncer de mama e impactam de forma diferente de acordo com o subtipo clínico deste carcinoma ^(4,5). Isso se justifica pela influência que hábitos de vida inadequados podem causar na elevação do estresse oxidativo no organismo, envolvido na patogênese e progressão de várias doenças, incluindo o câncer ^(6,7). Se não reparado, o estresse oxidativo pode causar danos aos tecidos, atacando lipídios, proteínas e DNA de oncogenes e genes supressores do tumor. A peroxidação lipídica e a oxidação de aminoácidos levam à redução e/ou perda da integridade e função celular, dependendo da gravidade do estresse oxidativo e do local onde ocorre ⁽⁸⁾. Além do estresse oxidativo estar associado à fisiopatologia do câncer, este também é exacerbado durante o tratamento antineoplásico, cujo objetivo principal é aumentar este fenômeno, induzindo a apoptose das células tumorais. Os agentes quimioterápicos e a radiação ionizante são responsáveis pela geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), toxicidade e morte celular ⁽⁹⁾.

Estima-se que cerca de um terço das neoplasias mamárias causadas por mutações celulares poderiam ser prevenidas por mudanças no estilo de vida, como melhora da alimentação e da prática de atividade física ⁽¹⁰⁾. Alimentos ricos em vitaminas e polifenóis, como vegetais, frutas, grãos e especiarias, contêm bons doadores de elétrons ou hidrogênio e assim auxiliam a neutralizar os radicais livres e prevenir o estresse oxidativo, o que possivelmente pode reduzir o risco de câncer ⁽¹¹⁾. Ademais, sabe-se que pacientes com câncer são beneficiados com dietas ricas em frutas e

vegetais, caracterizadas pelo alto teor de compostos antioxidantes, visto que tais compostos auxiliam na redução dos efeitos adversos da quimioterapia e radioterapia otimizando, assim, a tolerância do indivíduo ao tratamento antineoplásico ⁽¹²⁾. Apesar de ser um tema bastante controverso, a ingestão de antioxidantes através da dieta durante a quimioterapia pode reduzir as concentrações de EROs e fazer com que as células tumorais saiam do estado de dormência, ficando expostas aos agentes quimioterápicos. Neste sentido, o uso de antioxidantes dietéticos não só reduziria a progressão do tumor, mas também reduziria a resistência do tumor às drogas anticâncer ⁽¹³⁾.

Devido à importante associação entre câncer, nutrição e outros fatores como atividade física e peso corporal saudável, a *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) lançaram em 2018 um conjunto de evidências sobre prevenção ao câncer e à recidiva ⁽⁴⁾. Estas evidências foram documentadas em um relatório composto por dez recomendações que envolvem peso corporal saudável, prática de atividade física e dieta balanceada ⁽⁴⁾. Já se demonstrou que o maior seguimento das recomendações da WCRF/AICR de 2018 está associada a um menor risco de desenvolver câncer de mama ⁽¹⁴⁾ e cânceres em geral ⁽¹⁵⁾ e menor mortalidade por todas as causas ⁽¹⁶⁾. A maior adesão às recomendações (3º tercil de adesão) do relatório anterior da WCRF/AICR de 2007 ⁽¹⁷⁾ demonstrou melhor capacidade funcional, menos efeitos colaterais no tratamento oncológico e melhor qualidade de vida geral para mulheres com câncer de mama ⁽¹⁸⁾. No âmbito bioquímico, foi demonstrado que o seguimento das recomendações da WCRF/AICR tem impacto positivo nas concentrações de biomarcadores inflamatórios, hormonais e de resposta à insulina ^(19,20). No entanto, as investigações ainda são bastante limitadas quanto à associação da adesão às recomendações da WCRF/AICR e biomarcadores de estresse oxidativo, principalmente considerando as diretrizes atualizadas do relatório de 2018 ^(4,21) e a avaliação de mulheres em vigência de tratamento adjuvante do câncer de mama. Portanto, torna-se relevante estudar essa associação em mulheres em tratamento antineoplásico, uma vez que a melhor adesão às recomendações da WCRF/AICR de 2018 pode resultar em menor dano oxidativo em lipídeos e proteínas de DNA e, conseqüentemente, menor risco de quimio e radiotoxicidade, menor risco de recidiva da doença e melhor qualidade de vida para as sobreviventes do câncer de mama ^(4,12,18).

O presente estudo tem como objetivo investigar a influência da adesão às recomendações atualizadas da WCRF/AICR ⁽⁴⁾ sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com

câncer de mama. A hipótese é que a adesão às recomendações da WCRF/AICR está inversamente relacionada aos biomarcadores de dano oxidativo e diretamente associada ao *status* antioxidante.

Materiais e métodos

Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo com delineamento observacional e analítico, com amostra de mulheres internadas no Hospital Maternidade Carmela Dutra (Florianópolis/Santa Catarina) para tratamento cirúrgico do câncer de mama entre outubro de 2006 e agosto de 2011.

Mulheres com suspeita de tumor mamário maligno ou com diagnóstico confirmado desta condição clínica foram entrevistadas no período pré-operatório. Através do exame anatomopatológico foi confirmado o tumor maligno das mulheres que tiveram esta suspeita. As mulheres foram selecionadas de acordo com os seguintes critérios de exclusão: história prévia de neoplasia; realizar qualquer procedimento cirúrgico em período igual ou inferior a um ano; gestantes; lactantes; confirmação de tumor benigno de mama sem suspeita de malignidade; diagnóstico de doenças neurológicas; diagnóstico positivo para o vírus da imunodeficiência adquirida; realização de tratamento neoadjuvante do câncer; ausência da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido da pesquisa.

Os dados foram coletados em dois momentos: T0 - período basal, o qual foi o momento anterior ao tratamento adjuvante; T1 - período após tratamento adjuvante (após conclusão de quimioterapia e/ou radioterapia). O tempo médio entre T0 e T1 foi de 14 meses (DP = 4,4 meses). Inicialmente, 146 mulheres foram recrutadas para a pesquisa. Com base nos critérios de exclusão, 107 mulheres eram elegíveis em T0. Houve perda de seguimento de 29 mulheres da amostra, totalizando amostra de 78 mulheres em T1 (Figura 6).

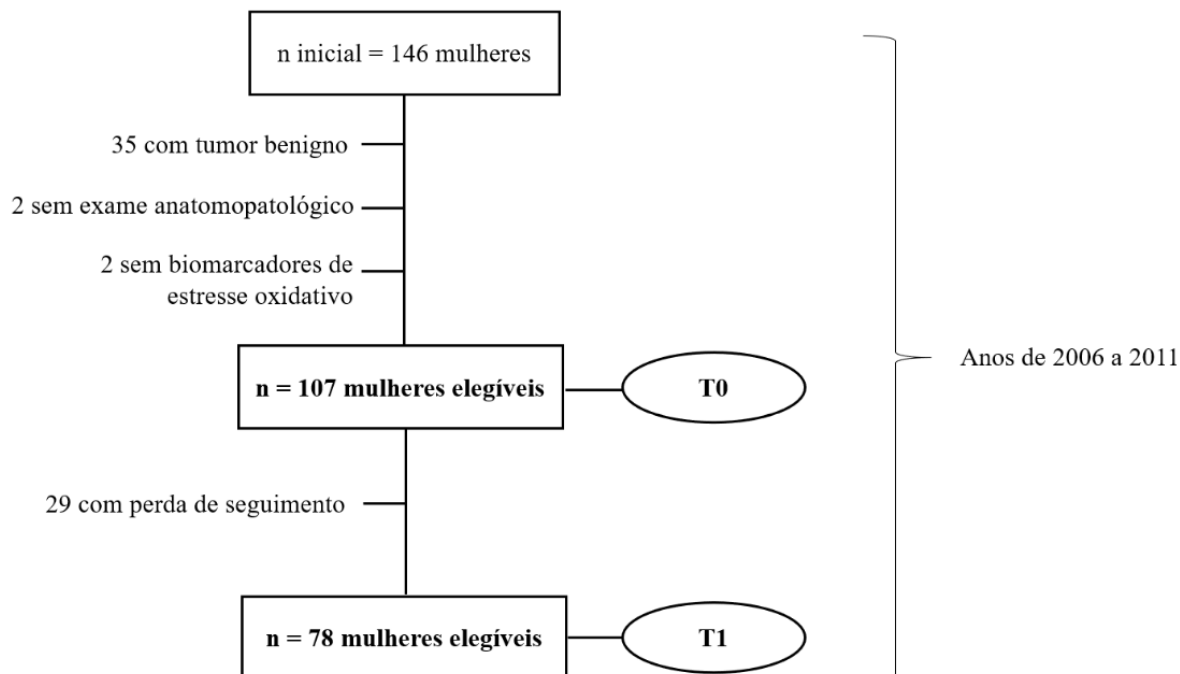


Figura 6. Fluxograma da amostra de participantes no momento basal (T0) e após o tratamento adjuvante (T1). Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos e de consumo alimentar

Em T0 e T1, um questionário sociodemográfico, clínico e antropométrico desenvolvido por Di Pietro et al. ⁽²²⁾ e adaptado por Rockenbach ⁽²³⁾ foi aplicado por um entrevistador treinado. O questionário é composto por questões sobre dados de identificação do paciente, história clínica e reprodutiva, dados sociodemográficos, atividade física, tabagismo, etilismo, história familiar de câncer e dados antropométricos. Exclusivamente em T1, um segundo questionário denominado “questionário clínico-nutricional após tratamento” foi aplicado para obtenção de dados sobre o tipo de tratamento antineoplásico realizado, medicamentos associados a este tratamento, reações colaterais e aversões alimentares desenvolvidas durante a terapia e inclusão de alimentos complementares e/ou suplementos nutricionais após o diagnóstico do câncer de mama ⁽²³⁾. O tempo de uso dos medicamentos relacionados ao tratamento antineoplásico (tamoxifeno, inibidor da aromatase e trastuzumabe) foi definido como o período desde o início do uso até o momento da entrevista em T1, considerando que as mulheres ainda estavam em tratamento com estes medicamentos.

Os dados antropométricos dos pacientes consistiram nas medidas (T0 e T1): peso corporal atual (Kg), altura (m) e circunferência da cintura (cm). As medidas de peso corporal e estatura atuais foram realizadas em balança antropométrica mecânica com estadiômetro no mesmo equipamento (marca Filizola[®]), capacidade de 150 kg e precisão de 100 g. As medidas foram realizadas de acordo com protocolos previamente definidos^(24,25). Em seguida, o Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado e classificado de acordo com os pontos de corte da Organização Mundial da Saúde (OMS) para mulheres adultas^(25,26). A circunferência da cintura foi medida com fita antropométrica inelástica com precisão de 0,1 cm, com classificação adotada de acordo com os critérios da OMS⁽²⁶⁾.

O nível de atividade física foi classificado de acordo com as recomendações da U.S. *Physical Activity Guidelines*⁽²⁷⁾, cuja orientação para adultos é de realizar no mínimo 150 minutos semanais de atividade física de intensidade moderada. Considerou-se baixo nível de atividade física a realização de menos de 75 minutos/semana de atividade física moderada e/ou vigorosa. Quanto ao estadiamento do câncer, este foi classificado de acordo com o sistema TNM⁽²⁸⁾.

Para a obtenção de dados sobre o consumo alimentar, em ambos os momentos da pesquisa foi aplicado um Questionário de Frequência Alimentar (QFA)^(29,30) por um profissional treinado. O QFA foi relacionado à alimentação habitual de um ano retrospectivo, sendo em T0 referente a um ano antes do tratamento adjuvante; e em T1 referente ao ano de início do tratamento adjuvante. A ingestão alimentar foi convertida em informações quantitativas⁽³¹⁾ e a composição nutricional foi calculada^(32,33). A ingestão de fibra foi ajustada pela quantidade de energia consumida⁽³⁴⁾.

No caso dos alimentos sazonais, como frutas e hortaliças, foi considerado o período de colheita para estimar o consumo diário, com base na tabela de safra de alimentos da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo⁽³⁵⁾. Para esses alimentos, foi realizado um cálculo para converter a frequência de consumo relatada em frequência de consumo diário durante o período de safra do produto. O resultado deste cálculo foi então multiplicado pelo resultado da divisão entre o número de dias da safra e o número de dias do ano. Por fim, esse valor encontrado foi multiplicado pela quantidade do alimento em g ou mL.

Escore WCRF/AICR

O relatório de 2018 da WCRF/AICR ⁽⁴⁾ preconiza 10 recomendações para a prevenção do câncer e da recidiva da doença. Para quantificar a adesão às recomendações da WCRF/AICR ⁽⁴⁾, um sistema de pontuação ⁽³⁶⁾ foi considerado neste estudo. A pontuação pode variar de 0 a 7 pontos e é proporcional à adesão às recomendações. A Tabela 1 mostra o sistema de pontuação com recomendações e respectivas pontuações.

Para os componentes da recomendação 3, foram considerados os grupos de frutas e vegetais. Alimentos de origem vegetal minimamente processados que possuem amido, os quais são arroz (branco e integral), batata inglesa e doce, mandioca (incluindo farinha de mandioca) e inhame não foram incluídos nesta pontuação. Grãos integrais e leguminosas também foram excluídos do escore, uma vez que não existem pontos de corte específicos para a ingestão destes alimentos ⁽³⁶⁾.

Os alimentos ultraprocessados, avaliados na recomendação 4, foram considerados de acordo com a classificação NOVA ⁽³⁷⁾ e foram: pão branco, pão de queijo, biscoitos doces e salgados, bolo simples, cereal matinal (por exemplo: cereais matinais Kellogg's[®]), todos os alimentos do grupo pastelaria (frituras), maionese, manteiga, margarina, bolo recheado, chocolate, geleia e doces em geral, sobremesas e sorvetes. Alimentos ultraprocessados como bebidas açucaradas e carnes processadas não foram contabilizados na 4ª recomendação, pois já existem recomendações específicas para estes alimentos. A ingestão energética relacionada ao consumo de alimentos ultraprocessados foi analisada de acordo com os tercis da ingestão energética diária total.

A pontuação referente às carnes vermelhas (5ª recomendação) considerou o consumo de carne bovina, suína e fígado. As carnes processadas pontuadas no componente específico deste tipo de alimento foram linguiça, presunto, hambúrguer, carne moída e *bacon*. A pontuação da 5ª recomendação foi baseada no sistema de classificação NOVA ⁽³⁷⁾ adaptado às novas recomendações da WCRF/AICR ^(4,36).

Para o escore da recomendação 6, os alimentos considerados “bebidas açucaradas” foram sucos industrializados/artificiais e refrigerantes, além de açúcar refinado e mel, por serem açúcares de adição segundo a WCRF/AICR ⁽⁴⁾. Para a recomendação 7, o volume de álcool diário ingerido (mL) foi convertido em g de etanol considerando os teores alcoólicos estabelecidos pelo Instituto Nacional de Abuso de Álcool e Alcoolismo ^(38,39).

Tabela 1. Sistema de pontuação padronizado de adesão às recomendações da WCRF/AICR sobre prevenção do câncer e recidiva da doença.

Recomendações WCRF/AICR	Operacionalização	Pontos
1. Estar com o peso corporal saudável.	IMC (Kg/m²)	
	18,5-24,9	0,5
	25-29,9	0,25
	<18,5 ou ≥30	0
	Circunferência da cintura (cm)	
	Homens: <94 Mulheres: <80	0,5
	Homens: 94 -<102 Mulheres: 80 -<88	0,25
	Homens: ≥102 Mulheres: ≥88	0
2. Ser fisicamente ativo.	Atividade física total moderada-vigorosa (min/semana)	
	≥150	1
	75-<150	0,5
	<75	0
3. Ingerir uma dieta rica em grãos integrais, vegetais, frutas e leguminosas;	Frutas e vegetais (g/dia)	
	≥400	0,5
	200-<400	0,25
	<200	0
	Total de fibras (g/dia)	
	≥30 15-<30 <15	0,5 0,25 0
4. Limitar o consumo de “fast food” e outros alimentos processados ricos em gordura, amido e açúcar;	Percentual do total de kcal de alimentos ultraprocessados	
	Tercil 1	1
	Tercil 2	0,5
	Tercil 3	0
5. Limitar o consumo de carne vermelha e processada;	Total de carne vermelha (g/semana) e carne processada (g/semana)	
	Carne vermelha <500 e carne processada <21	1
	Carne vermelha <500 e carne processada 21-<100	0,5
	Carne vermelha >500 ou carne processada ≥100	0
6. Limitar o consumo de bebidas açucaradas;	Total de bebidas açucaradas (g/dia)	
	0	1
	>0-≤250	0,5
	>250	0
7. Limitar o consumo de álcool.	Total de etanol (g/dia)	
	0	1
	>0-≤28 (2 drinks) homens e ≤14 (1 drink) mulheres	0,5
	>28 (2 drinks) homens e >14 (1 drink) mulheres	0
INTERVALO TOTAL DE PONTUAÇÃO		0-7

IMC, Índice de Massa Corporal; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. Fonte: Shams-White MM, Brockton NT, Mitrou P *et al.* ⁽³⁶⁾

Dados dos biomarcadores de estresse oxidativo

Profissionais treinados realizaram coleta de sangue (15 mL) em ambos os momentos deste estudo. As amostras foram acondicionadas em tubos com gel separador de soro ou tubos contendo anticoagulante (EDTA = ácido etilenodiaminotetracético), conforme a análise a ser realizada. Os biomarcadores de *status* antioxidante analisados foram: glutationa reduzida (GSH) nos eritrócitos⁽⁴⁰⁾ e a capacidade antioxidante sérica, baseada no potencial antioxidante redutor férrico (FRAP)⁽⁴¹⁾. Os biomarcadores de estresse oxidativo analisados foram hidroperóxidos lipídicos (FOX)⁽⁴²⁾, proteínas carboniladas⁽⁴³⁾ e peroxidação lipídica pelo método de determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS)^(44,45). Todos os biomarcadores foram expressos em $\mu\text{mol/L}$ e as análises foram realizadas em duplicata.

Análise estatística e cálculo amostral

Para a amostra estudada, não foi encontrada publicação sobre o escore WCRF/AICR e suas associações com os biomarcadores avaliados no estudo. Portanto, calculou-se o poder retrospectivo ($1 - \beta$) do tamanho de efeito para os desfechos primários (biomarcadores de estresse oxidativo) com $n = 78$ usando G*Power (<http://www.gpower.hhu.de/en.html>) e o resultado indicou poder de 86%.

Todos os dados foram tabulados em banco de dados do *Microsoft Office Excel*[®] e analisados por meio do programa estatístico Stata[®] v. 13.0. As variáveis qualitativas foram expressas em números absolutos e percentuais e a normalidade das variáveis quantitativas foi verificada por medidas de assimetria de *skewness*, *kurtosis* e observação do histograma, sendo os dados apresentados em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

Os valores do escore WCRF/AICR foram analisados na forma de números absolutos e também categorizados em 2 grupos em relação ao nível de adesão às recomendações da WCRF/AICR de 2018 em T0 e T1: 0 a 4 pontos - grupo de baixa a moderada adesão ("grupo BAIXA-MÉDIA"); 4,1 a 7 pontos - grupo de elevada adesão ("grupo ALTA"). Essa classificação foi criada pelos pesquisadores deste estudo. Para associar as características sociodemográficas e clínicas das mulheres em T0 e T1 com a adesão às recomendações da WCRF/AICR, foi aplicado

o teste *t* de Student ou Mann-Whitney para as variáveis quantitativas; e Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para variáveis qualitativas.

Para identificar a mudança média ocorrida no escore WCRF/AICR e seus componentes, bem como nas concentrações dos biomarcadores de estresse oxidativo, foi realizada a subtração dos valores das variáveis (T1 – T0), gerando a mudança em número absoluto. A diferença estatística relacionada à mudança (análise intragrupo) foi avaliada pelo teste *t* pareado ou teste de Wilcoxon, de acordo com a normalidade dos dados e homogeneidade das variâncias. As análises intergrupo (grupos BAIXA-MÉDIA e ALTA, considerando o escore WCRF/AICR basal) foram realizadas por meio do teste *t* de Student para verificar se as mudanças nos biomarcadores foram significativas entre os grupos. Para verificar a influência da adesão às recomendações da WCRF/AICR sobre os biomarcadores de estresse oxidativo, foi utilizado o teste *t* de Student ou Mann-Whitney, de acordo com a normalidade dos dados.

Modelos de regressão linear múltipla foram desenvolvidos para verificar a associação entre os biomarcadores e o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR nos momentos específicos do estudo (T0 e T1). Dois outros modelos de regressão linear múltipla foram desenvolvidos para identificar as mudanças que ocorreram nos valores dos biomarcadores ao longo do tratamento adjuvante (T1 – T0), com base no escore WCRF/AICR basal e no escore WCRF/AICR após o tratamento adjuvante. As variáveis de ajuste inicialmente selecionadas para os modelos foram idade, escolaridade, número de comorbidades, tamanho do tumor, tabagismo, número de sessões de quimioterapia e radioterapia (esta última variável aplicada apenas para o modelo T1), e as variáveis que apresentaram o coeficiente de $p \leq 0,2$ foram selecionados para os modelos finais. As variáveis de ajuste escolhidas para os modelos finais foram idade e escolaridade, independentemente do valor do coeficiente de *p* identificado nos modelos iniciais. Em todas as análises estatísticas, foi considerado o nível de significância bilateral de $p < 0,05$.

Aprovação ética

Somente participaram do estudo as pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme estabelecido na resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde⁽⁴⁶⁾. Em ambos os momentos da pesquisa, o estudo seguiu os princípios éticos e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Maternidade Carmela Dutra, sob o número 0012.0.233.242-10,

Comitê de Ética do Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), sob o protocolo de número 015/2009 e parecer de número 4.639.465, e o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) sob os protocolos nº 099/2008, 492/2009 e parecer nº 4.536.968.

Resultados

A amostra incluiu 78 mulheres, com média de idade de 52 anos (DP = 11,4 anos). A Tabela 2 mostra as características sociodemográficas e clínicas dos participantes no início do estudo (T0) de acordo com o escore WCRF/AICR. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas características sociodemográficas e clínicas de acordo com os grupos BAIXA-MÉDIA e ALTA.

Ao verificar as características sociodemográficas e clínicas das mulheres em T1 (Tabela Suplementar S1), constatou-se que 65,8% (n = 52) da amostra realizou radioterapia, com uma média de 15 sessões (DP = 15), e 69,6% realizaram quimioterapia (n = 55), com média de 4 sessões (DP = 4,4). A radioterapia concomitante à quimioterapia foi realizada por 43,6% (n = 34) das mulheres, e o tamoxifeno foi utilizado pela maioria da amostra (64,1%, n = 50). O tipo de cirurgia mais realizado foi a mastectomia radical (51,3%, n = 40). Em relação às características da amostra de T1 relacionadas aos grupos de adesão às recomendações da WCRF/AICR, não foram encontradas diferenças estatísticas.

Tabela 2. Características sociodemográficas e clínicas das participantes no momento basal (T0) de acordo com o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil (continua).

Variáveis	BAIXA-MÉDIA ^a (n = 53)		ALTA ^a (n = 25)		p
	Média ou n	DP ou %	Média ou n	DP ou %	
Idade (anos)	51	1,5	53,7	2,3	0,32 [#]
Grupo étnico					
Branca (ou caucasiana)	49	66,2	25	33,8	-
Não-branca (ou afro-descendente)	4	100	-	-	
Escolaridade (anos de estudo)	6,8	4,7	6,2	4,9	0,44 [#]
Estado civil					
Casada/União Estável	34	68	16	32	0,52 ^{&}
Não casada/Sem união estável	19	67,9	9	32,1	
Comorbidade associada					
Sim	26	74,3	9	25,7	0,27 ^{&}
Não	27	62,8	16	37,2	
Uso contínuo de medicamento(s)					
Sim	29	74,4	10	25,6	0,22 ^{&}
Não	24	61,5	15	38,5	
Uso de suplementos nutricionais					
Sim	7	87,5	1	12,5	0,42 [!]
Não	46	65,7	24	34,3	
Menopausa					
Sim	26	61,9	16	38,1	0,23 ^{&}
Não	27	75	9	25	
Consulta ginecológica anual					
Sim	33	66,7	16	33,3	0,83 ^{&}
Não	20	68,9	9	31,1	
Mamografia regular					
Sim	52	67,5	25	32,5	-
Não	1	100	-	-	

^aClassificação do escore WCRF/AICR: Baixa a moderada adesão (grupo BAIXA-MÉDIA) - 0 a 4 pontos; elevada adesão (grupo ALTA) - 4,1 a 7 pontos; DP, desvio-padrão, WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. [#]Teste t de Student, [§]Teste Mann-Whitney, [&]Qui-quadrado de Pearson, [!]Teste exato de Fisher.

Tabela 2. Características sociodemográficas e clínicas das participantes no momento basal (T0) de acordo com o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil (conclusão).

Variáveis	BAIXA-MÉDIA ^a (n = 53)		ALTA ^a (n = 25)		p
	Média ou n	DP ou %	Média ou n	DP ou %	
Tabagismo					
Sim	13	76,5	4	23,5	0,55 [†]
Não	40	65,6	21	34,4	
Tempo de tabagismo (anos)	25,4	9,9	20,2	13,2	0,41 [#]
Histórico familiar de câncer de mama					
Sim	20	71,4	8	28,6	0,62 ^{&}
Não	33	66	17	34	
Histórico familiar de outro tipo de câncer					
Sim	36	69,3	16	30,7	0,73 ^{&}
Não	17	65,4	9	34,6	
Renda per capita mensal (R\$)	513,3	319,8	540,5	471,4	0,53 [§]
Grau de estadiamento do câncer de mama					
0 – II	42	71,2	17	28,8	0,28 ^{&}
III - IV	11	57,9	8	42,1	
Classificação histológica do câncer de mama					
Carcinoma ductal infiltrante	47	65,3	25	34,7	-
Carcinoma in situ	6	100	-	-	
Tamanho do tumor (cm)	2,0	1,4	2,4	1,4	0,25 [#]
Comprometimento dos linfonodos					
Sim	19	63,3	11	36,7	0,49 ^{&}
Não	34	70,8	14	29,2	

^aClassificação do escore WCRF/AICR: Baixa a moderada adesão (grupo BAIXA-MÉDIA) - 0 a 4 pontos; elevada adesão (grupo ALTA) – 4,1 a 7 pontos; DP, desvio-padrão, WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. [#]Teste *t* de Student, [§]Teste Mann-Whitney, [&]Qui-quadrado de Pearson, [†]Teste exato de Fisher.

A Tabela 3 mostra o escore WCRF/AICR (total e por componente) nos dois momentos da pesquisa. Embora houve aumento significativo no valor do escore WCRF/AICR ($p < 0,001$) e no consumo diário de frutas e vegetais ($p < 0,001$) após o tratamento adjuvante, houve também aumento nos fatores antropométricos IMC ($p < 0,001$) e circunferência da cintura ($p = 0,005$), e no componente consumo semanal de carnes processadas ($p = 0,02$).

Tabela 3. Escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (total e por componente) antes do tratamento adjuvante (T0) e após o tratamento adjuvante (T1) para o câncer de mama. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Recomendações da WCRF/AICR	T0		T1		p
	Média	DP	Média	DP	
Escore WCRF/AICR total	3,7	0,8	4,1	0,9	<0,001 [#]
IMC (Kg/m ²)	27,7	4,7	28,7	5,2	<0,001 [#]
Circunferência da cintura (cm)	89,0	13,5	91,0	13,4	0,005 [#]
Prática de atividade física (minutos/semana)	48,4	126,6	184,1	106,5	0,94 ^S
Consumo diário de frutas e vegetais (g)	453,0	264,8	649,3	433,7	<0,001 ^S
Ingestão diária de fibras (g)	8,7	5,9	7,8 ^a	8,5 ^a	0,11 ^S
Consumo de alimentos ultraprocessados (% do consumo diário em relação à ingestão energética total)	20,6	11,4	20,3	8,2	0,89 ^S
Consumo semanal de carne vermelha (g)	398,6	304,8	423,0	372,9	0,51 [#]
Consumo semanal de carne processada (g)	95,0 ^a	180 ^a	108,3	123,9	0,02 ^S
Consumo diário de bebidas açucaradas (g)	103,7 ^a	237,7 ^a	102,3 ^a	233,7 ^a	0,99 ^S
Consumo diário de álcool (g de etanol/dia)	2,8	7,5	2,2	7,6	0,75 [#]

[#]Teste *t* pareado, ^STeste Wilcoxon. DP, desvio-padrão, IMC, Índice de Massa Corporal, WCRF/AICR – *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. ^aDados apresentados como mediana e intervalo interquartil.

As análises intergrupo referente à adesão às recomendações da WCRF/AICR (escore total e por componente) em ambos os momentos da pesquisa são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Escore WCRF/AICR (total e por componente) de acordo com os grupos de adesão^a às recomendações da WCRF/AICR no momento basal. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Recomendação WCRF/AICR	T0			T1		
	Média	DP	<i>p</i>	Média	DP	<i>p</i>
Escore WCRF/AICR total						
BAIXA-MÉDIA	3,3	0,5	<0,001 ^t	3,5	0,4	<0,001 ^m
ALTA	4,6	0,4		4,9	0,6	
IMC (Kg/m²)						
BAIXA-MÉDIA	28,6	4,7	0,01 ^t	30,3	5,4	0,001 ^t
ALTA	25,8	4,4		26,6	4,1	
Circunferência da cintura (cm)						
BAIXA-MÉDIA	91,7	13,7	0,009 ^t	95,0	13,7	0,001 ^t
ALTA	83,3	11,2		85,5	11,0	
Prática de atividade física (minutos/semana)						
BAIXA-MÉDIA	15,2	45,5	<0,001 ^m	40,0	72,8	0,005 ^m
ALTA	118,8	198,3		124,0	139,6	
Consumo diário de frutas e vegetais (g)						
BAIXA-MÉDIA	401,3	241,4	0,01 ^t	536,1	343,1	0,003 ^m
ALTA	562,6	283,6		803,7	498,2	
Ingestão diária de fibras (g)						
BAIXA-MÉDIA	6,2 ^b	4,3 ^b	0,03 ^m	8,5	6,0	0,01 ^m
ALTA	10,5	6,4		9,9 ^b	9,9 ^b	
Consumo de alimentos ultraprocessados (% do consumo diário em relação à ingestão energética total)						
BAIXA-MÉDIA	21,9	12,3	0,13 ^t	21,1	0,1	0,28 ^t
ALTA	17,8	8,9		19,1	6,8	
Consumo semanal de carne vermelha (g)						
BAIXA-MÉDIA	462,8	330,7	0,007 ^m	496,2	390,8	0,04 ^m
ALTA	262,5	181,0		253,7 ^b	288,1	
Consumo semanal de carne processada (g)						
BAIXA-MÉDIA	115,6 ^b	169,0 ^b	0,08 ^m	150,9	137,4	<0,001 ^m
ALTA	111,5	135,7		19,8 ^b	78,8 ^b	
Consumo diário de bebidas açucaradas (g)						
BAIXA-MÉDIA	147,1 ^b	320,3 ^b	<0,001 ^m	269,4	333,0	0,06 ^m
ALTA	71,0	81,9		69,2 ^b	144,2 ^b	
Consumo diário de álcool (g)						
BAIXA-MÉDIA	3,7	8,7	0,01 ^m	4,6	11,0	0,03 ^m
ALTA	0,9	3,3		0,5	2,2	

^aClassificação do escore WCRF/AICR: Baixa a moderada adesão (grupo BAIXA-MÉDIA) - 0 a 4 pontos; elevada adesão (grupo ALTA) - 4,1 a 7 pontos. ^bDados apresentados como mediana e intervalo interquartil. DP, desvio-padrão; IMC, Índice de Massa Corporal; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. ^tTeste *t* de Student; ^mTeste Mann-Whitney.

Conforme observado (Tabela 4), em T0 os componentes que não impactaram na diferenciação dos grupos de escore foram consumo de alimentos ultraprocessados e consumo de carne processada; ou seja, ambos os grupos tiveram uma adesão similar a estas recomendações. Já em T1, os componentes sem diferença estatística entre os grupos foram o consumo de alimentos ultraprocessados e o consumo de bebidas açucaradas.

Ao comparar os valores dos biomarcadores de estresse oxidativo de acordo com os grupos de adesão ao escore WCRF/AICR (Tabela Suplementar S2), não houveram diferenças estatísticas significativas em T0 e T1.

As mudanças nos biomarcadores de estresse oxidativo de acordo com a adesão ao escore WCRF/AICR no momento basal podem ser vistas na Tabela 5. Enquanto que FRAP permaneceu estável nos dois grupos, o grupo BAIXA-MÉDIA apresentou diminuição na concentração de GSH ($p = 0,003$) e aumento na concentração de FOX ($p = 0,002$) e proteínas carboniladas plasmáticas ($p = 0,001$). A concentração de TBARS aumentou significativamente em ambos os grupos de adesão às recomendações da WCRF/AICR ($p < 0,05$). Adicionalmente, o grupo de ALTA adesão manteve estáveis as concentrações de GSH, FRAP, FOX e proteínas carboniladas.

Os modelos de regressão linear múltipla do escore da WCRF/AICR em T0 e T1 com os biomarcadores de estresse oxidativo não mostraram associações significativas (Tabela Suplementar S3).

Tabela 5. Comparação das mudanças nos valores de biomarcadores de estresse oxidativo de acordo com os grupos de escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR no momento basal. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Parâmetro bioquímico/ Escore de adesão WCRF/AICR ^a	T0		T1		p
	Média	DP	Média	DP	
GSH (µmol/L)					
BAIXA-MÉDIA	71,3	25,3	51,9	45,8	0,003^s
ALTA	76,0	33,4	65,3	33,5	0,09 ^t
FRAP (µmol/L)					
BAIXA-MÉDIA	601,2	198,9	528,0	218,4	0,06 ^t
ALTA	631,9	150,0	533,0	272,1	0,13 ^s
FOX (µmol/L)					
BAIXA-MÉDIA	4,3	2,4	6,8	5,0	0,002^s
ALTA	4,8	2,7	5,9	4,7	0,45 ^s
Proteínas carboniladas plasmáticas (µmol/L)					
BAIXA-MÉDIA	0,7	0,4	1,0	0,2	0,001^s
ALTA	0,8	0,5	0,9	0,2	0,61 ^t
TBARS (µmol/L)					
BAIXA-MÉDIA	4,7 ^b	1,7 ^b	8,3	6,0	0,025^t
ALTA	5,1 ^b	1,2 ^b	10,9	7,9	0,006^s

^aClassificação do escore WCRF/AICR: Baixa a moderada adesão (grupo BAIXA-MÉDIA) - 0 a 4 pontos; elevada adesão (grupo ALTA) - 4,1 a 7 pontos; ^bDados apresentados como mediana e intervalo interquartil. ^sTeste Wilcoxon; ^tTeste *t* de Student; DP, desvio-padrão; FRAP, potencial antioxidante redutor férrico; FOX, hidroperóxidos lipídicos; GSH, glutatona reduzida; TBARS, Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; T0, antes do tratamento adjuvante (momento basal); T1, após tratamento adjuvante; WCRF/AICR – *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Ao avaliar a associação do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR antes do tratamento antineoplásico sobre as mudanças nas concentrações de biomarcadores após o tratamento adjuvante (Tabela 6), observou-se que o incremento de 1 ponto no escore de adesão esteve associado à redução de 0,34 µmol/L na concentração de proteínas carboniladas plasmáticas ($p = 0,02$). Associações entre o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR durante o tratamento adjuvante e as mudanças na concentração dos biomarcadores após o tratamento não foram estatisticamente significativas (Tabela Suplementar S4).

Tabela 6. Associação do escore WCRF/AICR no momento basal com alterações nos biomarcadores de estresse oxidativo após o tratamento adjuvante. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Mudança nos biomarcadores ^a	Escore WCRF/AICR no momento basal				
	β bruto	IC 95%	β ajustado	IC 95%	p^1
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	-0.001	-0.01, 0.01	-0.001	-0.01, 0.01	0.34
FRAP ($\mu\text{mol/L}$)	-0.001	-0.01, 0.01	-0.001	-0.01, 0.01	0.09
FOX ($\mu\text{mol/L}$)	-0.012	-0.04, 0.02	-0.014	-0.04, 0.02	0.41
Proteínas carboniladas plasmáticas ($\mu\text{mol/L}$)	-0.344	-0.64, -0.04	-0.341	-0.64, -0.03	0.02
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	0.015	-0.01, 0.03	0.013	-0.01, 0.03	0.22

^aConsiderado valor da subtração do biomarcador (T1 – T0); FRAP, potencial antioxidante redutor férrico; FOX, hidroperóxidos lipídicos; GSH, glutatona reduzida; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; TBARS, Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. ¹Valor de p do modelo de regressão linear múltipla ajustado para idade e escolaridade.

Discussão

Este estudo investigou a influência da adesão às recomendações atualizadas da WCRF/AICR, avaliadas por escore e investigadas antes e após o tratamento adjuvante, sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama. Verificou-se que a adesão às recomendações da WCRF/AICR no período que antecedeu o tratamento antineoplásico foi inversamente associada às alterações nas proteínas carboniladas plasmáticas investigadas após o tratamento, conferindo um fator protetor contra este parâmetro de estresse oxidativo. Também foi identificado que as mulheres com um escore WCRF/AICR elevado no início do estudo permaneceram com concentração de GSH estável após o tratamento, enquanto que aquelas com baixo a moderado escore tiveram uma redução neste marcador de *status* antioxidante. Além disso, as concentrações de FOX e proteínas carboniladas aumentaram substancialmente nas mulheres com baixa a moderada adesão após o tratamento adjuvante, enquanto que mulheres com alta adesão às recomendações permaneceram estáveis quanto a estes marcadores. Presume-se com tais achados que a elevada adesão ao escore WCRF/AICR antes do tratamento adjuvante pode conferir maior estabilidade da capacidade antioxidante e pode ser uma forma de proteção contra o dano oxidativo excessivo durante o tratamento do câncer de mama. Estas diferenças observadas nas concentrações de biomarcadores de

estresse oxidativo entre os grupos BAIXA-MÉDIA e ALTA podem, possivelmente, serem explicadas pelo perfil de adesão aos componentes do escore WCRF/AICR.

Observou-se que as concentrações de TBARS aumentaram significativamente em ambos os grupos após o tratamento adjuvante. O método TBARS consiste em quantificar o malondialdeído produzido na peroxidação lipídica plasmática ^(44,45). A peroxidação lipídica plasmática com conseqüente geração de compostos reativos pode comprometer a integridade das células, por alterar a fluidez e a permeabilidade da bicamada lipídica ⁽⁴⁷⁾. Esse processo de peroxidação lipídica está intimamente relacionado à fisiopatologia e à gravidade do câncer; parece que as concentrações de malondialdeído são mais elevadas de acordo com a gravidade do estágio do câncer de mama ⁽⁴⁸⁾. Embora o tratamento adjuvante do câncer promova estresse oxidativo na tentativa de gerar apoptose celular ^(8,9), sabe-se que o método TBARS possui baixa especificidade ⁽⁴⁹⁾, o que pode levar à superestimação do malondialdeído no corpo humano. Assim, parece ser útil avaliar outros biomarcadores de estresse oxidativo como proteínas carboniladas e FOX no diagnóstico do câncer e após o tratamento antineoplásico, inclusive para uma avaliação complementar do prognóstico dos pacientes ^(50,51).

De acordo com os resultados, o grupo ALTA apresentou IMC e circunferência da cintura significativamente menores do que o grupo BAIXA-MÉDIA em ambos os momentos da pesquisa. Já está bem estabelecido na literatura que indivíduos com excesso de peso corporal apresentam maior estresse oxidativo do que indivíduos com peso saudável, uma vez que o tecido adiposo promove maior secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α e proteína C reativa (PCR), que podem potencializar o estresse oxidativo ^(19,52). A gordura corporal também promove a inibição molecular de NLRP3 e NLRP4, proteínas que modulam a inflamação ⁽⁵²⁾. López-Domènech et al. ⁽⁵³⁾ encontraram uma relação importante entre o peso corporal e o estresse oxidativo. Parece que a redução do peso corporal após a orientação nutricional reduz as concentrações de proteínas carboniladas e melhora a atividade da glutatona eritrocitária total e da enzima catalase ⁽⁵³⁾.

Outro achado relacionado com o perfil pró-oxidante das mulheres com baixa ou moderada adesão às recomendações da WCRF/AICR diz respeito à prática de atividade física semanal, realizada em duração significativamente maior no grupo de mulheres com alta adesão, independente do período avaliado (T0 e T1). A prática contínua de exercícios físicos promove uma adaptação do organismo, principalmente pelo aumento do número de mitocôndrias, e assim o

corpo tem uma reação mais rápida ao estresse oxidativo, minimizando o dano celular e estimulando a capacidade antioxidante ^(54,55). Diferentes estudos encontraram que a atividade física esteve associada a concentrações mais baixas de biomarcadores de peroxidação lipídica e oxidação de DNA, como F2-isoprostanos e 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Nesse sentido, a prática constante de atividade física pode ser importante para reduzir o estresse oxidativo, o risco de progressão tumoral e metástase ⁽⁵⁸⁾. O exercício físico durante o período de terapia adjuvante também tem efeito benéfico sobre a fadiga e capacidade funcional dos pacientes ^(59,60), além de auxiliar a combater a obesidade sarcopênica e melhorar o prognóstico ⁽⁶¹⁾.

O presente estudo demonstrou que, em ambos os períodos, as pacientes do grupo de alta adesão apresentaram maior consumo de frutas, vegetais, ingestão de fibras e menor consumo de carnes vermelhas em relação ao grupo de baixa a moderada adesão às recomendações da WCRF/AICR. Exclusivamente no início do estudo, o grupo ALTA teve menor consumo de bebidas açucaradas do que o grupo BAIXA-MÉDIA; e após o tratamento adjuvante, o grupo ALTA teve menor consumo de carne processada do que o grupo BAIXA-MÉDIA. Sabe-se que o alto consumo de carnes processadas e açúcar, e o baixo consumo de frutas e vegetais, estão associados ao aumento do estresse oxidativo, inflamação ^(4,62) e proliferação de células tumorais ⁽⁶³⁾. Enquanto alimentos frescos e minimamente processados são ricos em compostos bioativos como vitaminas A, C, E e flavonóides ⁽⁶⁴⁾ que aumentam a capacidade antioxidante, os alimentos industrializados, incluindo carnes processadas e bebidas açucaradas, apresentam em geral baixa qualidade nutricional e excesso de gordura saturada, sódio e açúcar ⁽⁶⁵⁾, o que associa-se ao aumento do estresse oxidativo ⁽⁶⁶⁾. Recentemente, nosso grupo de pesquisa descreveu que o Índice brasileiro de alimentação saudável revisado (BHEI-R), que inclui o consumo total de frutas e vegetais, teve uma associação positiva entre a qualidade da dieta e a capacidade antioxidante do plasma (medida pelo ensaio FRAP) em mulheres com câncer de mama ⁽⁶⁷⁾. Além disso, um ensaio clínico randomizado com pacientes diabéticos tipo 2 com sobrepeso, o qual envolveu a substituição de 2 porções de carne vermelha por vegetais por 8 semanas e distribuição semelhante de macronutrientes, mostrou redução dos biomarcadores de estresse oxidativo malondialdeído ($p = 0,002$) e lipoproteínas de baixa densidade oxidadas ($p = 0,05$) e aumento da capacidade antioxidante total sérica ($p = 0,05$) nos pacientes que consumiram mais vegetais ⁽⁶⁸⁾. Um estudo transversal realizado em uma população geral mostrou uma relação inversa entre o consumo de frutas e as concentrações de 8-OHdG ($p = 0,03$), e uma relação direta entre aminas heterocíclicas,

comumente encontradas em carnes fritas ou grelhadas, e aumento de dano ao DNA ($p = 0,03$). Em relação a sobreviventes do câncer de mama, um ensaio clínico randomizado demonstrou maior capacidade antioxidante sérica (vitamina C e coenzima Q10) em mulheres que seguiram a dieta mediterrânea, caracterizada por alto consumo de frutas e vegetais ⁽⁶⁹⁾. Os achados desses estudos corroboram a hipótese de que um maior seguimento das recomendações da WCRF/AICR de 2018 pode promover menor estresse oxidativo e aumentar a capacidade antioxidante do organismo. Ressalta-se que a adesão a alguns componentes do escore WCRF/AICR também favorece a adequação de outros componentes. A ingestão de fibras, por exemplo, contribui para a maior saciedade dos pacientes o que, conseqüentemente, favorece a redução da densidade energética da dieta, da adiposidade central e maior controle da obesidade ^(70,71). A ingestão adequada de fibras é favorecida pelo consumo de alimentos de origem vegetal, como frutas e vegetais, importantes fontes dietéticas de fibra, além de apresentarem baixa densidade energética e serem recomendados pelo Guia Alimentar para a População Brasileira e pela WCRF/AICR ^(4,17,72).

Alguns estudos já demonstraram que o estresse oxidativo é maior em pacientes com câncer de mama quando comparados a indivíduos sem a doença ^(73,74). Além do aumento exacerbado do estresse oxidativo causado pelo próprio câncer, a quimio e a radioterapia também influenciam esta elevação ⁽⁷⁵⁾. Embora o estresse oxidativo seja necessário no tratamento adjuvante do câncer para destruir as células tumorais ^(8,9), o controle do dano oxidativo exacerbado é benéfico para a maior integridade das células saudáveis, menos efeitos colaterais da quimio e radioterapia e maior tolerância ao tratamento antineoplásico ^(12, 75). O uso de antioxidantes durante o tratamento do câncer ainda é controverso, e altas doses de antioxidantes são contra-indicadas, pois podem reduzir o controle do combate contra o tumor maligno ⁽⁷⁵⁾. No entanto, estudos ^(76,77) demonstram que seguir uma dieta saudável, rica em antioxidantes naturais provenientes de frutas e vegetais e pobre em alimentos processados, tem impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes, fadiga e aspectos psicológicos como depressão e ansiedade. A adesão adequada às recomendações da WCRF/AICR favorece a melhor tolerância ao tratamento antineoplásico e reduz os efeitos adversos da quimio e radioterapia ^(59,78). Lei et al. ⁽¹⁸⁾ observaram que a maior adesão às recomendações da WCRF/AICR do relatório de 2007 esteve associada a menos episódios de náuseas, êmese, dor, dispneia e diarreia decorrentes do tratamento adjuvante em pacientes com câncer de mama. Para melhor qualidade de vida e tolerância ao tratamento do câncer, o Consenso Nacional de Nutrição Oncológica ⁽¹²⁾ recomenda o consumo de cinco ou mais porções diárias de

frutas e vegetais, o que está em consonância com uma das recomendações da WCRF/AICR, e deve estar de acordo com as referências da *Dietary Reference Intakes (DRI)* ^(12,79). Doses acima das recomendações da DRI, geralmente administradas por meio de suplementos nutricionais, são contraindicadas para pacientes com câncer de acordo com o consenso, principalmente para pacientes fumantes e/ou que consomem álcool durante o período de quimio e radioterapia, visto que pode aumentar o risco de recidiva do câncer ⁽¹²⁾. Neste sentido, a WCRF/AICR também contraindica o uso de suplementos nutricionais para a prevenção do câncer e para os sobreviventes da doença, visto que deve-se priorizar o alcance das necessidades nutricionais por meio de uma dieta nutritiva e balanceada ⁽⁴⁾.

Algumas limitações deste estudo são derivadas do próprio QFA, como a dependência de memória da participante, lista pré-definida de alimentos, baixa precisão na quantificação das porções e aplicação do instrumento em pessoas com menor compreensão, como analfabetos e idosos. Para amenizar esta limitação, os pesquisadores realizaram treinamento para a aplicação padronizada da ferramenta de avaliação do consumo alimentar por profissionais responsáveis. Outra limitação é referente à sazonalidade dos alimentos, que torna relativa a mensuração do consumo de frutas e vegetais, não sendo possível ter certeza sobre a real ingestão e a época em que estes produtos foram mais consumidos. Para esta dificuldade, os pesquisadores que realizaram as entrevistas com as pacientes questionavam as participantes quanto à época em que consumiam com maior frequência os alimentos sazonais. Percebe-se também a heterogeneidade da amostra, composta por mulheres no período pré e pós-menopausa; o tempo e o tipo de tratamento adjuvante das pacientes; e o tempo entre a coleta sanguínea e o término do tratamento, fatores que podem ter interferido nos valores dos biomarcadores de estresse oxidativo após o tratamento adjuvante. Além disso, o sistema de escore adotado não inclui outros fatores de risco para o câncer, como tabagismo e exposição solar inadequada. Os pesquisadores sugerem a realização de mais pesquisas com modelos de escore que considerem estes fatores de risco. Apesar disso, o escore utilizado na pesquisa é preconizado pelos próprios pesquisadores da WCRF/AICR ^(4,16) e abrange diferentes componentes relacionados à proteção contra o câncer e recidiva.

Ressalta-se que este estudo tem vários pontos fortes. Vale destacar o uso de diferentes biomarcadores, o que torna mais completa a avaliação do estresse oxidativo e da capacidade antioxidante, uma vez que estudos mostram que diferentes marcadores de estresse oxidativo podem complementar o perfil do paciente ^(51,80); o uso do sistema de escore padronizado por

Shams-White et al. ⁽³⁶⁾ permite a comparabilidade com os resultados de outros estudos; e a avaliação dos dados das pacientes em dois momentos (T0 e T1) permite comparar as alterações ocorridas após o tratamento adjuvante do câncer de mama, ao contrário da maioria dos estudos que associam o escore WCRF/AICR ao risco de diferentes tipos de câncer. A avaliação das pacientes durante o tratamento adjuvante é importante para investigar como os biomarcadores e componentes relacionados ao escore WCRF/AICR se comportam durante o curso da terapia, visto que podem possivelmente ajudar a melhorar a tolerância ao tratamento, reduzir o risco de recidiva e mortalidade pela doença.

Até onde se sabe, este é o primeiro estudo a avaliar a influência do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR em diferentes biomarcadores de estresse oxidativo antes e após o tratamento adjuvante. Neste sentido, o presente estudo contribui para uma lacuna importante na literatura sobre o câncer de mama, doença que impacta significativamente a sociedade. Supõe-se que seguir as recomendações da WCRF/AICR de 2018, o que inclui alimentação saudável e prática de atividade física, sejam fatores de proteção para concentrações mais adequadas de biomarcadores de estresse oxidativo no momento do diagnóstico e logo após o tratamento adjuvante do câncer de mama. A elevada adesão às recomendações da WCRF/AICR de 2018 antes do tratamento adjuvante parece ajudar a estabilizar as concentrações de biomarcadores antioxidantes e proteger o corpo contra o estresse oxidativo exacerbado logo após o tratamento.

Considerando a relevância no seguimento das recomendações da WCRF/AICR, intervenções multidisciplinares que envolvam acompanhamento nutricional, orientação de profissionais sobre a prática de atividade física e apoio psicológico podem ser úteis para auxiliar pacientes com câncer de mama a melhorar o estado nutricional, o consumo alimentar e a qualidade de vida ⁽⁸¹⁾. Neste contexto, destacam-se atividades de educação alimentar e nutricional já realizadas pelo presente grupo de pesquisa para mulheres com câncer de mama ⁽²¹⁾, tais como fornecimento de orientações nutricionais via contato telefônico e *e-mail*, encontros presenciais e aulas de culinária, as quais tiveram impacto positivo em aspectos relacionados principalmente ao consumo alimentar durante o tratamento antineoplásico.

Agradecimentos

Agradecemos especialmente às professoras Gabrielle Rockenbach, Daniela Barbieri Hauschild, Patrícia de Fragas Hinnig e Giana Zarbato Longo pelo aconselhamento e orientação para o desenho e análise estatística deste trabalho.

Agradecemos também ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de mestrado à pesquisadora principal, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/MCT) pelo apoio financeiro à pesquisa, e às equipes do Hospital Maternidade Carmela Dutra e CEPON por todos os espaços físicos cedidos para a realização deste trabalho. Agradecemos a participação de todas as mulheres da amostra nesta pesquisa.

O estudo é proveniente de dissertação de mestrado defendida no Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.

Apoio financeiro

Este trabalho foi financiado pelo edital de fomento à pesquisa da Chamada Universal de Propostas do CNPq/MCT nº 14/2008. Funcionários do CNPq não tiveram participação na concepção, análise ou redação do artigo. A pesquisadora Jaqueline Schroeder foi contemplada com bolsa de mestrado da CAPES, por meio de processo seletivo para bolsistas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Autoria

Jaqueline Schroeder foi a pesquisadora principal e contribuiu com o delineamento do estudo, análise dos dados, interpretação dos achados e redação do manuscrito. L.K.R. foi responsável pela revisão do manuscrito, auxiliando na análise estatística e interpretação dos

resultados. F.G.K.V. contribuiu com o delineamento do estudo e revisão do manuscrito. E.L.S. foi responsável pela realização das análises bioquímicas e revisão do manuscrito. Patricia Faria Di Pietro foi a orientadora responsável pelo delineamento da pesquisa, interpretação dos resultados e revisão parcial e final do manuscrito.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA (2021). Concept and magnitude of breast cancer. <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude> (accessed July 2020).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL *et al.* (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, **71(3)**, 209-249.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA (2019). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional Institute José Alencar Gomes da Silva - Rio de Janeiro, RJ: INCA. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> (accessed May 2021).
4. World Cancer Research Fund International. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: a summary of the Third Expert Report*. World Cancer Research Fund International. <https://dietandcancerreport.org> (accessed September 2019).
5. World Cancer Research Fund International. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. Continuous Update Project Expert Report*. World Cancer Research Fund International. <https://dietandcancerreport.org> (accessed September 2019).
6. Morry J, Ngamcherdrakul W & Yantasee W (2017). Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. *Redox biology*, **11**, 240-253.
7. El Assar M, Angulo J, & Rodríguez-Mañas L (2020). Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **149**, 72-77.
8. Gurer-Orhan H, Ince E, Konyar, D *et al.* (2018). The role of oxidative stress modulators in breast cancer. *Current medicinal chemistry*, **25(33)**, 4084-4101.
9. Hecht F, Pessoa CF, Gentile LB *et al.* (2016). The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumour Biol*, **37(4)**, 4281-4291.

10. Masala G, Bendinelli B, Assedi M *et al.* (2017). Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. *Breast cancer research and treatment*, **161(2)**, 311-320.
11. Zhang H & Tsao R (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, **8**, 33-42.
12. Instituto José Alencar Gomes da Silva National Cancer - INCA (2016). *Consenso Nacional de Nutrição Oncológica/ Instituto José Alencar Gomes da Silva National Cancer; Nivaldo Barroso de Pinho (org.) – 2ª ed. – Rio de Janeiro.*
13. Ilghami R, Barzegari A, Mashayekhi MR *et al.* (2020). The conundrum of dietary antioxidants in cancer chemotherapy. *Nutrition reviews*, **78(1)**, 65-76.
14. Turati F, Dalmartello M, Bravi F *et al.* (2020). Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and the risk of breast cancer. *Nutrients*, **12(3)**, 607.
15. Kaluza J, Harris HR, Håkansson N *et al.* (2020). Adherence to the WCRF/AICR 2018 recommendations for cancer prevention and risk of cancer: prospective cohort studies of men and women. *British journal of cancer*, **122(10)**, 1562-1570.
16. Shams-White M, Brockton N, Mitrou G *et al.* (2020). The 2018 WCRF/AICR Score and All-Cause and Cancer-Specific Mortality Risk: A Longitudinal Analysis in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Current Developments in Nutrition*, **4 (Supplement_2)**, 1486-1486.
17. World Cancer Research Fund International. (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund International. <https://dietandcancerreport.org> (accessed September 2019).
18. Lei YY, Ho SC, Cheng A *et al.* (2018). Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Guideline is associated with better health-related quality of life among Chinese patients with breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16(3)**, 275-285.
19. Morimoto Y, Beckford F, Cooney RV *et al.* (2015). Adherence to cancer prevention recommendations and antioxidant and inflammatory status in premenopausal women. *British Journal of Nutrition*, **114(1)**, 134-143.
20. Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE *et al.* (2017). Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. *International journal of cancer*, **140(4)**, 764-776.

21. Schiavon CC, Vieira FG, Ceccatto V *et al.* (2015). Nutrition education intervention for women with breast cancer: effect on nutritional factors and oxidative stress. *Journal of nutrition education and behavior*, **47(1)**, 2-9.
22. Di Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FGK *et al.* (2007). Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutrición hospitalaria*, **22**, no. 5 (sept./oct. 2007), p. 565-572.
23. Rockenbach G. (2008). Alterações no consumo alimentar e estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama durante o período de tratamento antineoplásico. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.
<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/91793> (acesso Agosto 2020).
24. Frisancho AR (1984). New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *The American journal of clinical nutrition*, **40(4)**, 808-819.
25. World Health Organization (1995). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee, *World Health Organ Tech Rep Ser.*, v. 854, p. 312-409.
26. World Health Organization (1998). Obesity: preventing and managing the global epidemic. *WHO Technical Report Series*, Geneva, n. 894, 1998 (Technical Report Series, n. 894).
27. U.S. Physical Activity Guidelines (2018). Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. *U.S. Department of Health and Human Services*: Washington, DC, USA.
28. International Union Against Cancer (1988). What is TNM? Union for International Cancer Control.
https://www.uicc.org/resources/tnm?gclid=Cj0KCQiAvJXxBRCEARIsAMSkApqIe3qFp_oCeVAjryKBLZTIRzILSZWvF0Ca3bdhAYfzhxZu-odWhrAAaAtkEEALw_wcB (accessed January 2020).
29. Sichieri R & Everhart JE (1998). Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutrition Research*, **18(10)**, 1649-1659.
30. Medeiros N (2004). Food intake and plasma antioxidant levels in women with breast cancer. Dissertation (Masters) – Postgraduate Program in Nutrition, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis.

31. Pinheiro ABV, Lacerda EMDA, Benzecry EH *et al.* (2008). Table for evaluating food consumption in household measures. In: Table for evaluating food consumption in household measures (pp. 131-131).
32. Nucleus of Studies and Research In Food (2011). Brazilian Food Composition Table – UNICAMP. 4th ed. - Campinas: NEPA-UNICAMP.
33. United States Department of Agriculture – USDA (2005). USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18. Nutrient Data Laboratory. USDA: Economic Research Service, 2005. <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl> (accessed May 2011).
34. Willett WC, Howe GR & Kushi LH. (1997). Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *The American journal of clinical nutrition*, **65(4)**, 1220S-1228S.
35. Department of Agriculture and Supply of the State of São Paulo (Brazil) (2010). *Food Crop Table*. <https://www.agricultura.sp.gov.br/> (accessed February 2010).
36. Shams-White MM, Brockton NT, Mitrou P *et al.* (2019). Operationalizing the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) cancer prevention recommendations: a standardized scoring system. *Nutrients*, **11(7)**, 1572.
37. Monteiro, CA, Cannon G, Levy R. *et al.* (2016). NOVA. The star shines bright. *World Nutrition*, **7(1-3)**, 28-38.
38. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism – NIAAA (2021). What is a Standard Drink? <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink#:~:text=In%20the%20United%20States%2C%20one,which%20is%20about%2040%25%20alcohol> (accessed May 2021).
39. National Center for Biotechnology Information – NCBI (2021). PubChem Compound Summary for CID 702, Ethanol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol> (accessed May 2021).
40. Beutler E, Duron O, Kelly BM (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **61**, 882-890.
41. Benzie IFF, Strain JJ (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (PARF) as a Measure of Antioxidant Power: The PARF Assay. *Analytical Biochemistry*, **239**, p. 70-76.

42. Nourooz-zadeh J, Tajaddinisarmadi J & Wolff, SP (1994). Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylenol orange assay in conjunction with triphenylphosphine. *Analytical biochemistry*, **220(2)**, 403-409.
43. Levine RL (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*, **186**, 464-478.
44. Kappus H. (1985). Lipid peroxidation: mechanisms, analysis, enzymology and biological relevance. *Oxidative stress*, **273**.
45. Janero, DR (1990). Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free radical biology and medicine*, **9(6)**, 515-540.
46. Ministério da Saúde (Brasil) (2012). Resolução número 466/2012. *Conselho Nacional de Saúde*. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html (acesso Junho 2021).
47. Dix TA, Aikens J. (1993). Mechanisms and biological relevance of lipid peroxidation initiation. *Chem Res Toxicol*, **6(1)**, 2-18.
48. Khanzode SS, Muddeshwar MG, Khanzode SD *et al.* (2004). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. *Free Radic Res*, **38(1)**, 81-85.
49. Moselhy HF, Reid RG, Yousef S. *et al.* (2013). A specific, accurate, and sensitive measure of total plasma malondialdehyde by HPLC. *J Lipid Res*, **54(3)**, 852-858.
50. Pande D, Negi R, Kark K *et al.* (2012). Oxidative damage markers as possible discriminatory biomarkers in breast carcinoma. *Transl Res*, **160(6)**, 411-418.
51. Lee JD, Cai Q, Shu XO *et al.* (2017). The role of biomarkers of oxidative stress in breast cancer risk and prognosis: a systematic review of the epidemiologic literature. *Journal of Women's Health*, **26(5)**, 467-482.)
52. Zimta AA, Tigu AB, Muntean M *et al.* (2019). Molecular links between central obesity and breast cancer. *International journal of molecular sciences*, **20(21)**, 5364.
53. López-Domènech S, Martínez-Herrera M, Abad-Jiménez Z *et al.* (2019). Dietary weight loss intervention improves subclinical atherosclerosis and oxidative stress markers in leukocytes of obese humans. *Int J Obes*, **43(11)**, 2200-2209.
54. Genest DS, Falcao S, Gutkowska J *et al.* (2012). Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms. *Hypertension*, **60(5)**, 1104-1109.

55. Traustadóttir T, Davies SS, Su Y *et al.* (2012). Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness. *Age*, **34(4)**, 969-982.
56. Campbell PT, Gross MD, Potter JD, *et al.* (2010). Effect of exercise on oxidative stress: a 12-month randomized, controlled trial. *Medicine and science in sports and exercise*, **42(8)**, 1448.
57. Schmitz KH, Warren M, Rundle AG *et al.* (2008). Exercise effect on oxidative stress is independent of change in estrogen metabolism. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, **17(1)**, 220-223.
58. Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE & Lisanti MP (2011). Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention?. *BMC medicine*, **9(1)**, 1-5.
59. Juvet LK, Thune I, Elvsaas IØ *et al.* (2017). The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: a meta-analysis. *Breast J*, **33**, 166-177.
60. Browall M, Mijwel S, Rundqvist H *et al.* (2018). Physical activity during and after adjuvant treatment for breast cancer: an integrative review of women's experiences. *Integr Cancer Ther*, **17(1)**, 16-30.
61. Artene DV, Bordea CI, & Blidaru A. (2017). Results of 1-year diet and exercise interventions for ER+/PR±/HER2-breast cancer patients correlated with treatment type. *Chirurgia*, **112**, 457-468.
62. Ávila-Escalante ML, Coop-Gamas F, Cervantes-Rodríguez M *et al.* (2020). The effect of diet on oxidative stress and metabolic diseases - Controlled clinical trials. *Journal of food biochemistry*, **44(5)**, e13191.
63. Micek A, Godos J, Brzostek T *et al.* (2021). Dietary phytoestrogens and biomarkers of their intake in relation to cancer survival and recurrence: A comprehensive systematic review with meta-analysis. *Nutrition reviews*, **79(1)**, 42-65.
64. Carvalho AM, Carioca AAF, Fisberg RM, *et al.* (2016). Joint association of fruit, vegetable, and heterocyclic amine intake with DNA damage levels in a general population. *Nutr*, **32(2)**, 260-264.
65. Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, *et al.* (2013). Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev*, **14**, 21-28.
66. Edalati S, Bagherzadeh F, Jafarabadi MA *et al.* (2021). Higher ultra-processed food intake is associated with higher DNA damage in healthy adolescents. *Br J Nutr*, **125(5)**, 568-576.

67. Reitz LK, Baptista SDL, Santos EDS (2021). Diet Quality Is Associated with Serum Antioxidant Capacity in Women with Breast Cancer: A Cross Sectional Study. *Nutrients*, **13(1)**, 115.
68. Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S & Azizi F. (2018). Therapeutic lifestyle change diet enriched in legumes reduces oxidative stress in overweight type 2 diabetic patients: a crossover randomised clinical trial. *Eur J Clin Nutr*, **72(1)**, 174-176.
69. Skouroliakou M, Grosomanidis D, Massara P. et al. (2018). Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *Eur J Nutr*, **57(6)**, 2133-2145.
70. Serra-Majem L. & Bautista-Castaño I. (2015). Relationship between bread and obesity. *Br J Nutr*, **113(S2)**, S29-S35.
71. Cioffi I, Ibrugger S, Bache J et al. (2016). Effects on satiation, satiety and food intake of wholegrain and refined grain pasta. *Appetite*, **107**, 152-158.
72. Ministério da Saúde (Brasil) (2014). Departamento de Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia alimentar para a população brasileira*/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – 2^a ed., Brasília: Ministério da Saúde.
73. Erten Şener D, Gönenç A, Akıncı M et al. (2007). Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct*, **25(4)**, 377-382.
74. Crohns M, Saarelainen S, Erhola M et al. (2009). Impact of radiotherapy and chemotherapy on biomarkers of oxidative DNA damage in lung cancer patients. *Clin Chem*, **42(10-11)**, 1082-1090.
75. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ et al. (2008). Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst*, **100(11)**, 773-783.
76. Gong XH, Wang JW, Li J et al. (2017). Physical exercise, vegetable and fruit intake and health-related quality of life in Chinese breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Qual Life Res*, **26(6)**, 1541-1550.
77. Carayol M, Ninot G, Senesse P et al. (2019). Short-and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the “APAD1” randomized controlled trial. *BMC cancer*, **19(1)**, 1-20.
78. Bar-Sela G, Tsalic M, Fried G et al. (2007). Wheat grass juice may improve hematological toxicity related to chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study. *Nutr Cancer*, **58(1)**, 43-48.

79. Institute of Medicine of the National Academies (2008). *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: The National Academies Press.
80. Shrivastava A, Mishra SP, Pradhan S *et al.* (2021). An assessment of serum oxidative stress and antioxidant parameters in patients undergoing treatment for cervical cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, **167**, 29-35.
81. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX *et al.* (2020). Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*, **(12)**.

Observação: A versão do manuscrito original em língua inglesa encontra-se no Apêndice E.

Tabelas Suplementares

Tabela S1. Características sociodemográficas e clínicas das participantes investigadas após o tratamento adjuvante (T1) de acordo com o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil (continua).

Variáveis	BAIXA-MÉDIA ^a (n = 45)		ALTA ^a (n = 33)		p
	Média ou n	DP ou %	Média ou n	DP ou %	
Uso de suplementos nutricionais					
Sim	4	40	6	60	0,30 [†]
Não	41	60,3	27	39,7	
Tamanho do tumor (cm)	1,9	1,3	2,4	1,6	0,33 [#]
Comprometimento dos linfonodos					
Sim	16	53,3	14	46,7	0,53 ^{&}
Não	29	60,4	19	39,6	
Grau de estadiamento do câncer de mama					
0 – II	33	55,9	26	44,1	0,23 [†]
III - IV	12	63,1	7	36,9	
Tumor triplo-negativo					
Sim	5	71,4	2	28,6	0,69 [†]
Não	40	56,4	31	43,6	
Radioterapia					
Sim	32	61,5	20	38,5	0,33 ^{&}
Não	13	50	13	50	
Número de seções de radioterapia	21,3	14,7	17,8	15,2	0,38 [#]
Quimioterapia					
Sim	31	56,4	24	43,6	0,71 ^{&}
Não	14	60,9	9	39,1	
Número de seções de quimioterapia	5,4	0,7	5,1	0,7	0,84 [#]
Tipo de cirurgia					
Mastectomia parcial	22	57,9	16	42,1	0,97 ^{&}
Mastectomia total (radical)	23	57,5	17	42,5	

^aClassificação do escore WCRF/AICR: Baixa a moderada adesão (grupo BAIXA-MÉDIA) - 0 a 4 pontos; elevada adesão (grupo ALTA) – 4,1 a 7 pontos; DP, desvio-padrão, WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. [#]Teste *t* de Student, [§]Teste Mann-Whitney, [&]Qui-quadrado de Pearson, [†]Teste exato de Fisher.

Tabela S1. Características sociodemográficas e clínicas das participantes investigadas após o tratamento adjuvante (T1) de acordo com o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil (conclusão).

Variáveis	BAIXA-MÉDIA ^a (n = 45)		ALTA ^a (n = 33)		p
	Média ou n	DP ou %	Média ou n	DP ou %	
Uso de tamoxifeno					
Sim	31	62	19	38	0,30 ^{&}
Não	14	50	14	50	
Tempo de uso de tamoxifeno (meses)	4,2	4,1	3,0	4,0	0,29 [#]
Uso de inibidor de aromatase					
Sim	5	62,5	3	37,5	1,00 [!]
Não	40	57,1	30	42,9	
Tempo de uso de inibidor de aromatase (meses)	0,7	2,3	0,5	2,1	0,64 [#]
Uso de trastuzumab					
Sim	2	33,3	4	66,7	0,39 [!]
Não	43	59,7	29	40,3	
Tempo de uso de trastuzumab (meses)	0,2	0,9	0,5	0,3	0,20 [§]
Uso de outras drogas associadas ao tratamento antineoplásico					
Sim	25	65,8	13	34,2	0,15 ^{&}
Não	20	50	20	50	
Reações colaterais devido ao tratamento antineoplásico					
Sim	38	59,4	26	40,6	0,52 ^{&}
Não	7	50	7	50	
Aversões alimentares devido ao tratamento antineoplásico					
Sim	15	62,5	9	37,5	0,56 ^{&}
Não	30	55,6	24	44,4	

^aClassificação do escore WCRF/AICR: Baixa a moderada adesão (grupo BAIXA-MÉDIA) - 0 a 4 pontos; elevada adesão (grupo ALTA) - 4,1 a 7 pontos; DP, desvio-padrão, WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. [#]Teste *t* de Student, [§]Teste Mann-Whitney, [&]Qui-quadrado de Pearson, [!]Teste exato de Fisher.

Tabela S2. Biomarcadores de acordo com o escore^a de adesão às recomendações da WCRF/AICR nos dois momentos do estudo. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Momento basal (T0)	Grupos de adesão ^a				p
	BAIXA-MÉDIA		ALTA		
	Média	DP	Média	DP	
GSH (µmol/L)	71,3	25,3	76,0	33,3	0,49 ^t
FRAP (µmol/L)	601,2	198,9	631,9	150,0	0,49 ^t
FOX (µmol/L)	4,3	2,4	4,8	2,7	0,41 ^t
Proteínas carboniladas plasmáticas (µmol/L)	0,7	0,4	0,8	0,5	0,33 ^t
TBARS (µmol/L)	4,7 ^b	1,7 ^b	5,1 ^b	1,2 ^b	0,07 ^m
Após tratamento adjuvante (T1)					
GSH (µmol/L)	75,6	30,4	82,3	27,0	0,73 ^t
FRAP (µmol/L)	562,9	154,2	589,6	225,7	0,94 ^m
FOX (µmol/L)	7,1	5,2	5,9	4,4	0,30 ^t
Proteínas carboniladas plasmáticas (µmol/L)	1,0	0,1	0,9	0,3	0,65 ^m
TBARS (µmol/L)	9,4	5,9	9,9	7,4	0,72 ^t

^aClassificação do escore WCRF/AICR: Baixa a moderada adesão (grupo BAIXA-MÉDIA) - 0 a 4 pontos; elevada adesão (grupo ALTA) - 4,1 a 7 pontos. ^bDados apresentados como mediana e intervalo interquartil. DP, desvio-padrão; FRAP, potencial antioxidante redutor férrico; FOX, hidroperóxidos lipídicos; GSH, glutatona reduzida; TBARS, Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. ^tTeste *t* de Student; ^mTeste Mann-Whitney.

Tabela S3. Associações do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR com biomarcadores de estresse oxidativo em ambos os momentos da pesquisa. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil (continua).

Biomarcadores ^a	Escore WCRF/AICR no momento basal			
	Momento basal (T0)	β ajustado	IC 95%	p ¹
GSH (µmol/L)		-0,002	-0,01, 0,01	0,43
FRAP (µmol/L)		0,001	-0,01, 0,01	0,24
FOX (µmol/L)		-0,001	-0,07, 0,07	0,99
Proteínas carboniladas plasmáticas (µmol/L)		0,296	-0,01, 0,71	0,16
TBARS (µmol/L)		-0,001	-0,04, 0,04	0,96

^aConsiderados valores do escore WCRF/AICR e biomarcadores no momento basal; FRAP, potencial antioxidante redutor férrico; FOX, hidroperóxidos lipídicos; GSH, glutatona reduzida; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; T0, antes do tratamento adjuvante (momento basal); T1, após o tratamento adjuvante; TBARS, Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. ¹Valor p do modelo de regressão linear múltipla ajustado para idade e escolaridade.

Tabela S3. Associações do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR com biomarcadores de estresse oxidativo em ambos os momentos da pesquisa. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil (conclusão).

Biomarcadores ^a	Escore WCRF/AICR no momento basal		
	Após tratamento adjuvante (T1)		
GSH (µmol/L)	0,001	-0,01, 0,01	0,97
FRAP (µmol/L)	0,001	-0,01, 0,01	0,23
FOX (µmol/L)	-0,017	-0,06, 0,02	0,41
Proteínas carboniladas plasmáticas (µmol/L)	0,057	-0,91, 1,02	0,90
TBARS (µmol/L)	0,01	-0,02, 0,04	0,52

^aConsiderados valores do escore WCRF/AICR e biomarcadores no momento basal; FRAP, potencial antioxidante redutor férrico; FOX, hidroperóxidos lipídicos; GSH, glutatona reduzida; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; T0, antes do tratamento adjuvante (momento basal); T1, após o tratamento adjuvante; TBARS, Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. ¹Valor p do modelo de regressão linear múltipla ajustado para idade e escolaridade.

Tabela S4. Associação do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR após o tratamento adjuvante com alterações nos biomarcadores de estresse oxidativo. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

Mudança nos biomarcadores ^a	Escore WCRF/AICR após o tratamento adjuvante				
	β bruto	IC 95%	β ajustado	IC 95%	p ¹
GSH (µmol/L)	0,001	-0,01, 0,01	0,001	-0,01, 0,01	0,61
FRAP (µmol/L)	-0,001	-0,01, 0,01	-0,001	-0,01, 0,01	0,89
FOX (µmol/L)	0,001	-0,03, 0,03	0,012	-0,03, 0,04	0,95
Proteínas carboniladas plasmáticas (µmol/L)	0,142	-0,37, 0,66	0,121	-0,41, 0,65	0,65
TBARS (µmol/L)	0,014	-0,01, 0,03	0,013	-0,01, 0,03	0,32

^aConsiderado valor da subtração do biomarcador (T1 – T0); FRAP, potencial antioxidante redutor férrico; FOX, hidroperóxidos lipídicos; GSH, glutatona reduzida; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; TBARS, Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*. ¹Valor de p do modelo de regressão linear múltipla ajustado para idade e escolaridade.

4.2 INFLUÊNCIA DO ESCORE DE ADESÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DA *WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH* SOBRE MORTALIDADE, SOBREVIDA E RECIDIVA

Este tópico descreve os objetivos, principais resultados, a discussão e as conclusões da associação entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e mortalidade, sobrevida e recidiva.

4.2.1 Objetivos

- Descrever a mortalidade, a sobrevida em 10 anos e a recidiva das mulheres do estudo;
- Identificar o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) das pacientes da amostra;
- Verificar a influência do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) previamente ao tratamento adjuvante sobre a mortalidade, sobrevida em 10 anos e recidiva.

4.2.2 Resultados

A amostra incluiu 101 mulheres com média de idade de 51 anos (DP = 11,3). O escore WCRF/AICR médio da amostra estudada foi de 3,6 pontos (DP = 0,9). Quanto aos meios de coleta de dados, para 67,3% das pacientes (n = 68) obtiveram-se as informações mediante acesso aos prontuários físicos e eletrônicos do CEPON, exclusivamente; os dados de 19 mulheres (18,8%) foram obtidos por prontuários físicos e eletrônicos e por ligação telefônica a estas pacientes e/ou familiares como forma de complemento da coleta de dados, visto que algumas informações não estavam presentes em prontuário; os dados de 2 mulheres (1,9%) foram obtidos por ligações telefônicas aos Centros de Saúde aos quais elas eram vinculadas; e 12 pacientes (12%) tiveram os dados da fase 2 obtidos por meio de ligação telefônica a estas mulheres e/ou familiares da mesma.

A Tabela 7 mostra as características sociodemográficas e clínicas das participantes da pesquisa de acordo com tercís de escore da WCRF/AICR. Verificou-se que as características não foram significativamente diferentes quando comparadas entre os tercís de escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. As comorbidades mais observadas foram hipertensão arterial

sistêmica (n = 33, 32,7%), doenças hepáticas (n = 16, 15,8%) e diabetes melito (n = 15, 14,8%). A causa mais comum de óbito foi a complicação do câncer de mama associada à metástase (n = 9, 37,5%), metástase isolada, ou seja, tumor maligno em um único local além da mama (n = 4, 16,7%) e agravamento local do câncer mamário (n = 3, 12,5%). Os locais que apresentaram maiores percentuais de metástase foram ossos (n = 12, 41,4%), pulmões (n = 7, 24,1%) e fígado (n = 7, 24,1%).

Das pacientes que apresentaram recidiva (35,6%, n = 36), 13 mulheres (36,1%) realizaram tratamento cirúrgico para remoção do tumor da recidiva. A realização de tratamento adjuvante da recidiva foi observada em 28 mulheres (77,7%), sendo os tratamentos adjuvantes mais realizados quimioterapia isolada (n = 9, 32,1%), associação de quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia (n = 5, 17,9%) e quimioterapia associada com hormonioterapia (n = 4, 14,3%). O tempo médio de realização de quimioterapia nos casos de recidiva foi de 10 meses (DP = 16), radioterapia 12 meses (DP = 17,6) e hormonioterapia 25 meses (DP = 27,2).

Tabela 7 – Características sociodemográficas e clínicas das participantes da pesquisa de acordo com tercís de escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2021 (continua).

Variável	1º Tercil (n = 34)	2º Tercil (n = 38)	3º Tercil (n = 29)	p
Idade (média), DP	51,1 (10,2)	50,7 (11,2)	51,5 (12,9)	0,967 ^a
Número de comorbidades, média (DP)	2,3 (2,1)	2,7 (1,9)	1,9 (1,8)	0,337 ^a
Grupo étnico, n (%)				
Caucasiana	28 (29,8)	38 (40,4)	28 (29,8)	-
Não branca (ou afro-descendente)	6 (8,7)	-	1 (4,3)	
Anos de estudo, média (DP)	7,6 (4,0)	6,7 (4)	6,8 (4,8)	0,666 ^a
Estado civil, n (%)				
Casada/união estável	21 (31,3)	26 (38,9)	20 (29,8)	0,786 ^c
Não casada/sem união estável	13 (38,2)	12 (35,3)	9 (26,5)	
Uso contínuo de medicamentos, n (%)				
Sim	19 (32,2)	26 (44,1)	14 (23,7)	0,237 ^c
Não	15 (35,7)	12 (28,6)	15 (35,7)	
Tabagismo, n (%)				
Sim	5 (27,8)	9 (50)	4 (22,2)	0,551 ^d
Não	29 (34,9)	29 (34,9)	25 (30,2)	
Histórico familiar de câncer de mama, n (%)				
Sim	14 (38,9)	13 (36,1)	9 (25)	0,685 ^c
Não	20 (30,7)	25 (38,6)	20 (30,7)	

^aTeste ANOVA de heterogeneidade; ^bTeste Kruskal-Wallis; ^cTeste ANOVA de tendência; ^dTeste exato de Fisher; ^eQui-quadrado de Pearson. WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: A autora (2021).

Tabela 7 – Características sociodemográficas e clínicas das participantes da pesquisa de acordo com tercís de escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2021 (conclusão).

Variável	1º Tercil (n = 34)	2º Tercil (n = 38)	3º Tercil (n = 29)	p
Histórico familiar de outro tipo de câncer, n (%)				0,555 ^c
Sim	23 (34,3)	27 (40,3)	17 (25,4)	
Não	11 (32,4)	11 (32,3)	12 (35,3)	
Renda mensal per capita (R\$), média (DP)	612,7 (341,8)	518,8 (238,6)	603,4 (427)	0,752 ^b
Grau de estadiamento do primeiro câncer, n (%)				0,313 ^d
0 – II	28 (33,3)	34 (40,5)	22 (26,2)	
III - IV	6 (35,3)	4 (23,5)	7 (41,2)	
Comprometimento dos linfonodos (primeiro diagnóstico do câncer), n (%)				0,779 ^c
Sim	11 (31,4)	13 (37,2)	11 (31,4)	
Não	23 (35,9)	25 (39,1)	18 (25)	
Mortalidade por todas as causas, n (%)				0,461 ^c
Sim	6 (25)	9 (37,5)	9 (37,5)	
Não	28 (36,4)	29 (37,6)	20 (26)	
Mortalidade específica por câncer de mama, n (%)				0,649 ^d
Sim	5 (33,4)	5 (33,3)	5 (33,3)	
Não	1 (11,2)	4 (44,4)	4 (44,4)	
Tempo de sobrevida em meses, média (DP)	143,4 (28,8)	140,2 (37,0)	135,0 (38,5)	0,345 ^c
Sobrevida em 10 anos, n (%)				0,712 ^d
Sim	28 (33,3)	33 (39,3)	23 (27,4)	
Não	6 (35,3)	5 (29,4)	6 (35,3)	
Recidiva, n (%)				0,251 ^c
Sim	10 (27,8)	12 (33,3)	14 (38,9)	
Não	24 (36,9)	26 (40,1)	15 (23)	
Tipo de recidiva				0,258 ^d
Locorregional	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)	
Metástase	3 (16,7)	9 (50)	6 (33,3)	
Locorregional + metástase	4 (40)	1 (10)	5 (50)	
Recidiva em 10 anos, n (%)				0,339 ^d
Sim	5 (20,8)	11 (45,9)	8 (33,3)	
Não	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)	

^aTeste ANOVA de heterogeneidade; ^bTeste Kruskal-Wallis; ^cTeste ANOVA de tendência; ^dTeste exato de Fisher; ^eQui-quadrado de Pearson. WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

Fonte: A autora (2021).

Ao analisar os modelos de regressão logística (Tabela 8), não foram encontradas associações significativas entre os tercís de escore WCRF/AICR e os desfechos clínicos das pacientes.

Tabela 8 – Associações^a entre o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (1º tercíl versus 2º e 3º tercís) e desfechos clínicos das participantes da pesquisa. Florianópolis, Santa Catarina, 2021.

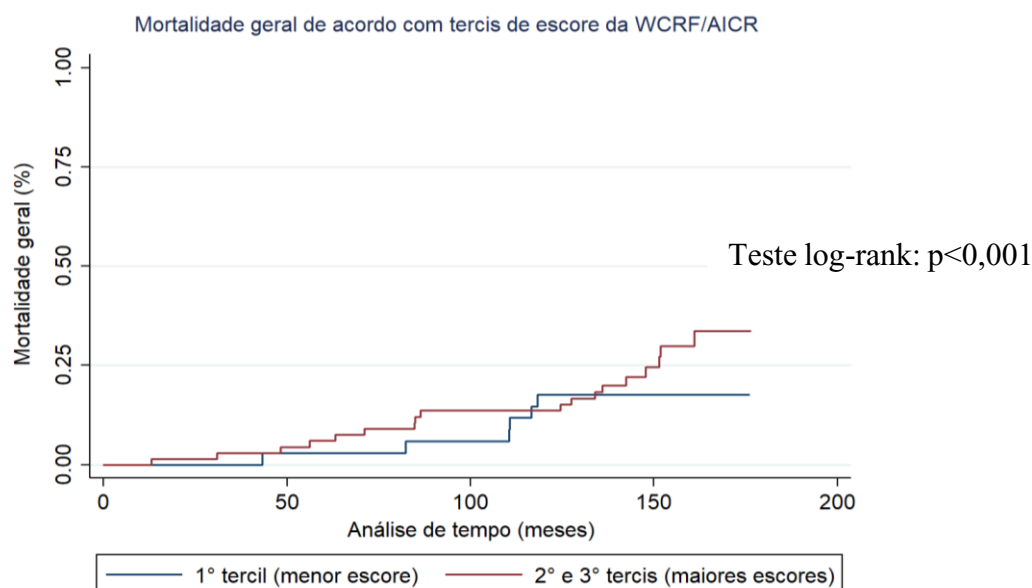
Variável	Análise bruta		Análise ajustada ^b	
	Odds Ratio (IC 95%)	p	Odds Ratio (IC 95%)	p
Mortalidade geral	0.583 (0.2-1.64)	0.307	0.514 (0.17-1.52)	0.230
Mortalidade específica por câncer de mama	0.25 (0.02-2.59)	0.246	0.283 (0.02-3.45)	0.342
Sobrevida em 10 anos	1.09 (0.36-3.25)	0.876	1.057 (0.33-3.33)	0.924
Recidiva	0.657 (0.27-1.59)	0.353	0.597 (0.23-1.52)	0.281
Recidiva em 10 anos	0.263 (0.04-1.44)	0.124	0.272 (0.04-1.80)	0.178

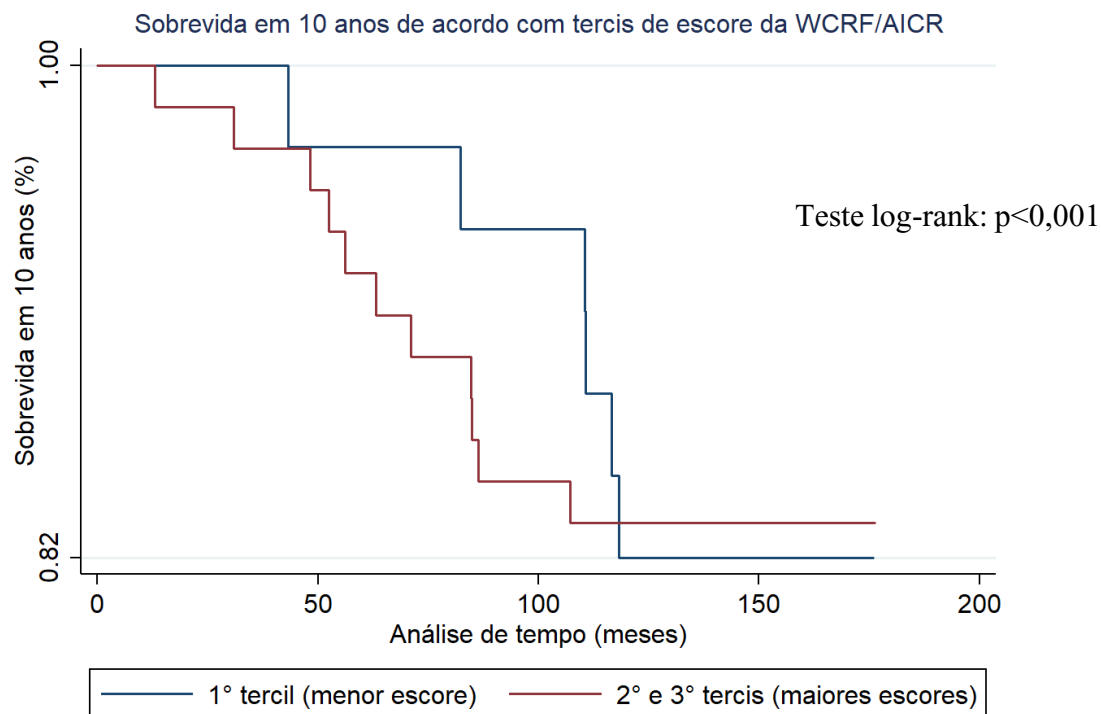
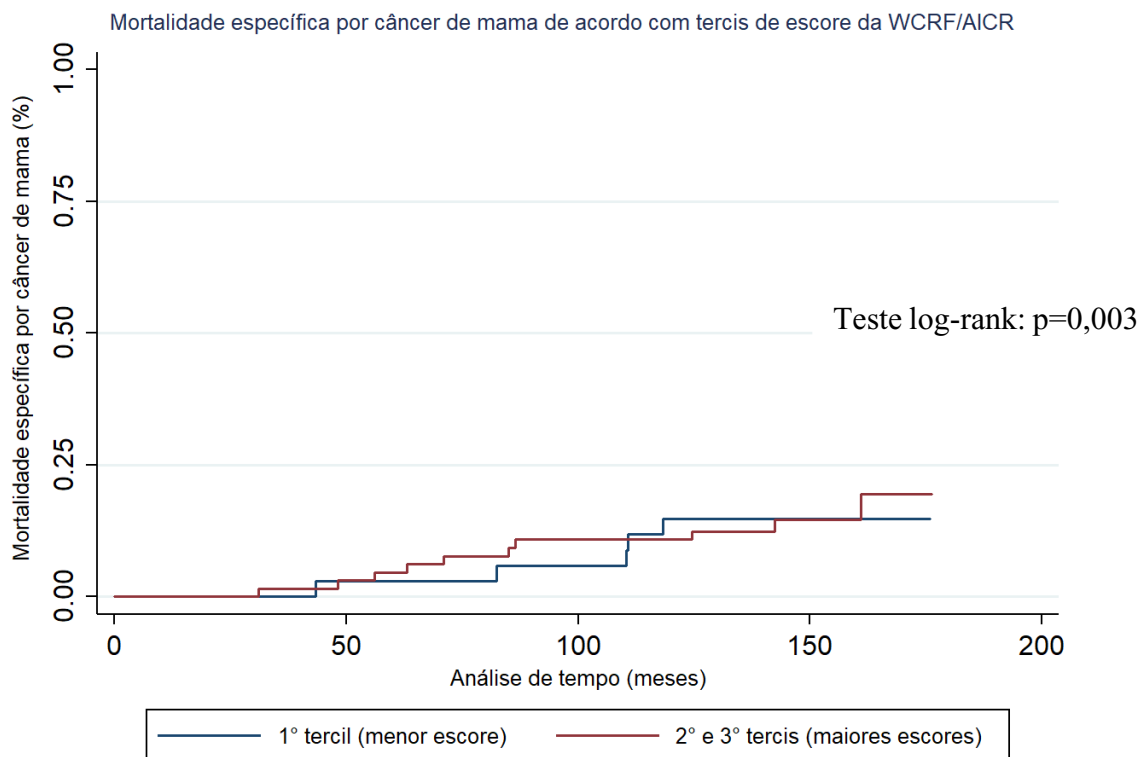
^aRegressão logística; ^bAjuste para idade, escolaridade, estadiamento do primeiro câncer e histórico familiar de câncer. WCRF/AICR, *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

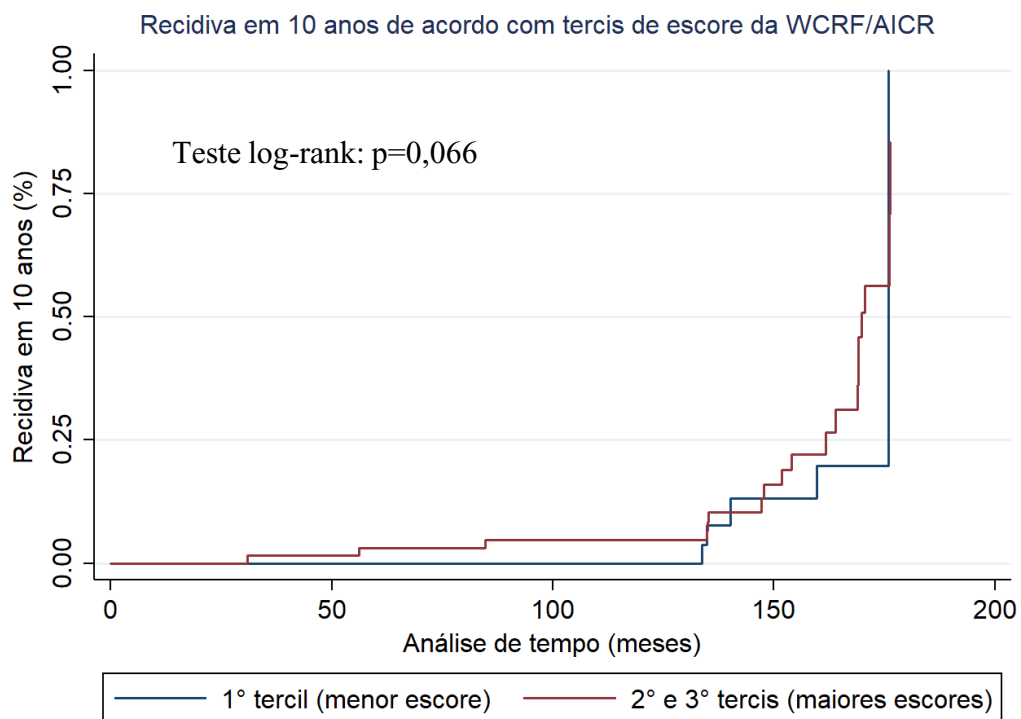
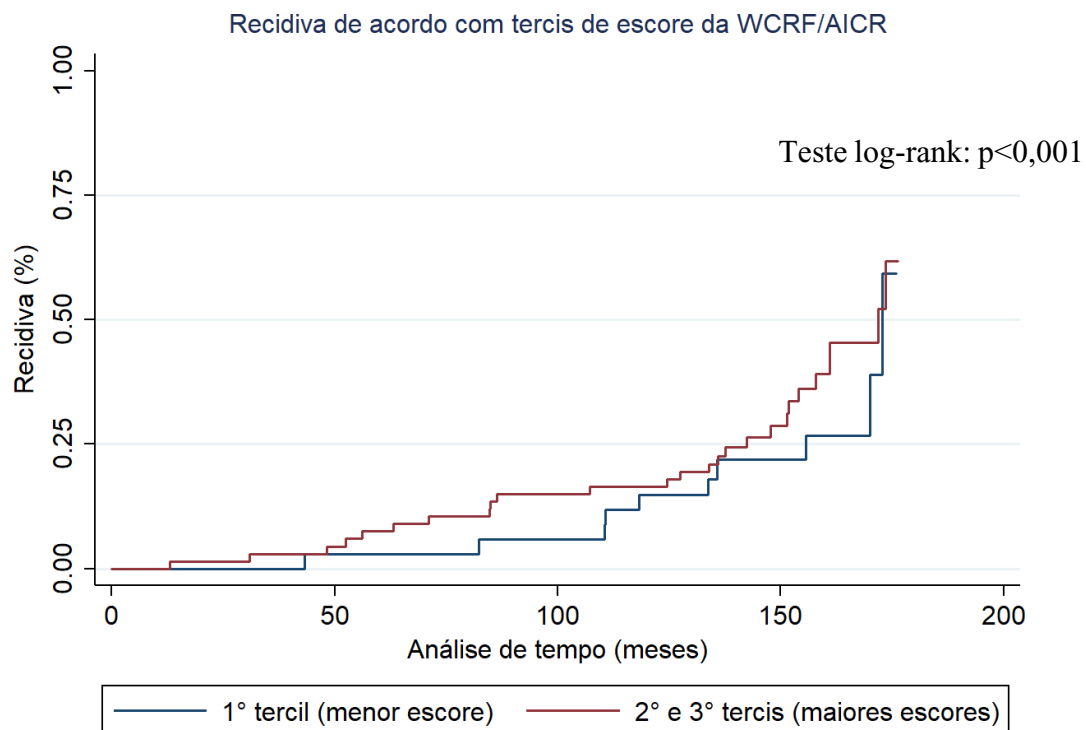
Fonte: A autora (2021).

As curvas de Kaplan Meier apresentadas abaixo (Figura 7) demonstram as análises dos desfechos clínicos das pacientes em relação ao tempo de sobrevivida (meses) de acordo com os tercís da WCRF/AICR.

Figura 7 - Associações de desfechos clínicos com tercís de escore da WCRF/AICR de mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2021.







Ao observar a distribuição das curvas e os resultados do teste log rank (Figura 7), verificou-se que as curvas diferem estatisticamente entre os grupos (1º tercil versus 2º e 3º tercis) para todos os desfechos clínicos em relação ao tempo de sobrevivência, com exceção da análise de recidiva em 10 anos.

As associações entre os tercis de escore da WCRF/AICR e os desfechos clínicos avaliadas pelos modelos de regressão de Cox brutos e ajustados (Tabela 9) mostraram que as pacientes do 1º tercil de adesão ao escore WCRF/AICR tiveram uma menor chance de estarem vivas em 10 anos após o primeiro diagnóstico de câncer de mama quando comparadas às pacientes do 2º e 3º tercis de escore ($p = 0,045$, HR = 0,166, IC 95% 0,28 - 0,96).

Tabela 9 – Desfechos clínicos de pacientes com câncer de mama de acordo com tercis de escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (1º tercil *versus* 2º e 3º tercis) de 2018. Florianópolis, Santa Catarina, 2021.

Variável	Análise não ajustada ^a		Análise ajustada ^b	
	Hazard ratio (IC 95%)	<i>p</i>	Hazard ratio (IC 95%)	<i>p</i>
Mortalidade geral	2,02 (0,71-5,74)	0,185	1,977 (0,66-5,88)	0,221
Mortalidade específica por câncer de mama	1,19 (0,37-3,81)	0,761	1,535 (0,3-7,81)	0,606
Sobrevivência em 10 anos	0,169 (0,03-0,8)	0,025	0,166 (0,28-0,96)	0,045
Recidiva	0,913 (0,43-1,91)	0,810	0,973 (0,45-2,1)	0,946
Recidiva em 10 anos	1,328 (0,48-3,63)	0,580	1,438 (0,48-4,23)	0,510

^aRegressão de Cox bruta; ^bRegressão de Cox ajustada para idade, escolaridade, estadiamento do primeiro câncer e histórico familiar de câncer.

Fonte: A autora (2021).

4.2.3 Discussão

Até o momento, este parece ser o primeiro estudo que associou o escore WCRF/AICR de 2018 com mortalidade, sobrevivência em 10 anos e recidiva em mulheres com câncer de mama. O escore WCRF/AICR médio identificado na amostra é similar aos achados de outros estudos, os quais utilizaram pontuação de 0 a 7 pontos e encontraram escores totais médios de 3,4 pontos para sobreviventes de câncer no geral (TOLLOSA et al., 2019), 3,9 pontos para afro-americanos e brancos de uma coorte prospectiva (ONYEAGHALA et al., 2019) e 3,2 pontos em outra coorte realizada na Suíça envolvendo indivíduos saudáveis e com câncer (KALUZA et al., 2020). Tais pontuações indicam baixa adesão às recomendações da WCRF/AICR de 2018, conforme classificação do escore WCRF/AICR empregada por Kaluza et al. (2020) que considerou

pontuação total de 0 a 7 pontos. Quando relacionados os tercís de adesão ao escore WCRF/AICR aos desfechos clínicos das participantes, verificou-se associação inversa entre o 1º tercil do escore e sobrevida em 10 anos ($p = 0,045$). Este resultado demonstra a relevância no seguimento das recomendações da WCRF/AICR (2018a) para melhor expectativa de vida após o diagnóstico do câncer de mama. Apesar das relações do escore WCRF/AICR com mortalidade por todas as causas e mortalidade específica por câncer de mama não serem significativas nesta pesquisa, diversos estudos já verificaram associação inversa entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2007) e mortalidade após diagnóstico do câncer (INOUE-CHOI; ROBIEN; LAZOVICH, 2013; HASTERT et al., 2014; LOHSE et al., 2016). Uma análise longitudinal mostrou que mulheres com maior pontuação do escore WCRF/AICR de 2018 (5 a 7 pontos) tiveram menor taxa de mortalidade do que aquelas com pontuação baixa ($HR = 0,46$, IC 95%: 0,38 – 0,55) (SHAMS-WHITE et al., 2020).

Muitos componentes do escore WCRF/AICR de 2018, principalmente relacionados a peso corporal, alimentação e atividade física, estão associados a melhor prognóstico de pacientes com câncer (SUN et al., 2018; SPEI et al., 2019; WANG et al., 2020). Sun et al. (2018), em análise retrospectiva com 1017 pacientes com câncer de mama, verificaram que as pacientes com sobrepeso e obesidade tiveram menor sobrevida livre da doença e sobrevida geral em 5 anos ($p < 0,001$), e maiores riscos de recidiva e óbito ($p < 0,001$) do que pacientes com peso corporal adequado. Com relação à alimentação, De Cicco et al. (2019) apontam em uma revisão de literatura que um padrão alimentar caracterizado pelo elevado consumo de frutas, vegetais e baixa ingestão de cereais refinados e carne vermelha pode melhorar a sobrevida de pacientes diagnosticadas com câncer de mama. Em uma coorte italiana, o seguimento da dieta mediterrânea, caracterizada pelo alto consumo de grãos integrais e alimentos de origem vegetal e ingestão limitada de carnes vermelhas, já se mostrou associado ao melhor prognóstico em pacientes com câncer de mama (MASO et al., 2020). A sobrevida em 15 anos foi de 63,1% para pacientes com alta adesão à dieta saudável, comparado ao grupo de baixa adesão (53,6%, $p = 0,013$). O HR para mortalidade foi de 0,72 (IC 95%: 0,57 – 0,92) para o grupo com dieta saudável (MASO et al., 2020).

Referente à prática de atividade física, outro componente do escore da WCRF/AICR (2018a), uma metanálise envolvendo indivíduos com câncer de mama mostrou que pacientes que praticaram mais exercícios físicos tiveram menor risco de mortalidade por todas as causas ($HR = 0,58$, IC 95%: 0,45 - 0,75) e mortalidade específica por neoplasia mamária ($HR = 0,60$, IC 95%:

0,36 - 0,99) quando comparadas com pacientes que praticaram pouca atividade física (SPEI et al., 2019). O consumo de açúcar e bebidas açucaradas também se mostrou associado à mortalidade em adultos, principalmente devido ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e câncer (ambos com $p < 0,001$) (MALIK et al., 2019). Quanto ao consumo de álcool, último componente do escore WCRF/AICR (2018a) avaliado nesta pesquisa, os resultados sobre a associação do consumo desta substância com mortalidade ainda são controversos (ZEINOMAR et al., 2017; SHIRAKAWA et al., 2017; ÖSTERGREN et al., 2019). Porém, já está bem elucidado que nenhuma dose de álcool é segura, uma vez que o consumo de etanol está associado a diversos problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, cirrose hepática e desenvolvimento de câncer (BURTON; SHERON, 2018; ROERECKE et al., 2019).

Com relação à recidiva, os achados do atual estudo são similares aos resultados de outras pesquisas, que mostraram serem inconclusivas as associações entre o seguimento das recomendações da WCRF/AICR e recidiva do câncer (JOCHEMS et al., 2018; VAN ZUTPHEN et al., 2021). Por outro lado, o estudo de Kaledkiewicz e Szostak-Wegierek (2018) demonstrou que as pacientes com câncer de mama que apresentaram recidiva tinham valores de IMC mais elevados e maiores percentuais de gordura abdominal do que as pacientes que não apresentaram recidiva. Sabe-se que o excesso de peso corporal está intimamente relacionado à recidiva do câncer e compromete a qualidade de vida ao expor o indivíduo a diferentes comorbidades (SHENG et al., 2018). Vale destacar que a manutenção de um peso corporal saudável é uma das recomendações que a WCRF/AICR preconiza (WCRF/AICR, 2018a). Além disso, já está bem elucidado que o estilo de vida inadequado, marcado pelo padrão alimentar ocidental e sedentarismo, promove elevadas concentrações séricas de insulina e citocinas pró-inflamatórias (NEUSTADT, 2011; BERRINO et al., 2014). A inflamação sistêmica marcada pela alta concentração de citocinas pró-inflamatórias pode alterar a morfologia e fisiologia de células tumorais e ativar fibroblastos, células endoteliais e macrófagos, fatores que facilitam o desenvolvimento de tumores e metástases (CHIANG; MASSAGUÉ, 2008; BERRINO et al., 2014).

Sabe-se que o seguimento de estilo de vida saudável está relacionado à redução do risco de diversos tipos de cânceres, como câncer de mama, bexiga, cólon, esôfago e fígado (ZHANG et al., 2020b), o que se leva a entender de que o risco de recidiva também diminui. Apesar de serem necessários mais estudos, principalmente intervencionais, para levantar novas evidências científicas sobre a relação entre a adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) e recidiva, o

próprio relatório da WCRF/AICR (2018a) afirma que, após o diagnóstico do câncer, os sobreviventes da doença ficam expostos a novos cânceres e DCNTs, o que justifica a relevância em seguir as recomendações de prevenção ao câncer mesmo após ter a doença (WCRF/AICR, 2018a).

Como principal ponto forte deste estudo, destaca-se a avaliação dos desfechos clínicos das mulheres após 10 anos do diagnóstico do câncer de mama, o que possibilitou analisar a influência do seguimento das recomendações da WCRF/AICR (2018a) a longo prazo. Ressalta-se também a relevância do estudo por este incluir entre os desfechos primários recidiva e sobrevida, variáveis que, até onde se tem conhecimento, ainda não foram estudadas em pesquisas envolvendo as recomendações da WCRF/AICR (2018a) em mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama. Como limitação, menciona-se a dificuldade de acesso às informações de muitas pacientes que tiveram que ser excluídas da amostra, não possibilitando alcançar, até o momento, o tamanho amostral calculado para este estudo. Para solucionar tal dificuldade, diferentes meios foram acessados para a obtenção dos dados clínicos das pacientes, tais como prontuários eletrônicos e físicos e ligações telefônicas.

4.2.4 Conclusões

A relação encontrada entre a menor adesão às recomendações da WCRF/AICR de 2018 e a menor chance de sobrevida após o diagnóstico do câncer de mama reforça a importância do seguimento das recomendações de prevenção ao câncer e à recidiva preconizadas pela WCRF/AICR para sobreviventes da doença. Os diferentes componentes do escore, os quais abrangem os âmbitos de consumo alimentar, peso corporal saudável e prática de atividade física, já estão bem elucidados na literatura quanto aos seus benefícios para o melhor prognóstico de pacientes com câncer. Neste sentido, faz-se necessária a maior divulgação das recomendações da WCRF/AICR a indivíduos com histórico de câncer e sociedade em geral, visando orientar a população quanto aos hábitos de vida saudáveis e de ação preventiva contra o câncer e/ou recidiva da doença. A elaboração de palestras e materiais informativos sobre o tema são pertinentes para um maior conhecimento da população acerca das recomendações da WCRF/AICR, o que justifica os produtos técnicos originados desta dissertação que serão abordados no tópico seguinte.

4.3 PRODUTOS TÉCNICOS SOBRE AS RECOMENDAÇÕES DA WCRF/AICR

Este tópico descreve os objetivos, principais resultados, a discussão e as conclusões referente à elaboração e divulgação de produtos técnicos sobre as recomendações da WCRF/AICR.

4.3.1 Objetivo

Elaborar e divulgar produtos técnicos sobre as recomendações atualizadas da WCRF/AICR (2018a) para mulheres sobreviventes do câncer de mama e público em geral.

4.3.2 Resultados

A palestra 1 denominada “Mais qualidade de vida, menos risco de câncer” ocorreu no dia 30 de julho de 2020 e contou com 316 visualizações no canal do *Youtube* (<https://youtu.be/3l3u5n8culc>). O evento teve um enfoque nas recomendações da WCRF/AICR (2018a) relacionadas ao peso corporal saudável, alimentação rica em alimentos de origem vegetal e fibras e prática de atividade física. Abordou-se o conceito de câncer, breves dados epidemiológicos sobre a doença e principais fatores de risco. Como forma prática de incentivar a atividade física, o educador físico F.R. orientou algumas formas de alongamento e posições de ioga para os ouvintes realizarem em casa.

A palestra 2, “Tudo posso, mas nem tudo me convém: aspectos alimentares e psicológicos prejudiciais à saúde”, foi realizada em 20 de agosto de 2020 e teve 318 visualizações no *Youtube* (<https://youtu.be/PFslHDsXdhs>). Enfatizou aspectos biopsicossociais e alimentares que podem estar relacionados ao desenvolvimento do câncer, e explorou as recomendações da WCRF/AICR (2018a) relacionadas ao consumo limitado de alimentos ultraprocessados ricos em gordura e açúcares, limite do consumo de carne vermelha e processada e limite do consumo de bebidas açucaradas. Contou ainda com alguns tópicos especiais sobre manejo do sono, ansiedade, estresse e microbiota intestinal, uma vez que são fatores que também relacionam-se ao câncer (HE et al., 2015; ROWLAND et al., 2018; MANCINI et al., 2020). Teve a participação especial da psicóloga convidada J.C., que realiza doutorado em Psicologia na UFSC.

A terceira palestra intitulada “Viva melhor: dicas para uma vida saudável e prevenção ao câncer” deu-se no dia 17 de setembro de 2020, contando com 125 visualizações no *Youtube* (<https://youtu.be/eFSVeer-w7c>). Foram apresentadas as principais informações das palestras anteriores como forma de resumo dos conteúdos dos eventos, e abordou-se também: alimentos aliados à prevenção ao câncer, principalmente aqueles ricos em antioxidantes, os quais podem auxiliar a minimizar o estresse oxidativo no organismo (WAITZBERG et al., 2006; GOLLUCKE et al., 2013; QADIR; CHEEMA, 2017); orientações quanto à biodisponibilidade de nutrientes, com o intuito de potencializar a absorção dos nutrientes provenientes da alimentação (COZZOLINO, 2005); recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre o limite no consumo de bebidas alcoólicas, suplementos alimentares e incentivo à amamentação. Foram repassadas ainda orientações extras quanto aos cuidados com a exposição solar inadequada, consumo de bebidas muito quentes e de cereais ou grãos mofados, uma vez que são fatores que também podem aumentar o risco de câncer (WCRF/AICR, 2007; BRASIL, 2018c; BRASIL, 2020e). Foram apresentadas dicas sobre higienização adequada dos alimentos (BRASIL, 2004), incentivo ao seguimento das recomendações da WCRF/AICR (2018a) após o diagnóstico do câncer e orientações da enfermagem sobre rotinas de exames para detecção precoce do câncer de mama. A enfermeira convidada para apresentar este último tema mencionado foi a Prof^a Dr^a L.M.R., que também trouxe relatos de mulheres sobreviventes do câncer de mama.

Os materiais informativos elaborados consistiram em: três *e-books* com resumos das palestras 1, 2 e 3; três materiais de incentivo às recomendações da WCRF/AICR, enviados às participantes dos eventos após cada palestra; dois *e-books* de receitas saudáveis para auxiliar no seguimento das recomendações da WCRF/AICR (2018a) relacionadas à alimentação; um *e-book* de substituições alimentares, destinado a indivíduos com aversões ou intolerâncias alimentares decorrentes do tratamento oncológico; cartaz de metas para a semana, baseadas nas recomendações da WCRF/AICR (2018a); planejador de lanches saudáveis; cartaz de orientações para a aferição da circunferência da cintura; *quiz* para testar os conhecimentos obtidos nas palestras *online*. Todos estes materiais informativos citados, bem como os cartazes de divulgação das palestras *online*, foram enviados aos participantes do grupo do *whatsapp* do projeto de extensão e após o ciclo de palestras foram disponibilizados no *website* do LACA, onde permanecem disponíveis para visualização e *download*: <https://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/projeto-de-extensao-probolsas-2020/>. O grupo do *whatsapp* contou com 154 participantes.

Considerando os números de visualizações de cada palestra no canal do *Youtube* e número de participantes no grupo do *whatsapp* do projeto de extensão, bem como contatos de participantes realizados através de *e-mail* como forma de agradecimento e *feedback* sobre os eventos, estima-se que em torno de 500 pessoas foram alcançadas com as ações relacionadas à prevenção do câncer e da recidiva promovidas por este projeto de extensão. Os *links* das palestras interdisciplinares e materiais informativos foram enviados às participantes desta pesquisa.

A cartilha original desta dissertação, direcionada ao público específico da pesquisa e intitulada “Cuidar da saúde: um ato de amor próprio!”, foi enviada para 26 mulheres da pesquisa em junho/2021. Conta com a explicação sobre a importância dos cuidados com a saúde após o diagnóstico do câncer, mesmo após já ter concluído o tratamento oncológico; recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre peso corporal saudável; prática de exercícios físicos; alimentação rica em grãos integrais, frutas, vegetais e leguminosas; limite do consumo de alimentos do tipo *fast food* e ultraprocessados; limite do consumo de carne vermelha e processada; limite do consumo de açúcar e bebidas açucaradas; limite do consumo de álcool; e incentivo à amamentação, quando possível. A cartilha traz algumas informações adicionais sobre sazonalidade dos alimentos, exposição solar, boas práticas na manipulação dos alimentos e receitas saudáveis que favorecem o consumo de frutas, vegetais e água. O material também encontra-se disponível no *website* do LACA: <https://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/cartilha-informativa-recomendacoes-de-prevencao-ao-cancer-e-a-recidiva/>.

Como forma de divulgação dos resultados desta dissertação, foi ainda elaborada uma nota de imprensa (APÊNDICE F) divulgada na página de Notícias da UFSC.

4.3.3 Discussão

Os produtos técnicos derivados desta dissertação tiveram como objetivo divulgar as recomendações atualizadas da WCRF/AICR (2018a) de prevenção do câncer e da recidiva. Foram elaboradas e executadas três palestras interdisciplinares e 14 materiais informativos sobre o tema destinados ao público em geral e participantes da pesquisa desta dissertação.

Faz-se necessária a orientação da população quanto aos hábitos de vida saudáveis, tais como alimentação adequada e prática de atividade física, visto que atualmente existe uma maior possibilidade de detecção precoce e tratamento eficaz do câncer, o que gera uma maior expectativa

de vida da população diagnosticada com a doença (VIRGO et al., 2013; DE SANTIS et al., 2014). Apesar disso, a literatura aponta que indivíduos sobreviventes do câncer, sobretudo do câncer de mama, apresentam diversos efeitos adversos do tratamento oncológico, sendo os mais comumente citados fadiga, insônia, comprometimento cognitivo e parestesia (PALESH et al., 2018; HAMOOD et al., 2018a). Constipação, diarreia e dispneia também são outros sintomas de sobreviventes do câncer relatados por alguns autores (ARNDT et al., 2017; OU et al., 2019). Uma revisão sistemática sobre intervenções multidisciplinares para pacientes diagnosticadas com câncer de mama demonstrou que orientações quanto ao estilo de vida, como aconselhamento nutricional e de atividade física, são eficazes para melhorar o desempenho físico e as habilidades psicossociais destas pacientes (D'EGIDIO et al., 2017). Ademais, o seguimento das recomendações da WCRF/AICR (2007) já mostrou-se associado a melhor qualidade de vida ($p = 0,011$), capacidade funcional ($p = 0,024$), menos fadiga ($p = 0,016$), náuseas, êmese ($p < 0,001$) e dispneia ($p = 0,030$), além de outros sintomas, em pacientes com câncer de mama (LEI et al., 2018b). Neste contexto, abordagens voltadas ao estilo de vida devem ser promovidas no sentido de promover o bem-estar e saúde de sobreviventes do câncer (BRADFORD; CHAN, 2017).

O risco aumentado de desenvolver recidiva e/ou metástase é outro fator que corrobora com a necessidade de orientações sobre cuidados em saúde para esta população (PAN et al., 2017; MARIOTTO et al., 2017; WCRF/AICR, 2018d). Um estudo realizado em Goiânia (Goiás, Brasil) com mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama mostrou taxas de 6,5% e 25,2% para recidiva locorregional e metástase em 5 anos, respectivamente, após o primeiro diagnóstico da doença (PERES et al., 2015). Intervenções isoladas ou combinadas de dieta e exercício físico apresentam um impacto positivo em desfechos clínicos de pacientes com câncer de mama, o que inclui maior sobrevivência e menor risco de recidiva da doença (DIELI-CONWRIGHT; LEE; KIWATA et al., 2016).

Um último motivo para o fortalecimento do aconselhamento em saúde para indivíduos com histórico de câncer é o risco de desenvolvimento de outras DCNTs após a neoplasia (PURKAYASTHA et al., 2017; MATTHEWS et al., 2018). Hamood et al. (2018b) verificaram que 14,4% de pacientes sobreviventes do câncer de mama desenvolveram diabetes melito em até 5,9 anos após o câncer. A incidência bruta cumulativa de diabetes melito responsável por morte foi de 20,9% (IC 95%, 18,3% - 23,7%). Já Ramin et al. (2021), em um estudo de coorte prospectivo, identificaram que sobreviventes do câncer de mama tiveram maior taxa de mortalidade devido a

doenças cardiovasculares quando comparadas com indivíduos sem câncer (HR=1,65, IC 95% 1,00-2,73), sendo o maior risco em pacientes idosas (HR = 2,24, IC 95% 1,29 - 3,88). A obesidade também é citada como uma comorbidade comum em mulheres com câncer de mama, e que compromete o tratamento oncológico e o prognóstico das pacientes (LEE et al., 2019). Considerando que a adesão às recomendações da WCRF/AICR (2007; 2018a) favorece a perda de peso corporal e a manutenção do peso saudável (BANDUREK et al., 2020), e melhora parâmetros bioquímicos inflamatórios e metabólicos (TABUNG et al., 2017), reduzindo assim o risco de DCNTs, torna-se relevante a orientação de pessoas com histórico de câncer quanto aos hábitos de vida saudáveis preconizados pela WCRF/AICR (BLANCHARD; COURNEYA; STEIN et al., 2008; WCRF/AICR, 2007; 2018a).

4.3.4 Conclusões

Entende-se que a divulgação dos produtos técnicos pode auxiliar sobreviventes do câncer e o público em geral a compreender com maior clareza as recomendações atualizadas da WCRF/AICR. Os momentos das palestras interdisciplinares foram importantes para o esclarecimento de dúvidas dos ouvintes a respeito das orientações de prevenção ao câncer e à recidiva. Destaca-se como ponto positivo a realização das palestras e a divulgação de todos os produtos técnicos em formato digital (*online*), o que ampliou o acesso da população aos eventos e materiais. A permanência dos *links* de acesso a todos os produtos técnicos faz-se importante para que mais pessoas sejam alcançadas e acessem os materiais sobre as recomendações da WCRF/AICR. Além disso, entende-se que seja importante a extensão destas ações de promoção de saúde para serviços de atenção primária, tais como a realização de palestras e distribuição de materiais informativos em Unidades Básicas de Saúde, por exemplo, para que indivíduos que diferentes níveis socioeconômicos sejam alcançados, não limitando-se apenas ao meio *online* de acesso aos produtos técnicos. Ressalta-se com esta iniciativa a necessidade de fortalecimento e continuidade de atividades que visem a orientação de hábitos de vida saudáveis e prevenção do câncer.

CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente dissertação de mestrado objetivou identificar as associações do escore WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida em 10 anos e recidiva em mulheres com câncer de mama. Também, derivados deste trabalho foram originados produtos técnicos sobre prevenção ao câncer e à recidiva da doença com base nas recomendações da WCRF/AICR (2018a) para as participantes da pesquisa e público em geral. Os resultados do manuscrito original demonstraram que o seguimento adequado das recomendações da WCRF/AICR, mensurado através de escore específico, pode possivelmente ser benéfico às pacientes diagnosticadas com câncer de mama, no sentido de que pode conferir maior estabilidade do *status* antioxidante e minimizar o estresse oxidativo exacerbado, o qual é originado da própria fisiopatologia do câncer e como consequência do tratamento adjuvante. Supõe-se que este maior controle do estresse oxidativo mediado pela adequada adesão às recomendações WCRF/AICR (2018a), sobretudo antes de iniciar o tratamento adjuvante, pode propiciar melhor qualidade de vida às pacientes, principalmente através da redução da toxicidade da quimio e radioterapia. Sugere-se a realização de novas pesquisas para o levantamento de mais evidências sobre a temática. Algumas limitações do estudo referentes ao QFA foram citadas, porém este instrumento é largamente utilizado em estudos com câncer, considerando a especificidade na avaliação do consumo habitual. É pertinente a seleção de amostras mais homogêneas e representativas quanto ao *status* da menopausa, tempo e tipo de tratamento adjuvante, ainda que estas sejam limitações bastante identificadas na literatura, principalmente em estudos que envolvem câncer de mama e consumo alimentar. Apesar de tais limitações, o manuscrito possui diversos pontos fortes, com destaque para a avaliação de diferentes biomarcadores de estresse oxidativo e a avaliação das pacientes antes e depois do tratamento adjuvante.

Os achados sobre a relação do escore WCRF/AICR (2018a) com mortalidade, sobrevida e recidiva sugerem que a adequada adesão às recomendações pode ter um impacto positivo na expectativa de vida de pacientes com câncer de mama, visto que foi identificada associação inversa entre a baixa pontuação do escore WCRF/AICR (2018a) e sobrevida em 10 anos após o diagnóstico do câncer. Um aspecto que merece destaque referente à associação do escore WCRF/AICR (2018a) com estes desfechos clínicos foi a busca ativa dos dados adicionais da fase 2 que permitiu complementar o banco de dados original preenchido de 2006 a 2011 com

informações atualizadas sobre as pacientes. A perspectiva é de que novos dados ainda sejam coletados após a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética do Hospital Maternidade Carmela Dutra, o que proporcionará a busca por informações de outras pacientes do banco de dados original. A falta desta aprovação, provavelmente devido à pandemia da COVID-19, foi um dos motivos para o aguardo da redação de um segundo manuscrito original, ao considerar de que este pode contar com uma amostra maior de pacientes após a coleta de dados adicionais na Hospital Maternidade Carmela Dutra. De todo modo, as informações adicionais já obtidas e tabuladas serão úteis para o desenvolvimento de novas pesquisas científicas sobre o tema pelo GENEIO. Destaca-se a originalidade do estudo, visto que avaliou a associação da adesão às recomendações da WCRF/AICR de 2018 com a sobrevida e recidiva em mulheres com histórico de câncer de mama, desfechos clínicos que, até onde se sabe, ainda não foram investigados nesta população. A principal limitação referente a esta etapa da pesquisa foi a dificuldade de acesso às informações das pacientes, principalmente pelo fato de os prontuários clínicos muitas vezes estarem inativos e com informações desatualizadas. Para solucionar este problema, foram seguidos meios alternativos de obtenção dos dados, tais como realização das ligações telefônicas para as pacientes, familiares, e Centros de Saúde aos quais elas são ou eram vinculadas. A coleta de dados por estes meios permitiu o acesso a diversas informações e a confirmação de alguns dados do prontuário clínico. Novos estudos são necessários para investigar a relação do escore WCRF/AICR (2018a) com mortalidade e recidiva, principalmente, considerando que os resultados destas associações não foram significativos nesta pesquisa e ainda mostram-se controversos na literatura. Com as novas pesquisas, espera-se observar que a adequada adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) seja benéfica para a sobrevivência e qualidade de vida das pacientes.

Quanto à elaboração e divulgação dos produtos técnicos sobre prevenção ao câncer e à recidiva, acredita-se que tais materiais podem auxiliar a sociedade a compreender melhor a temática e os cuidados necessários com a saúde, e assim melhorar os hábitos de vida principalmente relacionados à alimentação e atividade física. O seguimento do que foi preconizado nas palestras interdisciplinares, materiais informativos e cartilha original desta dissertação pode ter um impacto positivo sobre a qualidade de vida, menor risco de recidiva e maior sobrevivência após o diagnóstico do câncer.

REFERÊNCIAS

ABDULLA, K. A. Et al. Circulating γ -Tocopherol Concentrations Are Inversely Associated with Antioxidant Exposures and Directly Associated with Systemic Oxidative Stress and Inflammation in Adults. **The Journal of nutrition**, v. 148, n. 9, p. 1453-1461, 2018.

ALAEJOS, M. S.; AFONSO, A. M. Factors that affect the content of heterocyclic aromatic amines in foods. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 10, n. 2, p. 52-108, 2011.

ALOMIRAH, H. et al. Concentrations and dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from grilled and smoked foods. **Food control**, v. 22, n. 12, p. 2028-2035, 2011.

AMBROSI, C. **Alterações antropométricas e no consumo alimentar de frutas, legumes, verduras, leguminosas, energia, fibras e nutrientes em mulheres após o tratamento do câncer de mama**. 2010. 144 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/94405>. Acesso em: 05 ago. 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What is Cancer Recurrence?** 2016. Disponível em: <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/understanding-recurrence/what-is-cancer-recurrence.html#:~:text=If%20cancer%20is%20found%20after,somewhere%20else%20in%20the%20body>. Acesso em: 24 ago. 2020.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What is Breast Cancer?** 2019. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html> Acesso em: 28 jul. 2020.

AMIN, G.; SIEGEL, M.; NAIMI, T. National Cancer Societies and their public statements on alcohol consumption and cancer risk. **Addiction**, v. 113, n. 10, p. 1802-1808, 2018.

ANTONIOU, A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. **The American Journal of Human Genetics**, v. 72, n. 5, p. 1117-1130, 2003.

ARAGHI, S. O. et al. Folic acid and Vitamin B12 supplementation and the risk of cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 28, n. 2, p. 275-282, 2019.

ARNDT, V. et al. Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany. **Acta oncologica**, v. 56, n. 2, p. 190-197, 2017.

ASIAN-PACIFIC RESOURCE AND RESEARCH CENTRE FOR WOMEN (ARROW) / FIJI WOMEN'S RIGHTS MOVEMENT (FWRM). **Breaking the Barriers: Understanding Cancer Services, Screening & Treatment Available for Women in Fiji.** FWRM, 2018.

ASHTON-PROLLA, P. et al. Development and validation of a simple questionnaire for the identification of hereditary breast cancer in primary care. **BMC cancer**, v. 9, n. 1, p. 283, 2009.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES BOVINAS – ABIEC. **Beef Report 2019.** São Paulo, 2019.

ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de Química: questionando a vida moderna.** Bookman, 5^a ed., Porto Alegre, 2012.

ATUKEREN, P. et al. Variations in systemic biomarkers of oxidative/nitrosative stress and DNA damage before and during the consequent two cycles of chemotherapy in breast cancer patients. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 48, n. 10, p. 1487-1495, 2010.

AYALA, A. L. M. et al. Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 1537-1550, 2019.

BAGNARDI, V. Et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. **British journal of cancer**, v. 112, n. 3, p. 580-593, 2015.

BANDUREK, I. et al. Diet and physical activity as determinants of weight gain, overweight and obesity: The WCRF/AICR evidence and policy implications. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 79, n. OCE2, 2020.

BANIKAZEMI, Z. et al. Diet and cancer prevention: Dietary compounds, dietary MicroRNAs, and dietary exosomes. **Journal of cellular biochemistry**, v. 119, n. 1, p. 185-196, 2018.

BAPTISTA, A. L. et al. Doenças em bovinos confinados-desafios sanitários em um confinamento de grande porte. **Revista Acadêmica Ciência Animal**, v. 15, n. Supl 2, p. 3-7, 2017.

BARRIOS-RODRÍGUEZ, R. Et al. Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Recommendations and Breast Cancer in the SUN Project. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2076, 2020.

BAVARESCO, T. P. F.; SANTOS, R. **Adesão às recomendações do WCRF/AICR por mulheres submetidas a tratamento antineoplásico para o câncer de mama.** 2014. Trabalho de Conclusão de Curso – Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

BAVARESCO, T. P. F. Et al. Adesão às recomendações do World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research de mulheres durante tratamento para o câncer de mama. **Revista Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria**, v. 36, n. 2, p. 150-157, 2016.

BEERMANN, J. Et al. Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches. **Physiological reviews**, v. 96, n. 4, p. 1297-1325, 2016.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (PARF) as a Measure of Antioxidant Power: The PARF Assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, p. 70-76, 1996.

BERRINO, F. Life style prevention of cancer recurrence: the yin and the yang. **Advances in Nutrition and Cancer**, p. 341-351, 2014.

BEUTLER, E.; DURON, O.; KELLY, B. M. Improved method for the determination of blood glutathione. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 61, p. 882-890, 1963.

BLANCHARD, C. M.; COURNEYA, K. S.; STEIN, K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 13, p. 2198-2204, 2008.

BOMBONATI, A.; SGROI, D. C. The molecular pathology of breast cancer progression. **The Journal of pathology**, v. 223, n. 2, p. 308-318, 2011.

BOLLAND, M.J. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 341, p. c3691, 2010.

BOYLE, P. et al. **World cancer report 2008**. IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2008.

BRADFORD, N. K.; CHAN, R. J. Health promotion and psychological interventions for adolescent and young adult cancer survivors: A systematic literature review. **Cancer treatment reviews**, v. 55, p. 57-70, 2017.

BRAND, M. D. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. **Experimental gerontology**, v. 45, n. 7-8, p. 466-472, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Diário Oficial da União, 16 out. 1996.

BRASIL. **Cartilha sobre Boas Práticas para Serviços de Alimentação**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), 3ª ed., 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Ações de enfermagem para o controle do câncer**. 3ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2008.

BRASIL. Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo. **Tabela de Safra de Alimentos**, 2010. Disponível em: <https://www.agricultura.sp.gov.br/> Acesso em: 01 fev. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012.** Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Diário Oficial da União, 12 dez. 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Educação; THULER, L.C.S. (org.). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer.** 2ª ed. Rio de Janeiro: INCA, 2012b.

BRASIL. **Guia alimentar para a população brasileira** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. Ed., 1. Reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2016:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015ª. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>. Acesso em: 20 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2015b.

BRASIL. Maternidade Carmela Dutra comemora 60 anos. Governo de Santa Catarina. **Secretaria de Estado da Saúde.** 2015c. Disponível em: http://www.saude.sc.gov.br/?option=com_content&view=article&id=4546:maternidade-carmela-dutra-comemora-60-anos&catid=1192:ascom-assessoria-de-comunicacao-2015&Itemid=258. Acesso em: 11 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer de mama: é preciso falar disso.** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – 4. Ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2016a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Consenso nacional de nutrição oncológica.** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Nivaldo Barroso de Pinho (organizador) – 2. Ed. Rev. Ampl. Atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atividade Física.** 2017. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/component/content/article/781-atividades-fisicas/40390-atividade-fisica>. Acesso em: 24 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **O que causa o câncer?** Rio de Janeiro: INCA, 2018a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-causa-cancer> Acesso em: 01 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Detecção precoce do câncer de mama**. Rio de Janeiro: INCA, 2018b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/acoes-de-controlado/deteccao-precoce#1>. Acesso em: 03 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Exposição solar**. 2018c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco/exposicao-solar> Acesso em: 26 mai. 2020.

BRASIL. Governo de Santa Catarina. **Outubro Rosa**: Governo do Estado promove ações de prevenção ao câncer de mama. Governo de Santa Catarina / Secretaria de Estado da Comunicação, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer de mama**. Rio de Janeiro: INCA, 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama> Acesso em: 30 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **A situação do câncer de mama no Brasil**: síntese de dados dos sistemas de informação. / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Programa do INCA – Parte II (câncer de mama)**. Rio de Janeiro: INCA, 2019d. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=262> Acesso em: 30 set. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2020a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Conceito e magnitude do câncer de mama**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2020b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer**: sintomas, causas, tipos e tratamentos. 2020c. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer> Acesso em: 28 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Tratamento para o câncer de mama**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2020d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Bebidas muito quentes podem causar câncer de esôfago**, 2020e. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/noticias/bebidas muito quentes podem causar cancer esofago#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20es%C3%B4fago%20%C3%A9,2.860%20em%20mulheres%20no%20Brasil](https://www.inca.gov.br/noticias/bebidas-muito-quentes-podem-causar-cancer-esofago#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20es%C3%B4fago%20%C3%A9,2.860%20em%20mulheres%20no%20Brasil). Acesso em: 12 set. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2019 [recurso eletrônico]** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020f.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global - um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2020g.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância / Divisão de Vigilância e Análise de Situação (Org.). **Estatísticas de câncer**. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 11 mai. 2021.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BREAST CANCER ORGANIZATION. **Recurrent breast cancer**. 2020. Disponível em: <https://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/recurrent> Acesso em: 24 ago. 2020.

BREDA, J.; JEWELL, J.; KELLER, A. The importance of the World Health Organization sugar guidelines for dental health and obesity prevention. **Caries research**, v. 53, n. 2, p. 149-152, 2019.

BREDT, D. S. et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. **Nature**, v. 351, n. 6329, p. 714-718, 1991.

BRINTON, L. A.; GAUDET, M. M.; GIERACH, G. L. Breast cancer. *In*: THUN, M. J. et al. (org). **Cancer Epidemiology and Prevention**. Fourth edition. Ed. New York, NY: Oxford University Press, 2018, p. 861-888.

BRISTOW, S. M. et al. Calcium supplements and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 8, p. 1384-1393, 2013.

BURTON, R.; SHERON, N. No level of alcohol consumption improves health. **The Lancet**, v. 392, n. 10152, p. 987-988, 2018.

CASARETT, L. J. et al. **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. Pergamon Press, 1991.

CASTALDO, S. A. et al. The tumorigenic roles of the cellular REDOX regulatory systems. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

CAVALIERI, E. et al. Chapter 4: estrogens as endogenous genotoxic agents—DNA adducts and mutations. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, v. 2000, n. 27, p. 75-94, 2000.

CECCATTO, V. et al. Characteristics of newly diagnosed women with breast cancer; a comparison with the recommendations of the WCRF/AICR Second Report. **Nutrición hospitalaria**, v. 27, n. 6, p. 1973-1980, 2012.

CECCATTO, V. **Índice de qualidade da dieta de mulheres antes e durante o tratamento adjuvante para o câncer de mama**. 2012. 127 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/100660>. Acesso em: 05 ago. 2020.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. **Healthy Weight: Assessing Your Weight**. 2015. Disponível em: [online:https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/index.html](https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/index.html). Acesso em: 18 out. 2011.

CESA, C. **Intervenção nutricional educativa em mulheres com câncer de mama: efeito sobre fatores nutricionais e biomarcadores de estresse oxidativo**. 2012. 131 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/96194>. Acesso em: 05 ago. 2020.

CHIANG, A. C.; MASSAGUÉ, J. Molecular basis of metastasis. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 26, p. 2814-2823, 2008.

CHIO, I. I. C.; TUVESON, D. A. ROS in cancer: the burning question. **Trends in molecular medicine**, v. 23, n. 5, p. 411-429, 2017.

CHIKARA, S. et al. Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. **Cancer Letters**, v. 413, p. 122-134, 2018.

COZZOLINO, Silvia M. Franciscato. **Biodisponibilidade de nutrientes**. Editora Manole, 2005.

DANDAMUDI, A. et al. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review. **Anticancer research**, v. 38, n. 6, p. 3209-3222, 2018.

D'ANDREA, A. D.; GROMPE, M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. **Nature Reviews Cancer**, v. 3, n. 1, p. 23-34, 2003.

DE CICCO, P. et al. Nutrition and breast cancer: a literature review on prevention, treatment and recurrence. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1514, 2019.

DE LIZ, S. et al. Adherence to the WCRF/AICR for Women in Breast Cancer Adjuvant Treatment submitted to Educational Nutritional Intervention. **Nutrition and cancer**, v. 70, n. 5, p. 737-747, 2018.

DE LIZ, S. et al. Educational nutritional intervention program improved the quality of diet of women with breast cancer in adjuvant treatment. **Revista de Nutrição**, v. 33, 2020.

D'EGIDIO, V. et al. Counseling interventions delivered in women with breast cancer to improve health-related quality of life: a systematic review. **Quality of Life Research**, v. 26, n. 10, p. 2573-2592, 2017.

DELMONICO, L.; ALVES, G.; DO AMARAL, L. F. P. A biologia do câncer de mama e testes moleculares de prognóstico. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, 2015.

DE SANTIS, C. E. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 64, n. 4, p. 252-271, 2014.

DESANTIS, C. E. et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 67, n. 6, p. 439-448, 2017.

DICKINSON, A. et al. Consumer usage and reasons for using dietary supplements: report of a series of surveys. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 33, n. 2, p. 176-182, 2014.

DI ELI-CONWRIGHT, C. M.; LEE, K.; KIWATA, J. L. Reducing the risk of breast cancer recurrence: an evaluation of the effects and mechanisms of diet and exercise. **Current breast cancer reports**, v. 8, n. 3, p. 139-150, 2016.

DI MASO, M. et al. Adherence to the Mediterranean Diet and Mortality after Breast Cancer. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3649, 2020.

DI PIETRO, P. F. Et al. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. **Nutrición Hospitalaria**, v.22, n.5, p.565-572, 2007.

DIZDAROGLU, M.; JARUGA, P. Mechanisms of free radical-induced damage to DNA. **Free radical research**, v. 46, n. 4, p. 382-419, 2012.

EL ASSAR, M.; ANGULO, J.; RODRÍGUEZ-MAÑAS, L. Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 149, p. 72-77, 2020.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. United States Department of Health and Human Services. **FDA proposes updates to nutrition facts label on food packages**. Washington, DC, 2014.

FRISANCHO, A. R. New standards of weight and body-composition by frame size and height for assessment of nutritional- status of adults and the elderly. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 40, n. 4, p. 808-819, 1984.

GALVAN, D. **Efeito da quimioterapia sobre o peso corporal e o estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama**. 2011. 104 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/95504>. Acesso em: 05 ago. 2020.

GALVAN, D. et al. Increased body weight and blood oxidative stress in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. **The breast journal**, v. 19, n. 5, p. 555-557, 2013.

GANZ, P. A.; GOODWIN, P.J. Breast cancer survivorship: where are we today?. In: PATRICIA, A. (org.). **Improving Outcomes for Breast Cancer Survivors**. Springer, Cham, 2015. P. 1-8.

GAUDINEAU, A. et al. Factors associated with early menarche: results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. **BMC public health**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2010.

GOLD, E. B. The timing of the age at which natural menopause occurs. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 38, n. 3, p. 425-440, 2011.

GOLLUCKE, A. P. et al. Use of grape polyphenols against carcinogenesis: putative molecular mechanisms of action using in vitro and in vivo test systems. **Journal of medicinal food**, Larchmont, v. 16, n. 3, p. 199-205, 2013.

GONÇALVES, J. R. H. et al. Survival study of triple-negative and non-triple-negative breast cancer in a Brazilian cohort. **Clinical Medicine Insights: Oncology**, v. 12, 2018.

GONZÁLEZ-JIMÉNEZ, E. et al. Breastfeeding and the prevention of breast cancer: a retrospective review of clinical histories. **Journal of clinical nursing**, v. 23, n. 17-18, p. 2397-2403, 2014.

GRADISHAR, W. J. et al. Insights das Diretrizes da NCCN: câncer de mama. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, p. 433-451, 2017.

GREEN, B. B.; TAPLIN, S. H. Breast cancer screening controversies. **The Journal of the American Board of Family Practice**, Waltham, v. 16, n. 3, p. 233-241, may/jun. 2003.

GRISWOLD, M. G. et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 392, n. 10152, p. 1015-1035, 2018.

GURER-ORHAN, H. et al. The role of oxidative stress modulators in breast cancer. **Current medicinal chemistry**, v. 25, n. 33, p. 4084-4101, 2018.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. Clarendon Press, Oxford. 1989.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. Oxford University Press, USA, 2015.

HAMOOD, R. et al. Chronic pain and other symptoms among breast cancer survivors: prevalence, predictors, and effects on quality of life. **Breast cancer research and treatment**, v. 167, n. 1, p. 157-169, 2018a.

HAMOOD, R. et al. Diabetes after hormone therapy in breast cancer survivors: a case-cohort study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 20, p. 2061-2069, 2018b.

HARRIS, H.R.; BERGKVIST, L.; WOLK, A. Adherence to the world cancer research fund/American institute for cancer research recommendations and breast cancer risk. **International journal of cancer**, v. 138, n. 11, p. 2657-2664, 2016.

HASTERT, T. A. et al. Adherence to the WCRF/AICR cancer prevention recommendations and cancer-specific mortality: results from the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study. **Cancer Causes & Control**, v. 25, n. 5, p. 541-552, 2014.

HE, C. et al. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. **International archives of occupational and environmental health**, v. 88, n. 5, p. 533-547, 2015.

HEITZ, A. E. et al. Healthy lifestyle impact on breast cancer-specific and all-cause mortality. **Breast cancer research and treatment**, v. 167, n. 1, p. 171-181, 2018.

HETCH, F. et al. **The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy**. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, v. 37, n. 4, p. 4281-4291, 2016.

HURSTING, Stephen D.; BERGER, Nathan A. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 26, p. 4058, 2010.

INOUE-CHOI, M.; ROBIEN, K.; LAZOVICH, D. Adherence to the WCRF/AICR guidelines for cancer prevention is associated with lower mortality among older female cancer survivors. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 22, n. 5, p. 792-802, 2013.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES. **Dietary reference intakes:** the essential guide to nutrient requirements. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Rebanho bovino reduz em 2018, em ano de crescimento do abate e exportação.** Agência IBGE Notícias, 2019. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/25483-rebanho-bovino-reduz-em-2018-em-ano-de-crescimento-do-abate-e-exportacao>. Acesso em: 16 jan. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018:** análise do consumo alimentar pessoal no Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. – Rio de Janeiro : IBGE, 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER – IARC. Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives. **International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**, 2012, p. 283–317.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER – IARC. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. **International Agency for Research on Cancer**. Geneva: World Health Organization, 2018.

ISLAM, M. A. et al. Trans fatty acids and lipid profile: A serious risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 2, p. 1643-1647, 2019.

JACOBSON, T. A. et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. **Journal of clinical lipidology**, v. 9, n. 6, p. S1-S122. e1, 2015.

JANERO, D. R. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. **Free radical biology and medicine**, v. 9, n. 6, p. 515-540, 1990.

JANKOVIC, N. et al. Adherence to the WCRF/AICR dietary recommendations for cancer prevention and risk of cancer in elderly from Europe and the United States: a meta-analysis within the CHANCES project. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 26, n. 1, p. 136-144, 2017.

JASTREBOFF, A. M. et al. Obesity as a disease: the obesity society 2018 position statement. **Obesity**, v. 27, n. 1, p. 7-9, 2019.

JOCHEMS, S. H. J. et al. Impact of dietary patterns and the main food groups on mortality and recurrence in cancer survivors: a systematic review of current epidemiological literature. **British Medical Journal (open)**, v. 8, n. 2, 2018.

- JOSHI, H.; PRESS, M. F. Molecular oncology of breast cancer. *In*: BLAND, K. I. et al. (org.). **The Breast**. Elsevier, 2018. P. 282-307. E5.
- KALĘDKIEWICZ, E.; SZOSTAK-WĘGIEREK, D. Dietary practices and nutritional status in survivors of breast cancer. **Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny**, v. 69, n. 2, p. 175-182, 2018.
- KALĘDKIEWICZ, E.; SZOSTAK-WĘGIEREK, D. Current and past adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations in survivors of breast cancer. **Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny**, v. 70, n. 3, p. 295-305, 2019.
- KALUZA, J. et al. Adherence to the WCRF/AICR 2018 recommendations for cancer prevention and risk of cancer: prospective cohort studies of men and women. **British journal of cancer**, v. 122, n. 10, p. 1562-1570, 2020.
- KAPPUS, H. Lipid peroxidation: mechanisms, analysis, enzymology and biological relevance. **Oxidative stress**, v. 273, 1985.
- KERSCHBAUM, E.; NÜSSLER, V. Cancer Prevention with Nutrition and Lifestyle. **Visceral medicine**, v. 35, n. 4, p. 204-209, 2019.
- KHARAZMI, E. et al. Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. **Breast cancer research and treatment**, v. 144, n. 1, p. 185-192, 2014.
- KUSHI, L. H. et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 62, n. 1, p. 30-67, 2012.
- KYU, H. H. et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **British Medical Journal**, v. 354, p. i3857, 2016.
- LEE, K. et al. The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. **Current oncology reports**, v. 21, n. 5, p. 1-6, 2019.
- LEI, Y. Y. et al. **Abstract P6-12-04**: Quality of life of Chinese breast cancer survivors in association with lifestyle changes before and after cancer diagnosis. 2018a.
- LEI, Y. Y. et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Guideline is associated with better health-related quality of life among Chinese patients with breast cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 16, n. 3, p. 275-285, 2018b.

- LEMOS, V. F. Efeitos dos agrotóxicos e resíduos de medicamentos veterinários no leite e produtos derivados. **Anais da Academia Pernambucana de Ciência Agrônômica**, v. 15, n. 2, p. 41-48, 2018.
- LETAI, A. Apoptosis and cancer. **Annual Review of Cancer Biology**, p. 275-294, 2017.
- LEVINE, R. L. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Methods in enzymology**, v. 186, p. 464-478, 1990.
- LI, D. P. et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 12, p. 4829-4837, 2014.
- LIOU, G. Y.; STORZ, P. Reactive oxygen species in cancer. **Free radical research**, v. 44, n. 5, p. 479-496, 2010.
- LIZ, S. **Qualidade da dieta de mulheres em tratamento adjuvante para o câncer de mama submetidas a um programa de intervenção nutricional educativa**. 2015. 170 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/160782>. Acesso em: 05 ago. 2020.
- LOBO, V. et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. **Pharmacognosy reviews**, v. 4, n. 8, p. 118, 2010.
- LOGAN, J.; BOURASSA, M. W. The rationale for a role for diet and nutrition in the prevention and treatment of cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 27, n. 4, p. 406-410, 2018.
- LOHSE, T. et al. Adherence to the cancer prevention recommendations of the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research and mortality: a census-linked cohort. **The American journal of clinical nutrition**, v. 104, n. 3, p. 678-685, 2016.
- LU, Y. et al. Diet-related inflammation and oesophageal cancer by histological type: a nationwide case-control study in Sweden. **European journal of nutrition**, v. 55, n. 4, p. 1683-1694, 2016.
- MACCHI, M. et al. The effect of tobacco smoking during pregnancy and breastfeeding on human milk composition—a systematic review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 5, p. 736-747, 2021.
- MACMAHON, B. Reproduction and cancer of the breast. **Cancer**, v. 71, n. 10, p. 3185-3188, 1993.
- MAI, P. L. et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. **Cancer**, v. 122, n. 23, p. 3673-3681, 2016.

MALIK, V. S. et al. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. **Circulation**, v. 139, n. 18, p. 2113-2125, 2019.

MANCINI, N. O estresse pode causar câncer? **Revista da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia**. 2020. Disponível em: <https://revista.abrale.org.br/estresse-e-cancer/?q=revista-online/estresse-e-cancer/#:~:text=De%20acordo%20com%20a%20Dr%C2%AA,ter%20maus%20h%C3%A1bitos%20alimentares%20etc.> Acesso em: 20 ago. 2020.

MANSON, J. E. et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 1, p. 33-44, 2019.

MARIOTTO, A. B. et al. Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 26, n. 6, p. 809-815, 2017.

MARIOTTO, A. B. et al. Can we use survival data from cancer registries to learn about disease recurrence? The case of breast cancer. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 27, n. 11, p. 1332-1341, 2018.

MARSDEN, P. A. et al. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase. **FEBS letters**, v. 307, n. 3, p. 287-293, 1992.

MARTINS, M. Et al. Saúde animal e sistemas de garantia de segurança alimentar aplicado às explorações pecuárias. **Archives of Veterinary Science**, v. 24, n. 2, 2019.

MASALA, G. et al. Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. **Breast cancer research and treatment**, v. 161, n. 2, p. 311-320, 2017a.

MASALA, G. et al. Physical activity and blood pressure in 10,000 Mediterranean adults: The EPIC-Florence cohort. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, 2017b; p. 670–8.

MATTHEWS, A. et al. Long term adjuvant endocrine therapy and risk of cardiovascular disease in female breast cancer survivors: systematic review. **British Medical Journal**, v. 363, 2018.

MCPHERSON, K.; STEEL, C.; DIXON, J. M. ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ: British Medical Journal**, v. 321, n. 7261, p. 624, 2000.

MEDEIROS, N. **Consumo alimentar e níveis de antioxidantes plasmáticos em mulheres com câncer de mama**. 2004. 108 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/87187>. Acesso em: 05 ago. 2020.

- MEDEIROS, J. M. Et al. Perfil epidemiológico e estudo de sobrevida dos pacientes com câncer de mama atendidos no Hospital Erasto Gaertner em Curitiba, PR. **Revista Brasileira de Mastologia**, v. 26, n. 3, p. 107-12, 2016.
- MENEZES, G. L. Et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. **World journal of clinical oncology**, Hong Kong, v. 5, n. 2, p. 61-70, 2014.
- MENNELLA, J. A.; YOURSHAW, L. M.; MORGAN, L. K. Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. **Pediatrics**, v. 120, n. 3, p. 497-502, 2007.
- MERSIN, H. et al. The prognostic importance of triple negative breast carcinoma. **The Breast**, v. 17, n. 4, p. 341-346, 2008.
- MIN, M. U. et al. Dietary patterns and overweight/obesity: a review article. **Iranian journal of public health**, v. 46, n. 7, p. 869, 2017.
- MIRANDA, R. A.; DE MOURA, E. G.; LISBOA, P. C.. Tobacco smoking during breastfeeding increases the risk of developing metabolic syndrome in adulthood: Lessons from experimental models. **Food and Chemical Toxicology**, p. 111623, 2020.
- MITCHELL, R. N.; KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran fundamentos de patologia**. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- MODAN, B. Et al. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. **The Lancet**, v. 333, n. 8639, p. 629-631, 1989.
- MOLONEY, J. N.; COTTER, T. G. ROS signalling in the biology of cancer. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, v. 80, p. 50–64, 2018.
- MONDUL, A. M. et al. Serum metabolomic response to long-term supplementation with all-rac- α -tocopheryl acetate in a randomized controlled trial. **Journal of nutrition and metabolism**, v. 2016, 2016.
- MONTEIRO, C. A. et al. NOVA. The star shines bright. **World Nutrition**, v. 7, n. 1-3, p. 28-38, 2016.
- MØRCH, L. S. et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 23, p. 2228-2239, 2017.
- MORIMOTO, Y. et al. Adherence to cancer prevention recommendations and antioxidant and inflammatory status in premenopausal women. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 1, p. 134-143, 2015.

MORRY, J.; NGAMCHERDTRAKUL, W.; YANTASEE, W. Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. **Redox biology**, v. 11, p. 240-253, 2017.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION – NCBI. **PubChem Compound Summary for CID 702, Ethanol**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol>. Acesso em: 24 mai. 2021.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE – NHLBI. **Assessing Your Weight and Health Risk**, 2019. Disponível em: [online:https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/risk.htm](https://www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/risk.htm). Acesso em 26 abr. 2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE – NICE. Multimorbidity: clinical assessment and management. **United Kingdom: NICE**, 2016.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE – NICE. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer in people with a family history of breast cancer. **NICE Clinical Guideline**, 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164> Acesso em: 30 jul. 2020.

NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM – NIAAA. **What is a Standard Drink?** Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink#:~:text=In%20the%20United%20States%2C%20one,which%20is%20about%2040%25%20alcohol> Acesso em: 24 mai. 2021.

NELSON, H. D. et al. Screening for breast cancer: systematic evidence review update for the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: **Agency for Healthcare Research and Quality**, 2009.

NELSON, H. D. et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. **Annals of internal medicine**, v. 160, n. 4, p. 255-266, 2014.

NEUSTADT, J. Western diet and inflammation. **Integrative Medicine**, v. 10, n. 2, p. 50-54, 2011.

NIKI, E. Oxidative stress and antioxidants: distress or eustress? **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 595, p. 19-24, 2016.

NOUROOZ-ZADEH, J.; TAJADDINI-SARMADI, J.; WOLFF, S. P. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylenol orange assay in conjunction with triphenylphosphine. **Analytical Biochemistry**, v. 220, p. 403-409, 1994.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO – NEPA. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos** / NEPA – UNICAMP. 4. Ed. Rev. e ampl.. – Campinas: NEPA-UNICAMP, 2011.

OKOH, V.; DEORAJ, A.; ROY, D. Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer**, v. 1815, n. 1, p. 115-133, 2011.

OMOYENI, O. A. et al. Pleiocarpa pycnantha leaves and its triterpenes induce apoptotic cell death in Caco-2 cells in vitro. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, n. 1, p. 224, 2015.

ONYEAGHALA, G. et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention guidelines and colorectal cancer incidence among African Americans and whites: The Atherosclerosis Risk in Communities study. **Cancer**, 2019.

ÖSTERGREN, O. et al. Contribution of smoking and alcohol consumption to income differences in life expectancy: evidence using Danish, Finnish, Norwegian and Swedish register data. **J Epidemiol Community Health**, v. 73, n. 4, p. 334-339, 2019.

OU, H. T. et al. Health-related quality of life associated with different cancer treatments in Chinese breast cancer survivors in Taiwan. **European journal of cancer care**, v. 28, n. 4, p. e13069, 2019.

PALESH, O. et al. Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. **The breast journal**, v. 24, n. 2, p. 167-175, 2018.

PAN, H. et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 19, p. 1836-1846, 2017.

PARK, Y. M. et al. Obesity mediates the association between Mediterranean diet consumption and insulin resistance and inflammation in US adults. **The Journal of nutrition**, v. 147, n. 4, p. 563-571, 2017.

PERES, V. C. et al. Câncer de mama em mulheres: recidiva e sobrevida em cinco anos. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 24, n. 3, p. 740-747, 2015.

PETIMAR, J. et al. Adherence to The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018 Recommendations for Cancer Prevention and Risk of Colorectal Cancer. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, p. cebp. 0165.2019, 2019.

PHAROAH, P. D. P. et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **International journal of cancer**, v. 71, n. 5, p. 800-809, 1997.

PIEPOLI, M. F. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). **European heart journal**, v. 37, n. 29, p. 2315-2381, 2016.

PINHEIRO, A. B. **Tabela Para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras**, 5ª ed; Atheneu: São Paulo, Brazil, 2008; 131p.

PIZZINO, G. et al. Oxidative stress: harms and benefits for human health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 1-13, 2017.

POCOCK, S.J. The size of a clinical trial. In: Pocock SJ. **Clinical trials: a practical approach**. Chichester; New York: Wiley, 1983. P. 123-141.

POPKIN, B. M.; HAWKES, C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 2, p. 174-186, 2016.

PRADO, W. L. Et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.

PURKAYASTHA, D. et al. Prevalence of depression in breast cancer patients and its association with their quality of life: A cross-sectional observational study. **Indian journal of palliative care**, v. 23, n. 3, p. 268, 2017.

QADIR, M.I.; CHEEMA, B.N. Phytoestrogens and related food components in the prevention of cancer. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, v. 27, n. 2, 2017.

RAMIN, C. et al. All-cause and cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors in CLUE II, a long-standing community-based cohort. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, 2021.

RATNAM, D. V. Et al. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. **Journal of controlled release**, v. 113, n. 3, p. 189-207, 2006.

REBAR, A. L. et al. A meta-meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. **Health psychology review**, v. 9, n. 3, p. 366-378, 2015.

REDE SÃO LUIZ. Tratamento neoadjuvante. **Oncologia D'Or**, 2020. Disponível em: <https://www.rededorsaoluiz.com.br/clinica/acreditar/tratamentos/estrategias/terapia-neoadjuvante> Acesso em: 29. Out. 2020.

REES, M. The age of menarche. **ORGYN: Organon's magazine on women & health**, n. 4, p. 2-4, 1995.

REEVES, G. K. et al. Hormonal therapy for menopause and breast-cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. **The Lancet Oncology**, v. 7, n. 11, p. 910-918, 2006.

REITZ, L. K. **Influência da capacidade antioxidante e qualidade da dieta, e polimorfismos genéticos da enzima glutationa-s-transferase sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama.** Projeto de tese (doutorado) – Curso de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2021.

RESNICK, M. D. et al. Protecting adolescents from harm: findings from the National Longitudinal Study on Adolescent Health. **Jama**, v. 278, n. 10, p. 823-832, 1997.

ROCÍO, O. R. et al. Compliance with the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Cancer Prevention Recommendations and Prostate Cancer. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 768, 2020.

ROCKENBACH, G. **Alterações no consumo alimentar e no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama no período de tratamento antineoplásico.** 2008. 117 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/91793>. Acesso em: 05 ago. 2020.

ROERECKE, M. et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. **Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG**, v. 114, n. 10, p. 1574-1586, 2019.

ROJAS, K.; STUCKEY, A. Breast cancer epidemiology and risk factors. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 59, n. 4, p. 651-672, 2016.

ROMAGUERA, D. et al. Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-S pain case–control study. **International journal of cancer**, v. 141, n. 1, p. 83-93, 2017.

RONCKERS, C. M.; ERDMANN, C. A.; LAND, C. E. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. **Breast Cancer Research**, v. 7, n. 1, p. 21, 2004.

ROSA, G. et al. Tecido adiposo, hormônios metabólicos e exercício físico. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**. V.6, n.2, p. 78-84, 2013.

ROWLAND, I. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. **European journal of nutrition**, v. 57, n. 1, p. 1-24, 2018.

ROY, D.; LIEHR, J. G. Estrogen, DNA damage and mutations. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 424, n. 1-2, p. 107-115, 1999.

SALEM, H.; ATTIYA, G.; EL-FISHAWY, N. Classification of human cancer diseases by gene expression profiles. **Applied Soft Computing**, v. 50, p. 124-134, 2017.

- SANTOS, R. O.; RAMOS, D. N.; MIGOWSKI, A. Barreiras na implementação das diretrizes de detecção precoce dos cânceres de mama e colo do útero no Brasil. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 29, p. e290402, 2019.
- SATEESH, R. Et al. Oxidative stress in relation to obesity in breast cancer. **Indian Journal of Cancer**, v. 56, n. 1, p. 41, 2019.
- SCHIAVON, C. C. et al. Nutrition education intervention for women with breast cancer: effect on nutritional factors and oxidative stress. **Journal of nutrition education and behavior**, v. 47, n. 1, p. 2-9, 2015.
- SCHNEIDER, I. J. C.; D'ORSI, E. Sobrevida em cinco anos e fatores prognósticos em mulheres com câncer de mama em Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1285-1296, 2009.
- SCHNITT, S. J.; COLLINS, L. C. Pathology of benign breast disorders. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. **Diseases of the breast**. 4º ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2010, p. 69-85.
- SEITZ, H. K.; STICKEL, F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 8, p. 599, 2007.
- SHAH, M. A. Ozone therapy in oxidative stress disorders and evaluation of C-reactive proteins. **Journal of Ozone Therapy**, v. 2, n. 2, 2018.
- SHAMS-WHITE, M. M. et al. Operationalizing the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) Cancer Prevention Recommendations: A Standardized Scoring System. **Nutrients**, v. 11, n. 7, p. 1572, 2019.
- SHAMS-WHITE, M. et al. The 2018 WCRF/AICR Score and All-Cause and Cancer-Specific Mortality Risk: A Longitudinal Analysis in the NIH-AARP Diet and Health Study. **Current Developments in Nutrition**, v. 4, n. Supplement_2, p. 1486-1486, 2020.
- SHAPIRA, N. The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 26, n. 5, p. 385, 2017.
- SHENG, J. Y. et al. Obese breast cancer patients and survivors: Management considerations. **Oncology**, v. 32, n. 8, 2018.
- SHIELD, K. D. et al. The impact of historical breastfeeding practices on the incidence of cancer in France in 2015. **Cancer Causes & Control**, v. 29, n. 3, p. 325-332, 2018.
- SHIRAKAWA, T. et al. Alcohol consumption and mortality from aortic disease among Japanese men: The Japan Collaborative Cohort study. **Atherosclerosis**, v. 266, p. 64-68, 2017.

- SHIVAPPA, N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public health nutrition**, v. 17, n. 8, p. 1689-1696, 2014.
- SICHERI, R.; EVERHART, J. E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Research**, v. 18, n. 10, p. 1649-1659, 1998.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics. **CA: a cancer journal for clinicians**, 2017, p. 7–30.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 1, p. 7-30, 2018.
- SIES, H. Oxidative stress: introductory remarks Oxidative Stress. **New York Academic Journal**, v. 5, p. 1-8, 1985.
- SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European journal of biochemistry**, v. 215, n. 2, p. 213-219, 1993.
- SIES, H.; JONES, D. P. Oxidative stress. *In*: FINK, G (org.). **Encyclopedia of stress**. Amsterdam: Elsevier, 2007.
- SIES, H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. **Redox biology**, v. 11, p. 613-619, 2017.
- SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D.P. Oxidative stress. **Annual review of biochemistry**, v. 86, p. 715-748, 2017.
- SIES, H. On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. **Current Opinion in Toxicology**, v. 7, p. 122-126, 2018.
- SIMON, S. D. et al. Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study. **The Breast**, v. 44, p. 113-119, 2019.
- SIPPEL, C. A. Et al. Processos inflamatórios da obesidade. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 12, n. 42, 2014.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA – SBM. **Quando ocorrem as recidivas tumorais ou metástases**. Sociedade Brasileira de Mastologia, 2017a. Disponível em: <https://www.sbmastologia.com.br/noticias/quando-ocorrem-as-recidivas-tumorais-ou-metastases-2/> Acesso em: 28 nov. 2019.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA – SBM. **Hereditariedade não é o principal fator de risco para casos de câncer de mama**. Sociedade Brasileira de Mastologia, 2017b. Disponível em: <https://www.sbmastologia.com.br/noticias/hereditariedade-nao-e-o-principal-fator-de-risco-para-casos-de-cancer-de-mama/> Acesso em: 20 jul. 2021.

SOLANS, M. et al. Adherence to the 2018 WCRF/AICR cancer prevention guidelines and chronic lymphocytic leukemia in the MCC-Spain study. **Cancer epidemiology**, v. 64, p. 101629, 2020.

SOMI, M. H. et al. Is there any relationship between food habits in the last two decades and gastric cancer in North-Western Iran. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 1, p. 283-90, 2015.

SPEI, M. et al. Physical activity in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis on overall and breast cancer survival. **The Breast**, v. 44, p. 144-152, 2019.

SØRLIE, 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.

STANHOPE, K. L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. **Critical reviews in clinical laboratory sciences**, v. 53, n. 1, p. 52-67, 2016.

STECKLEIN, S. R.; JENSEN, R. A.; PAL, A. Genetic and epigenetic signatures of breast cancer subtypes. **Front Biosci (Elite Ed)**, v. 4, p. 934-949, 2012.

STEINBECK, M. J.; KHAN, A. U.; KARNOVSKY, M. J. Intracellular singlet oxygen generation by phagocytosing neutrophils in response to particles coated with a chemical trap. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 19, p. 13425-13433, 1992.

SULIGA, E. et al. Relationship between sitting time, physical activity, and metabolic syndrome among adults depending on Body Mass Index (BMI). **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 24, p. 7633, 2018.

SUN, L. et al. Body mass index and prognosis of breast cancer: An analysis by menstruation status when breast cancer diagnosis. **Medicine**, v. 97, n. 26, 2018.

SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, pp. 1-41, 2021.

TABUNG, F. K. et al. Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. **International journal of cancer**, v. 140, n. 4, p. 764-776, 2017.

TANAKA, Y.; WOOD, L. A. L.; COONEY, R. V. Enhancement of intracellular γ -tocopherol levels in cytokine-stimulated C3H 10T1/2 fibroblasts: relation to NO synthesis, isoprostane formation, and tocopherol oxidation. **BMC chemical biology**, v. 7, n. 1, p. 2, 2007.

TOLLOSA, D. N. et al. Compliance with multiple health behaviour Recommendations: a cross-sectional comparison between female cancer survivors and those with no cancer history. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 8, p. 1345, 2019.

TURATI, F. et al. Adherence to the Mediterranean diet and nasopharyngeal cancer risk in Italy. **Cancer Causes & Control**, v. 28, n. 2, p. 89-95, 2017.

TURATI, F. et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and the risk of breast cancer. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 607, 2020.

UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL – UICC. **What is TNM?** Union for International Cancer Control, 2019. Disponível em: https://www.uicc.org/resources/tnm?gclid=Cj0KCQiAvJXxBRCEARIsAMSkApqIe3qFpoCeVAjryKBLZTIRzILSZWvF0Ca3bdhAYfzhxZu-odWhrAAaAtkEEALw_wcB. Acesso em: 20 jan. 2020.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. **Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans**, 2000. 5 ed. U.S. Government Printing Office: Washington, 2000.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. **USDA National Nutrient Database for Standard Reference**, Release 18. Nutrient Data Laboratory. USDA: economic research service, 2005. Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>. Acesso em: 27 maio 2011.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. 2015 - **Dietary Guidelines for Americans**. 8th Edition. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 2015.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. **Brazil Once Again Becomes the World's Largest Beef Exporter**. USDA: economic research service, 2019a. Disponível em: <https://www.ers.usda.gov/amber-waves/2019/171uly/brazil-once-again-becomes-the-world-s-largest-beef-exporter/>. Acesso em: 16 jan. 2020.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. **International baseline data**. USDA: economic research service, 2019b. Disponível em: <https://www.ers.usda.gov/data-products/international-baseline-data/>. Acesso em: 16 jan. 2020.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE – USDA. **Cattle and Beef**. USDA: economic research service, 2019c. Disponível em: <https://www.ers.usda.gov/topics/animal-products/cattle-beef/>. Acesso em: 16 jan. 2020.

URBAN, L. A. B. Et al. Recomendações do Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, da Sociedade Brasileira de Mastologia e da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia para o rastreamento do câncer de mama. **Radiologia Brasileira**, v. 50, n. 4, p. 244-249, 2017.

- U.S. PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. **2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report**. U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2018.
- VAN BREDA, S. G. J.; DE KOK, T. M. C. M. Smart combinations of bioactive compounds in fruits and vegetables may guide new strategies for personalized prevention of chronic diseases. **Molecular nutrition & food research**, v. 62, n. 1, p. 1700597, 2018.
- VAN VEEN, M. R. et al. Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations for cancer prevention is associated with better health-related quality of life among long-term colorectal cancer survivors: results of the PROFILES registry. **Supportive Care in Cancer**, p. 1-10, 2019.
- VAN ZUTPHEN, M. et al. Lifestyle after colorectal cancer diagnosis in relation to recurrence and all-cause mortality. **The American journal of clinical nutrition**, v. 113, n. 6, p. 1447-1457, 2021.
- VICTORA, C. G. et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 475-490, 2016.
- VIEIRA, F. G. K. **Características sócio-demográficas, reprodutivas, clínicas, nutricionais e de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama**. 2008. 131 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/91402>. Acesso em: 05 ago. 2020.
- VIEIRA, R. A. C.; FORMENTON, A.; BERTOLINI, S. R. Breast cancer screening in Brazil. Barriers related to the health system. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 5, p. 466-474, 2017.
- VIRGO, K. S. et al. Health care policy and cancer survivorship. **Cancer**, v. 119, p. 2187-2199, 2013.
- WAITZBERG, D. L. et al. Estresse oxidativo. In: WAITZBERG et al. **Dieta nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, 2006b. cap. 9, p. 98-105.
- WALLACK, D. et al. Breastfeeding protects against epithelial ovarian cancer: Results of the HOPE Study [Abstract n° PR10]. In: **Proceedings of the American Association for Cancer Research (AACR) Conference: Addressing Critical Questions in Ovarian Cancer Research and Treatment**; Oct 1-4, 2017; Pittsburgh, PA. Philadelphia (PA): AACR; Clinical Cancer Research, 2018, p. 34-34.
- WAKS, A.G.; WINER, E. P. Breast cancer treatment: a review. **Jama**, v. 321, n. 3, p. 288-300, 2019.

WANG, F. et al. Adherence to dietary recommendations among long-term breast cancer survivors and cancer outcome associations. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 29, n. 2, p. 386-395, 2020.

WILLETT, W. C.; HOWE, G. R.; KUSHI, L. H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **The American journal of clinical nutrition**, v. 65, n. 4, p. 1220S-1228S, 1997.

WINDLE, M. et al. Healthy passages: A multilevel, multimethod longitudinal study of adolescent health. **American journal of preventive medicine**, v. 27, n. 2, p. 164-172, 2004.

WOODWARD, A. et al. Acute respiratory illness in Adelaide children: breast feeding modifies the effect of passive smoking. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 44, n. 3, p. 224-230, 1990.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF) /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR) – WCRF/AICR. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. American Institute for Cancer Research, 2007.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF) /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR) – WCRF/AICR. **Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective**. Continuous Update Project Expert Report 2018a. Disponível em: dietandcancerreport.org. Acesso em: 01 set. 2019.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF) /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR). **Diet, nutrition, physical activity and breast cancer**. Continuous Update Project Expert Report, 2018b. Disponível em: dietandcancerreport.org. Acesso em: 01 set. 2019.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF) /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR). **Height and birthweight and the risk of cancer**. Continuous Update Project Expert Report, 2018c. Disponível em: dietandcancerreport.org. Acesso em: 01 set. 2019.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF) /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR). **Survivors of breast and other cancers**. Continuous Update Project Expert Report, 2018d. Disponível em: dietandcancerreport.org. Acesso em: 07 jun. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **International statistical classification of diseases and related health problems (10th Revision)**. World Health Organization, Geneva, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Physical status: The use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO expert committee. Geneva, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. WHO Technical Report Series, Geneva, n. 894, 1998 (Technical Report Series, n. 894).

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Cancer control:** knowledge into action. WHO guide for effective programmes: prevention. World Health Organization, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Waist circumference and waist-hip ratio:** report of a WHO expert consultation. World Health Organization. Geneva, 2008, p. 8-11.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Infant and young child feeding:** model chapter for textbooks for medical students and allied health professionals. Session 2 – The physiological basis of breastfeeding. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO et al. **Guideline: updates on HIV and infant feeding:** the duration of breastfeeding, and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Global Database on Body Mass Index:** BMI classification. 2017^a. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. Acesso em: 28 set. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Child Growth Standards.** 2017b. Disponível em: http://www.who.int/childgrowth/standards/chts_bfa_girls_z/en/. Acesso em: 20 nov. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Factsheet:** Physical Activity and Adults. 2017c. Disponível em: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/. Acesso em: 28 set. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Healthy diet.** Cairo: WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean, 2019. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325828/EMROPUB_2019_en_23536.pdf?sequence=1&isAllowed=y Acesso em: 09 out. 2019.

WIRTH, M. D. et al. The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer in the National Institutes of Health–American Association of Retired Persons Diet and Health Study. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. 11, p. 1819-1827, 2015.

WU, J. T.; WU, L. L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. **Clinica chimica acta**, v. 366, n. 1-2, p. 74-80, 2006.

ZEINOMAR, N. et al. Alcohol consumption and breast cancer-specific and all-cause mortality in women diagnosed with breast cancer at the New York site of the Breast Cancer Family Registry. **PLoS One**, v. 12, n. 12, p. e0189118, 2017.

ZHANG, H.; TSAO, R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. **Current Opinion in Food Science**, v. 8, p. 33-42, 2016.

ZHANG, Z.Q. et al. Adherence to the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and pancreatic cancer incidence and mortality: A prospective cohort study. **Cancer medicine**, v. 9, n. 18, p. 6843-6853, 2020a.

ZHANG, Y. et al. Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. **British journal of cancer**, v. 122, n. 7, p. 1085-1093, 2020b.

ZHAO, J. G. et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. **Jama**, v. 318, n. 24, p. 2466-2482, 2017.

ZIEGLER, R. G. et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 22, p. 1819-1827, 1993.

APÊNDICES

APÊNDICE A – PROTOCOLO PARA LIGAÇÕES TELEFÔNICAS (FASE 2)

Bom dia/boa tarde, eu gostaria de falar com a Sra. (nome da paciente).

No caso da paciente estar viva:

Meu nome é (nome da entrevistadora), sou pesquisadora da UFSC, e participo de um projeto de pesquisa sobre nutrição e câncer de mama. Entro em contato com você devido a sua participação neste mesmo projeto há alguns anos atrás. Lembra que a senhora foi entrevistada por nutricionistas, pesada e medida? A senhora se lembra também que foi perguntado o que a senhora comia por meio de um questionário, e que no dia seguinte, nós colhemos sangue para fazer algumas análises?

Então, atualmente estamos coletando outras informações por telefone para complementar esta pesquisa. Gostaríamos de saber se você gostaria de participar respondendo a algumas, levaremos apenas cerca de 8 minutos.

Se sim:

- 1) Antes de iniciar as perguntas, eu gostaria de ressaltar de que as informações são sigilosas (serão utilizadas sem a identificação das participantes e somente mediante o seu consentimento/aceite de participar desta etapa da pesquisa). Por isso, eu gostaria de enviar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para senhora assinalar se aceita ou não participar desta etapa da pesquisa. A senhora tem algum número de celular (*whatsapp*) para que eu possa lhe enviar o *link* deste Termo? [Se não tiver *whatsapp*, perguntar se possui *e-mail*]
- 2) Após o tratamento do câncer de mama, a senhora teve um novo caso de câncer no mesmo local (mama) ou em local diferente do corpo? [Se foi em local diferente do corpo, perguntar em qual local foi]
- 3) [Se teve recidiva] A senhora lembra quando foi o diagnóstico deste segundo tumor? Se tiver algum documento que contenha esta informação, poderia me informar esta data por gentileza? [Falar que pode aguardar na ligação a participante para pegar o documento; caso a participante não queira pegar no momento ou não estiver achando, falar que pode separar o documento com calma e perguntar se pode ligar no dia seguinte para pegar esta informação]
- 4) [Se teve recidiva] Realizou algum tipo de tratamento para este segundo tumor, por exemplo, cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia com hormônios? Se sim, quais foram os tratamentos realizados? [Se realizou cirurgia, perguntar também se ela sabe qual tipo de cirurgia que foi realizada – no caso de mama: mastectomia parcial, radical (total) ou setorectomia]
- 5) [Se teve recidiva e realizou tratamento(s)] Em qual hospital/instituição de saúde a senhora realizou este(s) tratamento(s) do segundo tumor?

- 6) [Se teve recidiva e realizou tratamento(s)] A senhora lembra quando iniciou este(s) tratamento e quando terminou?
- 7) Está realizando algum tratamento relacionado ao tumor atualmente? Se sim, qual tipo de tratamento está realizando?
- 8) [Se está realizando tratamento oncológico atualmente] Teve algum tipo de intercorrências, ou seja, problemas durante este tratamento do câncer atual?
- 9) Possui algum problema de saúde, além do câncer que a senhora teve? Qual(is)?
- 10) Utiliza alguma medicação atualmente? Qual(is)?

[Caso a participante ficou com alguma informação pendente para passar] Então, eu retorno a ligar para a senhora amanhã para pegar as informações que constam nos documentos sobre o diagnóstico do segundo câncer [caso teve recidiva].

Eu vou enviar para o seu *whatsapp* [ou *e-mail*, caso não tiver *whatsapp*] que a senhora me informou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a senhora assinalar se concorda ou discorda em participar desta etapa da pesquisa.

Agradecimento final e pergunta sobre a consulta/coleta sanguínea:

Em nome da UFSC agradecemos a sua participação e colaboração, e aproveitamos para verificar se você tem interesse em participar da segunda etapa desta pesquisa, que será presencial e ocorrerá em breve – trata-se de um atendimento nutricional gratuito para você, oferecido por nós, focado na melhora da qualidade da alimentação para prevenção de um novo câncer; caso você aceite participar, nesta mesma ocasião coletaremos o seu sangue para identificação de exames genéticos associados, tudo isso com a sua autorização.

Se não:

Em nome da UFSC agradecemos a atenção, tenha um bom dia.

No caso de óbito:

Sentimos muito pela sua perda. Meu nome é (nome da entrevistadora), sou estudante da UFSC, e participo de um projeto de pesquisa sobre nutrição e câncer de mama. Entro em contato devido a participação da Sra. (nome da paciente) neste mesmo projeto há alguns anos atrás. Ela havia sido acompanhada por nutricionistas, e nas consultas foi pesada, medida e falou sobre a alimentação dela.

Atualmente estamos coletando outras informações por telefone para complementar esta pesquisa. Gostaríamos de saber se você poderia participar respondendo a algumas perguntas relativas à Sra. (nome da participante), levaremos apenas cerca de 8 minutos.

Se sim:

- 1) Antes de iniciar as perguntas, eu gostaria de ressaltar de que as informações são sigilosas (serão utilizadas sem a identificação das participantes e somente mediante o consentimento em participar desta etapa da pesquisa). Por isso, eu gostaria de enviar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o(a) senhor(a) assinalar se aceita ou não em participar desta etapa da pesquisa. O(a) senhor(a) tem algum número de celular (*whatsapp*) para que eu possa lhe enviar o *link* deste Termo? [Se não tiver *whatsapp*, perguntar se possui *e-mail*]
- 2) Qual o nome completo do(a) senhor(a)?
- 3) Você saberia me informar quando a Sra. (nome da paciente) faleceu? [De preferência a data exata]
- 4) Qual foi o motivo da falecimento da Sra. (nome da paciente)? Na declaração de óbito, é informado um código que se chama CID, você saberia me informar qual o código que consta nesta declaração? [Falar que pode aguardar na ligação para pegar o documento; caso o entrevistado não queira pegar no momento ou não estiver achando, falar que pode separar o documento com calma e perguntar se pode ligar no dia seguinte para pegar esta informação; se a data exata do óbito ainda não foi obtida, deve estar neste documento - perguntar novamente na próxima ligação].
- 5) Após o tratamento do câncer de mama, a Sra. (nome da participante) teve um novo caso de câncer no mesmo local (mama) ou em local diferente do corpo? [Se foi em local diferente do corpo, perguntar em qual local foi]
- 6) [Se teve recidiva] Você saberia me informar quando foi o diagnóstico deste segundo tumor da Sra. (nome da participante)? Se tiver algum documento que contenha esta informação, poderia me informar esta data por gentileza? [Falar que pode aguardar na ligação a participante para pegar o documento; caso a participante não queira pegar no momento ou não estiver achando, falar que pode separar o documento com calma e perguntar se pode ligar no dia seguinte para pegar esta informação]

- 7) [Se teve recidiva] A Sra. (nome da participante) realizou algum tipo de tratamento para este segundo tumor, por exemplo, cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia com hormônios? Se sim, quais foram os tratamentos realizados? [Se realizou cirurgia, perguntar também se sabe qual tipo de cirurgia que foi realizada – no caso de mama: mastectomia parcial, radical (total) ou setorectomia]
- 8) [Se teve recidiva e realizou tratamento(s)] Em qual hospital/instituição de saúde a Sra. (nome da participante) realizou este(s) tratamento(s) do segundo câncer?
- 9) [Se teve recidiva e realizou tratamento(s)] Você saberia me informar quando este(s) tratamento(s) da Sra. (nome da participante) iniciou e terminou?
- 10) A Sra (nome da participante) possuía algum problema de saúde, além do câncer? Qual(is)?
- 11) Estava utilizando alguma medicação de uso contínuo antes de ir a óbito? Se sim, qual(is)?

[Caso a participante ficou com alguma informação pendente para passar] Então, eu retorno a ligar para (o)a senhor(a) amanhã para pegar as informações que constam nos documentos sobre o diagnóstico do [primeiro] câncer e [caso teve recidiva] do segundo câncer.

Eu vou enviar para o seu *whatsapp* [ou *e-mail*, caso não tiver *whatsapp*] que o(a) senhora me informou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para o(a) senhor(a) assinalar se concorda ou discorda em participar desta etapa da pesquisa.

Agradecimento final:

Em nome da UFSC agradecemos a sua participação e colaboração, tenha um bom dia.

Se não:

Em nome da UFSC agradecemos a atenção, tenha um bom dia.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DIGITAL (FASE

2)



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, segundo o Conselho Nacional de Saúde

Você está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo título é "Influência da adesão às recomendações da World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama."

Esta pesquisa está associada ao projeto de dissertação de mestrado de Jaqueline Schroeder, sob orientação, coordenação e responsabilidade da pesquisadora Professora Dra. Patrícia Faria Di Pietro, do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.

O objetivo geral deste estudo é investigar o impacto das recomendações da World Cancer Research Fund (WCRF) e a American Institute for Cancer Research (AICR) sobre biomarcadores do estresse oxidativo, mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva em mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama submetidas ou não a um programa de intervenção nutricional. A primeira etapa, realizada entre os anos de 2006 e 2011 já foi realizada a partir da aplicação de um questionário de avaliação clínica, socioeconômica e dietética; a avaliação antropométrica, através da verificação do peso, altura e circunferência da cintura; além da coleta sanguínea por profissionais treinados do Hospital Maternidade Carmela Dutra para análise dos níveis de radicais livres. A segunda fase do presente estudo ocorrerá em 2020 e 2021 a partir de uma coleta de informações adicionais, via ligação telefônica, visita domiciliar e/ou coleta em prontuário eletrônico, relacionadas a eventual recorrência do câncer, mortalidade e tempo de sobrevida de mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama. Estas informações serão importantes para verificar se estão relacionadas aos hábitos de vida incentivados pela WCRF e AICR.

Este estudo não trará nenhum risco para a sua integridade física ou moral. Garantimos que as informações fornecidas serão utilizadas apenas neste trabalho sem a identificação das participantes. Sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento do estudo, sem qualquer consequência para você.

Os pesquisadores serão os únicos a ter acesso aos dados e tomarão todas as providências necessárias para manter o sigilo, porém, apesar de todos os esforços, o sigilo pode eventualmente ser quebrado de maneira involuntária e não intencional (por exemplo, perda ou roubo de documentos, computadores, pendrive), cujas consequências serão tratadas nos termos da lei.

Caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente e amplamente consubstanciada.

Você será ressarcido caso você tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa. Caso tenha alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, favor entrar em contato com a pesquisadora coordenadora/responsável pela pesquisa Patrícia Faria Di Pietro através do telefone (48) 99960-4442, e-mail fariadipietro@gmail.com, no Departamento de Nutrição/Centro de Ciências da Saúde -UFSC localizado na Rua Delfino Conti, S/N - Trindade, Florianópolis - SC, ou no endereço residencial: Rua João Melchhiades, número 48, Jardim Anchieta, Santa Mônica, 88037-710.

Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (CEPSH-UFSC) pelo telefone (48) 3721-6094, e-mail cep_propesq@contato.ufsc.br ou no Prédio da Reitoria II - endereço Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, 4º andar, sala 401, Trindade, 88050-400, Florianópolis, SC. O CEP SH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Você pode ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (CEP-SES/SC), endereço: Rua Esteves Júnior 390 - Anexo I SES - 2º andar, Centro. Florianópolis, SC. Telefone: (48) 36647218 / 36647242 / e-mail: cepses@saude.sc.gov.br. O CEP-SES/SC tem como objetivos pronunciar-se na defesa dos interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa em saúde em Santa Catarina e região, respeitados os padrões éticos estabelecidos nas diretrizes internacionais (Declaração de Helsinque adotada em 1964 e suas versões de 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000; Diretrizes Internacionais para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos - CIOMS) e nacionais (Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde).

O pesquisador responsável compromete-se a conduzir a pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 de 12/06/2012, que trata dos preceitos éticos e da proteção aos participantes da pesquisa.

***Obrigatório**

Nome completo do(a) respondedor(a) da entrevista por ligação telefônica:

Sua resposta

Nome completo da participante da pesquisa: *

Sua resposta

Data de nascimento da participante da pesquisa (dia/mês/ano):

Sua resposta _____

E-mail para contato (em caso de necessidade de mais alguma informação para a pesquisa):

Sua resposta _____

Declaro que fui informado e esclarecido sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. *

Sim

Não

Enviar

Nunca envie senhas pelo Formulários Google.

APÊNDICE C – MANUSCRITO DE EXTENSÃO (FORMATADO CONFORME INSTRUÇÕES DA REVISTA)

INCENTIVO AO SEGUIMENTO DAS RECOMENDAÇÕES DA *WORLD CANCER RESEARCH FUND* (WCRF) E *AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH* (AICR) DE 2018: ELABORAÇÃO DE MATERIAIS INFORMATIVOS PARA SOBREVIVENTES DO CÂNCER

ENCOURAGEMENT TO FOLLOW UP THE RECOMMENDATIONS OF THE WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF) AND AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR) 2018: PREPARATION OF INFORMATIONAL MATERIALS FOR CANCER SURVIVORS

FOMENTO PARA EL SEGUIMIENTO DE LAS RECOMENDACIONES DEL FONDO MUNDIAL DE INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER (WCRF) Y DEL AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR) 2018: PREPARACIÓN DE MATERIALES INFORMATIVOS PARA SOBREVIVIENTES DE CÁNCER

RESUMO: O estilo de vida saudável é essencial para a prevenção do câncer, e neste sentido a *World Cancer Research Fund* (WCRF) e *American Institute for Cancer Research* (AICR) preconizam dez recomendações para a prevenção e recidiva da doença. Tais recomendações embasaram o projeto de extensão da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) “Promoção de hábitos de vida saudáveis para mulheres sobreviventes do câncer de mama e comunidade acadêmica”. O artigo objetiva explicar a elaboração de todos os materiais educativos do projeto de extensão/PROBOLSAS. Elaborou-se 3 palestras interdisciplinares e 14 materiais informativos para sobreviventes do câncer, realizados em *Microsoft PowerPoint* e *Canva* após revisão bibliográfica sobre a temática. A execução do projeto auxiliou a nortear os participantes a adotarem hábitos que auxiliam na prevenção ao câncer e a terem estilos de vida com mais qualidade e saúde, a partir de mudanças na rotina relacionadas à dieta, atividade física e saúde mental.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Prevenção. Alimentação. Recidiva.

ABSTRACT: A healthy lifestyle is essential for cancer prevention, and in this context the World Cancer Research Fund (WCRF) and American Institute for Cancer Research (AICR) encourage ten recommendations for the prevention and recurrence of the disease. Such recommendations supported the extension project of the Federal University of Santa Catarina (UFSC) "Promotion of healthy lifestyle habits for women surviving breast cancer and the academic community". The article aims to explain the elaboration of all educational materials of the extension project/PROBOLSAS. 3 interdisciplinary lectures and 14 informational materials for cancer survivors were prepared in Microsoft PowerPoint and Canva after a bibliographic review on the theme. The execution of the project helped to guide the participants to adopt habits that help prevent cancer and to have lifestyles with more quality and health, based on changes in the routine related to diet, physical activity and mental health.

KEYWORDS: Cancer. Prevention. Food. Relapse.

RESUMEN: Un estilo de vida saludable es fundamental para la prevención del cáncer. El Fondo Mundial de Investigación del Cáncer (WCRF) y Instituto Americano de Investigación del Cáncer (AICR) publicaron diez recomendaciones para la prevención del cáncer y la recurrencia. Tales recomendaciones apoyaron el proyecto de extensión de la Universidad Federal de Santa Catarina (UFSC) "Promoción de hábitos de vida saludables para mujeres sobrevivientes de cáncer de mama y la comunidad académica". El artículo tiene como objetivo explicar todos los materiales educativos del proyecto de extensión/PROBOLSAS. Se realizaron 3 conferencias interdisciplinarias y 14 materiales informativos para sobrevivientes de cáncer utilizando Microsoft PowerPoint y Canva luego de una revisión bibliográfica. El proyecto ayudó a orientar a los participantes a adoptar hábitos para prevenir el cáncer y a tener más salud, basados en cambios en la rutina relacionados con la dieta, la actividad física y la salud mental.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Prevención. Alimentación. Recaída.

1 INTRODUÇÃO

O câncer caracteriza-se como um conjunto de mais de 100 doenças, as quais surgem pelo crescimento desordenado de células. Esta multiplicação e crescimento anormal de células pode ocorrer

em diversas partes do corpo e resulta em diferentes tipos de câncer. Denomina-se carcinoma quando se inicia em tecidos epiteliais, como pele e mucosas, e sarcoma quando surge em tecidos conjuntivos, como ossos, músculos ou cartilagens (BRASIL, 2019).

Uma ferramenta da *International Agency for Research on Cancer* e Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê a incidência de 29,5 milhões de casos de câncer em nível global para o ano de 2040, demonstrando um aumento considerável quando comparado à estimativa realizada para o ano de 2018, que previu 18,1 milhões de casos de câncer no mundo (BRAY et al, 2018). Para o ano de 2020, estima-se que tenha ocorrido cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer no mundo. Já no Brasil, a estimativa foi de 592.512 novos casos de câncer para todas as neoplasias malignas neste mesmo ano (IARC/WHO, 2020). Segundo recentes dados epidemiológicos, a neoplasia mamária é apontada como o tipo de câncer mais incidente no sexo feminino, com estimativa de 88.492 novos casos para 2020 no Brasil, seguido pelos cânceres de cólon e reto, com 27.756 novos casos e câncer da tireoide, com estimativa de 24.513 novos casos para este mesmo ano. Já no sexo masculino, estima-se o câncer de próstata como o mais incidente, com 97.278 casos estimados para 2020, seguido pelo câncer de cólon e reto, com 27.346 novos casos e câncer de pulmão, com 23.162 novos casos, segundo recente relatório da *International Agency for Research on Cancer/World Health Organization* (IARC/WHO), GLOBOCAN (IARC/WHO, 2020).

De modo geral, a principal forma de prevenção ao câncer é a adoção a um estilo de vida saudável, que também auxilia no melhor prognóstico da doença e qualidade de vida (WCRF/AICR, 2018). No ano de 2018, duas organizações norte-americanas chamadas *World Cancer Research Fund* (WCRF) e *American Institute for Cancer Research* (AICR) publicaram um novo relatório abordando dez recomendações a serem seguidas com o objetivo de prevenção e recidiva do câncer. Sendo assim, o documento é direcionado a indivíduos que nunca tiveram a doença, bem como a sobreviventes do câncer. Compõem as dez recomendações do relatório: manter peso corporal saudável; ser fisicamente ativo; dar preferência a alimentos integrais, vegetais, frutas e leguminosas; limitar o consumo de *fast-food* e alimentos processados ricos em gordura e açúcares; limitar o consumo de carnes vermelhas e processadas; limitar o consumo de açúcar e bebidas açucaradas; limitar o consumo de bebida alcoólica; não utilizar suplementos alimentares com o objetivo de prevenir o câncer; para as mães, amamentar o bebê, se for possível; se for diagnosticado com câncer, seguir estas recomendações, se conseguir (WCRF/AICR, 2018).

O incentivo à adesão das recomendações faz-se necessário para a população, em especial para indivíduos sobreviventes do câncer. Constatou-se em estudos recentes que pessoas com histórico de

câncer apresentam qualidade da dieta e de vida inferiores quando comparadas a indivíduos sem a doença (ZHANG et al., 2015; COUGHLIN et al., 2019), o que reforça a importância ao seguimento das recomendações para além de prevenir o desenvolvimento e recidiva do câncer, melhorar a qualidade de vida por meio de uma alimentação balanceada e da prática de atividade física.

O relatório da WCRF/AICR (2018) foi a base teórica que deu origem ao projeto de extensão contemplado com bolsa PROBOLSAS da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), intitulado “Promoção de hábitos de vida saudáveis para mulheres sobreviventes do câncer de mama e comunidade acadêmica”, executado de março a dezembro de 2020. O referido projeto foi adaptado em virtude da pandemia do *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) vivenciada desde o ano de 2020. As atividades propostas no cronograma do projeto, a princípio planejadas para serem desenvolvidas de forma presencial, foram executadas *online*, o que permitiu o cumprimento das etapas do projeto e a expansão do público-alvo.

Este artigo tem como objetivo explicar a elaboração de todos os materiais educativos do projeto de extensão/PROBOLSAS e enviados aos participantes das palestras interdisciplinares *online*, servindo-lhes como materiais norteadores de um estilo de vida mais saudável e prevenção da recidiva de câncer.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto de extensão/PROBOLSAS contou com a realização de três palestras interdisciplinares *online*, as quais abordaram as recomendações do relatório da WCRF/AICR (2018) e outras informações pertinentes à temática de hábitos saudáveis e prevenção ao câncer, de modo a complementar o conteúdo programático dos encontros virtuais. Para participação nas palestras, foram convidados profissionais de diferentes áreas da saúde para contribuir com os temas propostos, sendo um educador físico, uma psicóloga e uma enfermeira. Como parte do projeto, foram elaborados diversos materiais informativos para auxiliarem os participantes do ciclo de palestras a colocarem em prática as recomendações da WCRF/AICR (2018) apresentadas.

A elaboração dos materiais de apoio das palestras e para serem entregues aos participantes contou com revisão bibliográfica baseada em pesquisas em bases de dados eletrônicas como *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Scopus* e Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - Medline). Foram analisados, também, informes técnicos e documentos oficiais do Instituto Nacional do Câncer (INCA/Brasil) e da

Organização Mundial da Saúde (OMS). Além disso, obteve-se informações relevantes sobre o tema nos relatórios da WCRF/AICR de 2007 e 2018, sendo este último o documento base para a elaboração das palestras e materiais educativos.

Com base na revisão bibliográfica, foram reunidas informações pertinentes para serem transmitidas aos participantes. Os materiais foram elaborados com linguagem de fácil entendimento para todos. Contaram, também, com diversas imagens ilustrativas para ampliar a atenção, facilitar a compreensão, descontraír e motivar os participantes. Estes documentos educativos foram elaborados no programa *Microsoft PowerPoint* (versão 2016) e por meio do *website* Canva.

Os materiais foram destinados ao público-alvo do projeto de extensão/PROBOLSAS, aos sobreviventes do câncer, de todas as regiões do Brasil e pessoas sem a doença com interesse em desenvolver maior qualidade de vida para a prevenção do câncer. Para realizar a divulgação do projeto de extensão e possibilitar o recrutamento de participantes, diversas instituições relacionadas à prevenção e ao tratamento do câncer foram contactadas, tais como a Rede Feminina de Combate ao Câncer (RFCC) de diversas regiões do Brasil, o Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON) de Florianópolis/Santa Catarina e grupos de apoio e combate ao câncer de diversos estados do Brasil, como Amigas da Mama (AAMA) do Paraná e o grupo Rosa e Amor, de São Paulo. O contato foi estabelecido por meio de *e-mail* e redes sociais (*Facebook* e *Instagram*), pelos quais foi enviado o convite para participação no projeto de extensão (textos e cartazes informativos) para as instituições e respectivos funcionários, voluntários e pacientes. Nos convites em texto para participação das palestras havia a solicitação para o preenchimento de formulários (*Google Forms*), sendo um formulário para inscrição em cada palestra, os quais serviram para obter informações sobre o público das palestras (como por exemplo: nome completo; idade; gênero; cidade e estado onde vive atualmente; se já teve algum tipo de câncer e, se sim, qual(is) tipo(s); se realizou tratamento oncológico, em caso de já ter câncer, e qual(is) tipo(s) de tratamento realizou; se desenvolveu intolerâncias/aversões alimentares ao longo do tratamento adjuvante e se, sim, quais intolerâncias/aversões desenvolveu) e também para possibilitar a emissão dos certificados de participação nos eventos aos inscritos.

Os endereços de *e-mail* e contatos de *WhatsApp* dos inscritos foram solicitados, sendo o preenchimento do último não obrigatório, para obter-se uma via de comunicação direta com os participantes. Os inscritos que informaram os dois meios de comunicação foram incluídos em um grupo do *WhatsApp* exclusivo do projeto. O grupo de *WhatsApp* do projeto contou com a participação das organizadoras das atividades e dos participantes inscritos nas palestras interdisciplinares, os quais receberam semanalmente informações relativas aos eventos do projeto e à prevenção ao câncer em

materiais educativos exclusivos. Neste grupo, também foram compartilhadas campanhas de prevenção ao câncer realizadas no Brasil, principalmente voltadas ao Outubro Rosa.

Além disso, todos os inscritos receberam por *e-mail* e pelo grupo de *WhatsApp* materiais em formatos variados como cartazes informativos de incentivo à prática de hábitos de vida saudáveis preconizados pela WCRF/AICR (2018) e *e-books* contendo resumos de todos os conteúdos interdisciplinares expostos nas três palestras. Materiais extras também foram enviados por *e-mail* aos participantes das palestras, como dois *e-books* de receitas para facilitar a alimentação saudável no dia a dia e um terceiro *e-book* abordando a temática de substituições alimentares para os inscritos que possuem intolerâncias e/ou aversões alimentares decorrentes do tratamento do câncer.

3 RESULTADOS

Foram realizadas três palestras interdisciplinares *online*, disponíveis no *website YouTube* no canal intitulado “Projeto UFSC Hábitos Saudáveis”, além de 14 materiais educativos entregues aos participantes dos eventos. Todos os materiais educativos podem ser acessados no *website* Laboratório de Comportamento Alimentar (LACA), *link*: <https://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/projeto-de-extensao-probolsas-2020/>.

Todas as palestras contaram com uma fala inicial de boas-vindas aos participantes e reflexões finais da coordenadora do projeto de extensão/PROBOLSAS, Professora Dra. Patricia Faria Di Pietro, e conteúdo ministrado pelas palestrantes Jaqueline Schroeder, colaboradora do projeto, e M.R., bolsista de extensão (PROBOLSAS/UFSC). Cada palestra contou ainda com as contribuições de um diferente palestrante da área da saúde, assunto que será detalhado ao longo deste tópico de resultados. Os materiais informativos consistiram em três *e-books* contendo os resumos dos conteúdos ministrados nas palestras; três cartazes digitais de incentivo ao seguimento das recomendações abordadas nas apresentações, juntamente com o convite para a palestra seguinte; dois *e-books* de receitas saudáveis para auxiliar no seguimento das recomendações da WCRF/AICR (2018), incluindo 21 opções de preparações culinárias de doces, pratos salgados, saladas e bebidas; um *e-book* sobre substituições alimentares saudáveis, com dicas sobre como suprir as necessidades nutricionais em casos de intolerância e/ou aversões alimentares decorrentes do tratamento oncológico; um cartaz digital informativo de orientação sobre a aferição da circunferência da cintura; um cartaz digital com metas saudáveis para incluir na semana; um planejador de cardápio preenchido com sugestões de lanches saudáveis e um modelo de planejador de cardápio em branco para os inscritos preencherem; e um

questionário Hora do “Quiz” com perguntas sobre o conteúdo das três palestras. A seguir, cada material informativo será explicado de forma mais detalhada. Os materiais apresentados podem ser acessados através do *link* geral do *website* LACA citado anteriormente, ou ainda pelos *links* específicos dos materiais que serão informados ao longo deste documento.

A primeira palestra, intitulada “Mais qualidade de vida, menos risco de câncer”, realizada no dia 30 de julho de 2020, teve sua transmissão ao vivo através do *website* YouTube, e contou com 346 visualizações. Entre os assuntos explorados nesta palestra, destacaram-se explicações didáticas sobre o desenvolvimento de tumores malignos e fatores de risco; dados epidemiológicos globais de incidência de câncer em homens e mulheres; fatores de risco modificáveis como tabagismo (PINTO et al, 2017; BRASIL, 2018; OMS, 2020), exposição à poluição ambiental e a componentes nocivos em cosméticos e em embalagens plásticas de alimentos (BRASIL, 2018; GERAIX et al., 2019), inatividade física, hábitos alimentares não saudáveis e consumo de bebidas alcoólicas (BRASIL, 2018); as três primeiras recomendações para a prevenção do câncer presentes no relatório WCRF/AICR de 2018 (referentes a peso corporal saudável; dar preferência a alimentos integrais, frutas, verduras e leguminosas; e ser fisicamente ativo); e sugestões apresentadas pelo educador físico de como introduzir a prática de atividade física na rotina.

O material informativo referente ao resumo da primeira palestra (*link*: <http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Material-Educativo-1-e-book.pdf>) foi dividido em quatro grandes tópicos, sendo o tópico inicial “Conhecendo o câncer e fatores de risco”, que explicou brevemente o conceito de câncer e cita os diversos fatores de risco desta doença. Neste tópico, destacou-se que 80% a 90% dos casos de câncer estão relacionados a causas externas, ou seja, fatores que podem ser modificáveis (BRASIL, 2018). O próximo tópico abordou a recomendação nº 1 do relatório da WCRF/AICR (2018), “Mantenha seu peso corporal dentro da faixa considerável saudável e, na vida adulta, evite ganhar peso”, onde os leitores foram instruídos a verificarem se estão dentro da faixa de peso corporal considerável saudável, por meio do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e análise dos valores de referência, tanto para adultos quanto para idosos. O tópico ressaltou a importância de se pensar sobre as escolhas alimentares no decorrer do dia, e forneceu dicas de substituições alimentares conscientes e saudáveis. O próximo tópico do material foi referente a mais uma recomendação do relatório WCRF/AICR (2018) - “Tenha uma dieta rica em grãos integrais, vegetais, frutas e leguminosas”, em que se recomendou a ingestão de 5 porções de alimentos de origem vegetal por dia, equivalentes a 400 gramas (OPAS, 2019) e, também, fornecidas dicas de como incluir estes alimentos no cardápio diário. O quarto e último tópico do primeiro material

educativo referiu-se à recomendação do relatório WCRF/AICR (2018), “Seja fisicamente ativo”, com sugestões práticas de como incluir a atividade física no dia a dia.

“Tudo posso, mas nem tudo me convém: aspectos alimentares e psicológicos prejudiciais à saúde” foi o título da segunda palestra ministrada no dia 20 de agosto de 2020, transmitida ao vivo pelo YouTube e com alcance de 317 visualizações. Nesta segunda palestra, abordou-se aspectos biopsicossociais relacionados ao excesso de peso e obesidade, informações sobre a transição nutricional e alimentar no Brasil, consequências de uma alimentação desbalanceada para a saúde, dados sobre a associação entre dieta e sono de qualidade, a qual pode influenciar na saúde e na prevenção de doenças, como o câncer (HE et al., 2015), assim como a ideal composição da microbiota intestinal, que destaca-se por favorecer a regulação intestinal e pelas propriedades anti-inflamatórias e anti-carcinogênicas que já foram apontadas na literatura (GARRETT et al, 2015; ROWLAND et al, 2018; PLAZA-DÍAZ, 2019). Além disso, mais três recomendações do relatório WCRF/AICR (2018) foram exploradas (limite o consumo de alimentos do tipo *fast food* e processados; limite o consumo de carne vermelha e processada; e limite o consumo de açúcar e bebidas açucaradas). Nesta mesma palestra, uma psicóloga convidada apresentou dicas que contribuem para o cuidado emocional mesmo em tempos de pandemia.

O *e-book* com o resumo da segunda palestra (*link*: <http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Material-Educativo-2-E-book.pdf>) trouxe como introdução uma breve explanação sobre a transição alimentar e nutricional que ocorreu nos últimos 50 anos, marcada por alterações nos padrões alimentares, estado nutricional e aumento de sedentarismo na população brasileira, o que favoreceu o aumento nos casos de sobrepeso e obesidade (SARTORELLI; FRANCO, 2003; FILHO; RISSIN, 2003; LOPES et al, 2019). O próximo tópico do material, intitulado “sono e câncer”, abordou dicas de como garantir um sono de qualidade, seguido pela temática “Microbiota intestinal e câncer”, em que foi explicado o conceito, funcionamento da microbiota intestinal e a relação da mesma com o câncer. Neste item, foram sugeridas formas de otimizar o perfil da microbiota intestinal. No tópico seguinte, denominado “recomendações para a saúde mental”, foram apresentadas diversas dicas de manejar o estresse, a ansiedade e outros problemas psicológicos. Os três últimos tópicos do material referiram-se às recomendações específicas do relatório WCRF/AICR (2018), sendo: “Limite o consumo de *fast food* e alimentos processados”, em que abordaram-se aspectos importantes sobre rotulagem nutricional e ingredientes que devem ser evitados; “Limite o consumo de carne vermelha e/ou processada”, em que se recomendou o consumo de no máximo 3 porções de carne vermelha por semana (equivalente

a 350 a 500 gramas de carne vermelha já preparada) e o mínimo possível de consumo de carne processada, como presunto, salsicha e salames (ZANDONAI; SONOBE; SAWADA, 2012; BRASIL, 2019c). O último tópico deste material informativo, “Limite o consumo de açúcar e bebidas açucaradas”, incluiu a explicação da recomendação da OMS de consumir não mais que 25 gramas por dia de açúcar (OMS, 2015) e dicas de como realizar substituições alimentares para evitar o consumo excessivo de açúcar.

Na última palestra deste projeto de extensão, “Viva melhor: dicas para uma vida saudável e prevenção ao câncer”, transmitida ao vivo no dia 17 de setembro de 2020 e com 124 visualizações pelo *YouTube*, o conteúdo programático contemplou informações sobre os fatores de risco modificáveis como dieta, atividade física, fatores ambientais e estilo de vida (BRASIL, 2019), explicadas com maior detalhamento nas palestras anteriores. Falou-se sobre alimentos com agentes anticarcinogênicos potenciais, enfatizando que alimentos isolados não são capazes de proteger contra o câncer, mas sim, um conjunto de alimentos saudáveis (BRASIL, 2019). A biodisponibilidade de nutrientes foi outro conteúdo explorado, com dicas de como intensificar a absorção e utilização dos nutrientes presentes nos alimentos, bem como as quatro últimas recomendações do relatório WCRF/AICR (2018), as quais são referentes a: consumo de bebida alcoólica; suplementação nutricional; amamentação; e incentivo às recomendações para aqueles que foram diagnosticados com câncer. A palestra contou, também, com as recomendações da área da enfermagem e relatos de mulheres sobreviventes do câncer de mama trazidas pela convidada enfermeira, a qual foi uma das palestrantes.

No *e-book* resumo da terceira e última palestra (*link*: <http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Material-resumo-Palestra-3-1.pdf>), comentou-se sobre alimentos específicos que auxiliam a prevenir o câncer, como aqueles ricos em compostos antioxidantes como carotenoides, vitaminas C e E, polifenóis e selênio (WAITZBERG, 2006; RATNAM et al., 2006; HARDY; HARDY; MANZANARES, 2012; GOLLUCKE et al., 2013). Citou-se alimentos-fontes destes nutrientes e formas de melhorar a absorção dos mesmos. Em seguida, o material trouxe dicas importantes sobre exposição solar adequada, a qual deve ser realizada em horários seguros, antes das 10 horas da manhã e depois das 16 horas (BRASIL, 2018b); limite do consumo de líquidos muito quentes e cuidados sobre o descarte de alimentos com aparência de fungos para prevenção do câncer (ANDRICI; ESLICK, 2015; BRASIL, 2018c; WCRF/AICR, 2007). Para finalizar as recomendações trazidas pelo relatório WCRF/AICR (2018), o material mencionou a orientação sobre o limite do consumo de bebida alcoólica. Neste sentido, reforçou-se aos participantes

que a OMS não indica o consumo de álcool pois, para a prevenção de câncer, nenhum volume de álcool é seguro, uma vez que trata-se de uma substância tóxica (BRASIL, 2019b). Outra recomendação apresentada foi sobre o uso de suplementos nutricionais, os quais devem ser evitados se o intuito do uso destes produtos for a prevenção do câncer, já que não são indicados para tratar, prevenir ou curar doenças (ANVISA, 2019). Neste contexto, neste material, bem como na terceira palestra, defendeu-se a ideia de que a alimentação deve ser balanceada, variada e colorida para garantir todos os nutrientes necessários para o correto funcionamento do corpo (BRASIL, 2014). Orientou-se quanto ao acompanhamento médico regular e seguimento das recomendações do relatório da WCRF/AICR de 2018.

Os cartazes digitais de incentivo ao seguimento das recomendações trouxeram informações breves e objetivas para reforçar os conteúdos apresentados nas palestras. O material intitulado “Alimentação, atividade física e saúde” (*link*: <http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Material-de-Incentivo-01.pdf>) foi composto por quatro tópicos, sendo: “Por que se preocupar em manter o peso corporal saudável?”, que contém informações estatísticas sobre o excesso de peso no Brasil e informações sobre os benefícios de manter um peso corporal saudável, visto que existe uma relação preventiva para Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNTs), como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardiovasculares (WCRF/AICR, 2018); o tópico “A importância do consumo de grãos integrais, vegetais, frutas e leguminosas” enfatizou os importantes compostos presentes nestes alimentos com propriedades antienvhecimento, anti-inflamatórias e de melhora do perfil lipídico (BRASIL, 2014; BERNAUD; RODRIGUES, 2013). Neste tópico, explicou-se sobre as diferenças entre os alimentos refinados e integrais e que se deve preferir estes últimos, por conterem mais fibras e serem geralmente mais nutritivos (BRASIL, 2014); o tópico “Pratique atividade física (...)” informou que para manter ou alcançar o peso corporal saudável, melhorar o sistema imunológico, função cardíaca, circulação e qualidade de vida deve-se praticar atividade física em durações de tempo adequadas (CARVALHO; PINTO; KNUTH, 2020); e o último tópico “Como se tornar agente produtor de sua própria saúde?” trouxe uma breve introdução a respeito do conteúdo da palestra seguinte.

O segundo cartaz digital intitulado “Autonomia nas suas escolhas alimentares!” (*link*: <http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Material-de-Incentivo-02.pdf>) iniciou com o tópico “*Fast-food* e alimentos processados: por que devemos evitá-los?”, contendo a informação de que estes alimentos possuem baixa oferta de nutrientes e excessiva quantidade de gorduras, sódio e açúcares (BRASIL, 2014). Neste material, incentivou-se o consumo de alimentos *in*

natura e minimamente processados. O tópico seguinte referiu-se ao incentivo do baixo consumo de carne vermelha e processada, visto que este produto de origem animal apresenta baixas quantidades de fibras e pode apresentar excessiva quantidade de gordura saturada, sendo este tipo de gordura preditor de doenças cardiovasculares e outras DCNTs (FREITAS et al., 2015). O próximo tópico “Açúcar e bebidas açucaradas: evitá-los é agir a favor da sua saúde” informou que o açúcar é um alimento extremamente calórico e, se consumido em excesso, pode aumentar o risco de obesidade e outras DCNTs (WCRF/AICR, 2018). O cartaz finalizou com o tópico “Cuide de seu bem-estar físico e emocional”, onde encontravam-se informações sobre o assunto da terceira e última palestra.

O cartaz digital “Alimentação é muito mais que nutrientes!” (*link*: <http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Material-de-Incentivo-03.pdf>) trouxe informações sobre as nocividades que o consumo de bebidas alcoólicas pode provocar à saúde e sugeriu diversas opções não alcoólicas para consumir em vez destas primeiras. Reforçou-se no tópico “Suplementos alimentares não são medicamentos” que estes produtos só devem ser utilizados sob a prescrição de um profissional da saúde e que os nutrientes devem ser adquiridos por meio de uma alimentação balanceada e saudável, a não ser que sejam indicados por algum profissional de saúde que esteja acompanhando o indivíduo e/ou em situações específicas de saúde, como na gestação, por exemplo. O material trouxe também recomendações sobre os benefícios da amamentação no tópico “A amamentação é um momento único para a mãe e o bebê”, como a redução do risco de câncer de mama, ovário e endométrio e proteção contra doenças cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio (SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA, 2018). Foram ainda fornecidas três dicas importantes no tópico “Para uma vida duradoura e de qualidade você deve: pensar cuidadosamente nas suas escolhas alimentares e consumir os alimentos de forma consciente; exercitar o corpo e sentir os benefícios que isso irá lhe proporcionar; e preocupar-se com a exposição solar em horários seguros e não fumar”. E por fim, agradeceu-se os participantes por estarem presentes nos três eventos realizados pelo projeto de extensão.

Aos inscritos dos eventos foram entregues *e-books* contendo receitas saudáveis variadas. Destaca-se que todas estas receitas foram testadas para que pudessem ser aprovadas ou não e para informar as quantidades exatas de ingredientes nos materiais. Se colocadas em prática, auxiliam a aumentar a adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018), sobretudo as orientações voltadas à alimentação saudável. O primeiro *e-book* de receitas (*link*: <http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/E-book-de-Receitas.pdf>), intitulado “Opções saudáveis para o seu dia a dia”, contou com a receita de uma salada de grãos, receitas

vegetarianas como a de quibe de abóbora com ricota e arroz com lentilha, uma opção saudável de *cookie* de banana com aveia e diversas opções de bebidas, entre elas um suco verde e coquetéis não alcoólicos. O segundo *e-book* ([link: http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/E-book-de-Receitas-2.pdf](http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/E-book-de-Receitas-2.pdf)) trouxe receitas como tabule, *homus tabine*, bolinho de carne com especiarias, pão de aveia, bolinho de batata salsa, creme de couve-flor com alho-poró, salada verde com molho de maracujá, nhoque de beterraba com molho pesto, biscoito integral de ervas e um bolo de banana sem açúcar, glúten e lactose. Além destes *e-books* de receitas, foi entregue também um outro *e-book* intitulado “Estratégias nutricionais para aversões e intolerâncias alimentares”, que trouxe sugestões sobre como realizar substituições alimentares em casos de intolerâncias e aversões alimentares às carnes, à lactose, ao glúten e aos frutos do mar, que são comuns de serem desenvolvidas após o tratamento adjuvante do câncer e que foram relatadas nos formulários de inscrição das palestras.

Os materiais enviados exclusivamente aos participantes do grupo de *WhatsApp* do projeto foram: um cartaz digital contendo informações sobre como realizar a aferição da circunferência da cintura e como analisar os valores de referência da OMS ([link: http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Circunfer%C3%Aancia-da-cintura.pdf](http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Circunfer%C3%Aancia-da-cintura.pdf)); um cartaz digital com metas de hábitos saudáveis para a semana ([link: http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Metas-para-a-semana.pdf](http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Metas-para-a-semana.pdf)), como por exemplo, consumir no mínimo três frutas e duas porções de vegetais por dia e praticar 30 minutos diários de atividade física; o planejador semanal de lanches saudáveis, sendo um modelo em branco para ser preenchido ([link: http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Planejador-meus-lanches-sauda%CC%81veis.pdf](http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Planejador-meus-lanches-sauda%CC%81veis.pdf)) e outro arquivo preenchido com opções para a manhã e tarde ([link: http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Planejador-Exemplos-de-lanches-sauda%CC%81veis.pdf](http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/Planejador-Exemplos-de-lanches-sauda%CC%81veis.pdf)); e um questionário “Hora do *Quiz*: teste o que aprendeu neste ciclo de palestras” ([link: http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/QUIZ.pdf](http://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/files/2020/12/QUIZ.pdf)) com perguntas sobre o conteúdo das palestras e respostas ao final, para que os participantes das palestras pudessem lembrar os conhecimentos adquiridos nestes eventos.

Todos os materiais citados neste artigo de extensão, com exceção aos materiais de apoio (*slides*) de apresentação das palestras, foram disponibilizados no *website* do Laboratório de Comportamento Alimentar (LACA) da UFSC, e podem ser acessados e baixados através do [link: https://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/projeto-de-extensao-probolsas-2020/](https://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/projeto-de-extensao-probolsas-2020/). Incentiva-

se o acesso e compartilhamento destes documentos com familiares e amigos que desejam melhorar a saúde, a qualidade de vida e que pretendem incluir hábitos no dia a dia que auxiliem a prevenir o câncer, bem como a recidiva da doença.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elaboração dos materiais informativos foi direcionada principalmente aos sobreviventes do câncer, visto que estudos comprovaram que em geral há uma perda da qualidade da dieta e da qualidade de vida após o diagnóstico e tratamento desta doença (KLUTHCOVSKY et al, 2012; ZHANG et al., 2015; COUGHLIN et al., 2019), e ainda, há a prevalência de hábitos inadequados durante e após o tratamento antineoplásico (SAMPAIO et al, 2012; BRAVARESCO et al., 2016). Com a expansão do público-alvo após a adaptação do projeto para o meio *online*, diversos participantes que nunca tiveram a doença foram contemplados também com os materiais educativos e informações divulgadas nas palestras, o que favorece o maior seguimento das recomendações da WCRF/AICR (2018) pela população. Estima-se que no mínimo 500 pessoas foram alcançadas com as atividades promovidas no projeto de extensão/PROBOLSAS, considerando as visualizações das palestras, participações no grupo de *WhatsApp* do projeto e contatos através do *e-mail* do projeto.

Todos os documentos elaborados e entregues aos participantes tiveram como objetivo principal reforçar a importância das recomendações do relatório WCRF/AICR (2018) e das recomendações complementares apresentadas nas palestras para prevenção do câncer e da recidiva, bem como de diversas outras DCNTs. Acredita-se que a execução do projeto de extensão/PROBOLSAS auxiliou a nortear os participantes a terem estilos de vida com mais qualidade e saúde, a partir de mudanças de hábitos simples aplicadas no dia a dia. As organizadoras do evento consideraram bastante positivo o retorno dos participantes quanto às atividades desenvolvidas no projeto. Por meio do *e-mail* do projeto de extensão, divulgado no final de cada palestra, os participantes enviaram diversos elogios e mensagens de parabenização às organizadoras quanto às palestras e qualidade dos materiais educativos relacionados ao projeto. Os participantes e novos integrantes continuam demonstrando interesse em participar do projeto, o que reforça a necessidade da continuidade de ações de educação alimentar e nutricional deste projeto e de novas iniciativas e programas para a melhora da qualidade de vida da população e prevenção ao câncer.

5 AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Rede Feminina de Combate ao Câncer (RFCC) por auxiliar na divulgação das palestras através de postagens em suas redes sociais (Instagram e *Facebook*), bem como o CEPON e Liga de Oncologia da Universidade da Região de Joinville (Univille) através de postagens das palestras na rede social (Instagram). Agradecemos também aos convidados palestrantes das áreas de educação física (Professor Fernando Rosa), psicologia (Professora Msc. Juliana Cantele) e enfermagem (Professora Dra. Luciana Martins da Rosa) pelas importantes contribuições nos eventos e pelo auxílio nas divulgações das palestras em suas redes sociais (Instagram e *Facebook*) pessoais. O alcance da população e sucesso do projeto deu-se graças às divulgações realizadas pelas instituições e palestrantes parceiros.

Agradecemos também ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN/UFSC) da UFSC pelo apoio e incentivo às atividades de extensão; à UFSC que tornou possível a execução deste projeto de extensão por meio do apoio com a bolsa de extensão PROBOLSAS e pela disponibilidade de espaços físicos para as reuniões do projeto de extensão; e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio com bolsa de mestrado à Jaqueline Schroeder, colaboradora do projeto de extensão/PROBOLSAS.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. **Suplementos alimentares**. ANVISA, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/suplementos-alimentares>. Acesso em: 25 maio 2020.

ANDRICI, J.; ESLICK, G.D. Hot food and beverage consumption and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis. **American journal of preventive medicine**, v. 49, n. 6, p. 952-960, 2015.

BERNAUD, F.S.R.; RODRIGUES, T.C. Fibra alimentar – Ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 57, n. 6, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável**. Brasília, DF, 2014, ed. 2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Publicações. **Causas e Prevenção: O que causa o câncer?** Rio de Janeiro: INCA, 2018a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cao-causa-cancer>. Acesso em: 03 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Publicações. **Exposição solar**. Rio de Janeiro: INCA 2018b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco/exposicao-solar>. Acesso em: 26 mai. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Notícias**. Bebidas muito quentes podem causar câncer de esôfago. Rio de Janeiro: INCA, 2018c. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/noticias/bebidas-muito-quentes-podem-causar-cancer-esofago#:~:text=O%20c%C3%A2ncer%20de%20es%C3%B4fago%20%C3%A9,2.860%20em%20mulheres%20no%20Brasil>. Acesso em: 05 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer. **O que é câncer?** Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. Acesso em 27 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Notícias**. Agência Saúde: consumo abusivo de álcool aumenta 42,9% entre as mulheres. 2019b. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45613-consumoabusivo-de-alcool-aumenta-42-9-entre-as-mulheres>. Acesso em: 21 maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Publicações. **Causas e Prevenção: carnes vermelha**. Rio de Janeiro: INCA, 2019c. Disponível: <https://www.inca.gov.br/alimentacao/carnes-vermelhas>. Acesso em: 05 dez. 2020.

BAVARESCO, T.P.F. et al. Adesão às recomendações do World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research de mulheres durante tratamento para o câncer de mama. **Nutr. clín. diet. hosp**, p. 150-157, 2016.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

DE CARVALHO, F. F. B; PINTO, T. J. P.; KNUTH, A. G. Atividade Física e Prevenção de Câncer: Evidências, Reflexões e Apontamentos para o Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 2, 2020.

COUGHLIN, S. S. et al. Survivorship issues in older breast cancer survivors. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 174, n. 1, p. 47-53, 2019.

FILHO, M. B.; RISSIN, A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. **Cadernos de Saúde Pública – CSP**. 2003.

FREITAS, C. F. C. et al. Qualidade da dieta entre consumidores e não consumidores de carnes vermelhas e processadas: estudo ISA-Capital. **Revista de Nutrição**. v. 28, n. 6, 2015.

GARRETT, W. S. et al. Cancer and the microbiota. **Science**, v. 348, n. 6230, p. 80-86, 2015.

GERAIX, J. et al. Curso de Aprofundamento em Nutrição Funcional e Câncer. Valéria Paschoal – VP. **Centro de Nutrição Funcional**. 2019.

GOLLUCKE, A. P. et al. Use of grape polyphenols against carcinogenesis: putative molecular mechanisms of action using in vitro and in vivo test systems. **Journal of medicinal food**, Larchmont, v. 16, n. 3, p. 199- 205, 2013.

HARDY, G.; HARDY, I., MANZANARES, W. Selenium supplementation in the critically ill. **Nutrition in clinical practice**, Baltimore, v. 27, n. 1, p. 21-33, 2012.

HE, C. et al. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. **International archives of occupational and environmental health**, v. 88, n. 5, p. 533-547, 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER/WORLD HEALTH ORGANIZATION – IARC/WHO. Global Cancer Observatory. **Cancer Today – IARC**. 150 Cours Albert Thomas, France. GLOBOCAN 2020. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 06 abr 2021.

KLUTHCOVSKY, A. C. G. C. *et al.* Qualidade de vida em pacientes sobreviventes de câncer de mama comparada à de mulheres saudáveis. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, Ponta Grossa (PR), Brasil, v. 34, n. 10, p. 454-457, set. 2012.

LOPES, A. F. et al. Perfil nutricional de crianças no estado do Maranhão. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo , v. 22, e190008, 2019.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD – OPAS. Determinantes Sociais e Riscos para a Saúde, Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Saúde Mental: **Folha Informativa – Alimentação Saudável**. 70800-400 Brasília, DF, Brasil, 2019. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5964:folha-informativa-alimentacao-saudavel&Itemid=839. Acesso em: 03 nov. 2020.

PINTO, M et al. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS N° 21. **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria**, Buenos Aires, Argentina. Maio de 2017. Disponível em: www.iecs.org.ar/tabaco. Acesso em: 27 fev. 2020.

PLAZA-DÍAZ, J. et al. Associação de disbiose da microbiota mamária e intestinal e o risco de câncer de mama: um estudo clínico caso-controle. **BMC cancer**, v. 19, p. 495, 2019.

RATNAM, D. V. et al. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical 19 perspective. **Journal of controlled release**, v. 113, n. 3, p. 189-207, 2006.

ROWLAND, I. et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. **European journal of nutrition**, v. 57, n. 1, p. 1-24, 2018.

SAMPAIO, H. A. de C. et al. Consumo alimentar de mulheres sobreviventes de câncer de mama: análise em dois períodos de tempo. **Revista de Nutrição**, Fortaleza, v. 25, n. 5, p. 597-606, 2012.

SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, 2003.

SOCIEDADE GOIANA DE PEDIATRIA. **Amamentação traz benefícios para o bebê e a mãe**. 2018. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/filiada/goias/noticias/noticia/nid/amamentacao-traz-beneficios-para-obebe-e-a-mae/> Acesso em: 26 maio 2020.

WAITZBERG, D. L. et al. Estresse oxidativo. In: WAITZBERG et al. **Dieta nutrição e câncer**. São Paulo: Atheneu, c. 9, p. 98-105, 2006.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF) /AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR) – WCRF/AICR. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. American Institute for Cancer Research, 2007.

WORLD CANCER RESEARCH FUND (WCRF)/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (AICR). Diet, nutrition, physical activity and breast câncer. **Continous Update Project Expert Report**, 2018. Disponível em: dietandcancerreport.org. Acesso em: 28 ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. OMS. **Ingestão de açúcares por adultos e crianças**. 2015. Disponível em: https://www.paho.org/bra/images/stories/GCC/ingestao%20de%20acucares%20por%20adultos%20e%20criancas_portugues.pdf?ua=1. Acesso em: 29 abril 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. OMS, 2020. **Tobacco**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. Acesso em: 22 Jan. 2020.

ZANDONAI, A. P.; SONOBE, H. M.; SAWADA, N. O. Os fatores de riscos alimentares para câncer colorretal relacionado ao consumo de carnes. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 234-239, Fev. 2012.

ZHANG, F.F. et al. Diet quality of cancer survivors and noncancer individuals: Results from a national survey. **Cancer**, v. 121, n. 23, p. 4212-4221, 2015.

APÊNDICE D – CARTILHA “CUIDAR DA SAÚDE: UM ATO DE AMOR PRÓPRIO!”



Cuidar da saúde: um ato de amor próprio!

Cartilha de cuidados pessoais contra a recidiva do câncer, melhora da saúde e qualidade de vida

Uma iniciativa do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da
Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN/UFSC)





Organização:

Jaqueline Schroeder - Mestranda em Nutrição (PPGN/UFSC)/Bolsista CAPES DS
Marina Raick - Acadêmica de Nutrição/Bolsista PIBIC/CNPq - BIP/UFSC
Profª Drª Patricia Faria Di Pietro - PPGN - Departamento de Nutrição/UFSC

Colaboração (revisão):

Cândice Laís Knöner Copetti - Doutoranda em Nutrição (PPGN/UFSC)/Bolsista CAPES DS
Enaira Jaques Menegaz - Acadêmica de Farmácia/Bolsista PIBIC/CNPq - BIP/UFSC
Profª Drª Fernanda Hansen - PPGN - Departamento de Nutrição/UFSC
Profª Drª Francilene Gracieli Kunradi Vieira - PPGN - Departamento de Nutrição/UFSC
Profª Drª Giana Zarbato Longo - PPGN - Departamento de Nutrição/UFSC
Profª Drª Patrícia de Fragas Hinnig - PPGN - Departamento de Nutrição/UFSC

Apoio:

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Nutrição - UFSC
Programa de Pós-Graduação em Nutrição - PPGN/UFSC
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES
Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC/CNPq - BIP/UFSC

Atualizado em 02 de junho de 2021

SUMÁRIO

Introdução.....	04
Recomendações da WCRF/AICR (2018).....	07
Referências.....	25



INTRODUÇÃO

Nunca se falou tanto em saúde - e sobre a falta dela - como nos dias atuais. Hoje estamos expostos a uma série de fatores que comprometem nossa saúde, como fumaça do cigarro, de indústrias e de outros poluentes ambientais; radiação ultravioleta; vírus e bactérias que podem causar infecções.

Muitos fatores, como sedentarismo, alimentação inadequada e consumo de álcool, também prejudicam a nossa saúde e aumentam o risco de diversas doenças, entre elas o câncer.

Estima-se que 80% a 90% dos casos de câncer sejam evitáveis por meio de estilos de vida saudáveis e evitando a exposição a agentes cancerígenos, tais como os citados acima. Por isso, cuidar da saúde e adotar uma rotina com alimentação adequada e prática de atividade física é ato de amor próprio.



Com os avanços que ocorreram no tratamento médico do câncer nos últimos anos e o aumento da expectativa de vida de pessoas que já tiveram esta doença, faz-se necessário um cuidado especial com a saúde após o diagnóstico do câncer, mesmo após conclusão do tratamento oncológico.

Pessoas que já tiveram câncer podem desenvolver outros problemas de saúde, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e até mesmo a recidiva do câncer, também conhecida como recaída ou recorrência do câncer.



No entanto, estudos têm demonstrado que indivíduos que já tiveram câncer têm pior qualidade da dieta e de vida do que indivíduos sem a doença.

No intuito de cuidar da saúde e melhorar a qualidade de vida desta população, reduzindo o risco contra a recidiva do câncer, duas organizações norte-americanas chamadas *World Cancer Research Fund* (WCRF) e *American Institute for Cancer Research* (AICR) publicaram em 2018 um importante relatório abordando dez recomendações relacionadas a um estilo de vida saudável. Estas recomendações serão abordadas nesta cartilha.

O Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo (GENEO) da Universidade Federal de Santa Catarina realiza, desde 2002, pesquisas sobre consumo alimentar, estresse oxidativo e câncer, especialmente câncer de mama. Com intuito de reforçar o seguimento de práticas saudáveis para prevenção do desenvolvimento e recidiva do câncer surgiu a iniciativa de elaboração desta cartilha.

O objetivo desta cartilha é informar, de forma clara e objetiva, os principais cuidados pessoais que devem ser praticados como meios de prevenção da recidiva do câncer.



Este material é destinado às pessoas com histórico de câncer e todas aquelas que desejam aderir a um estilo de vida saudável.

Vamos ver a seguir as recomendações para prevenir a recidiva do câncer, melhorar a saúde e a qualidade de vida!

RECOMENDAÇÕES DA WCRF/AICR (2018)

ALCANCE E MANTENHA UM PESO CORPORAL SAUDÁVEL.

Pessoas obesas ou abaixo do peso corporal adequado são mais sujeitas a desenvolver diferentes tipos de infecção. Além disso, a obesidade está associada a um maior risco de vários tipos de câncer.



O **Índice de Massa Corporal (IMC)** é uma medida internacional adotada para verificar se estamos com o peso adequado. O cálculo do IMC é simples e pode ser realizado da seguinte forma:

$$\text{IMC} = \frac{\text{PESO (em Kg)}}{\text{ALTURA X ALTURA (em m)}}$$

O resultado do cálculo de IMC é expresso em Kg/m^2 . Existe uma classificação de estado nutricional que foi criada de acordo com o valor de IMC.

Nos quadros da próxima página, você pode identificar em qual estado nutricional você se encontra de acordo com o seu IMC.

Lembre-se de olhar o quadro de acordo com a sua idade (se tiver entre 20 e 59 anos, procure seu estado nutricional no Quadro 01; se tiver 60 anos ou mais, considere o Quadro 02).

Quadro 01 – Classificação do estado nutricional de acordo com IMC e faixa etária em adultos

Adultos (20 a 59 anos)	
Classificação	Ponto de corte de IMC (kg/m ²)
Magreza grau III (grave)	Menor que 16
Magreza grau II (moderada)	Entre 16 e 16,99
Magreza grau I (leve)	Entre 17 e 18,49
Peso adequado/eutrofia	Entre 18,5 e 24,99
Sobrepeso	Entre 25 e 29,99
Obesidade grau I (moderado)	Entre 30 e 34,99
Obesidade grau II (grave)	Entre 35 e 39,99
Obesidade grau III (muito grave)	Maior ou igual a 40

Fonte: adaptada de WHO, 1995; WHO, 1998.

Quadro 02 – Classificação do estado nutricional de acordo com IMC e faixa etária em idosos

Idosos (60 anos ou mais)	
Classificação	Ponto de corte de IMC (kg/m ²)
Baixo peso	Menor que 23
Peso adequado/eutrofia	Entre 23 e 28
Excesso de peso	Maior que 28 e menor que 30
Obesidade	Maior ou igual a 30

Fonte: adaptada de OPAS, 2002.

PRATIQUE ATIVIDADE FÍSICA! Sabemos que pode parecer difícil praticar exercícios físicos quando estamos de quarentena.

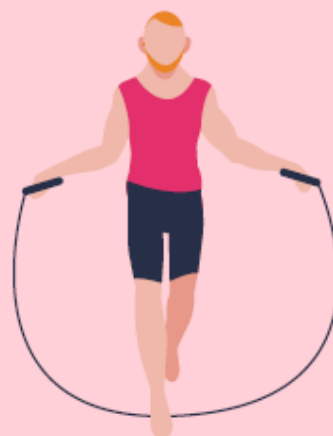
O importante é que hoje existem diversos meios de nos mantermos ativos, mesmo se estivermos mais tempo em casa.



Se você possui aparelhos de ginástica em casa, como esteira e bicicleta ergométricas, aproveite para utilizá-los! E, no caso de não possuir, não se preocupe.

Diversos aplicativos de celular estão disponíveis para praticar treinos aeróbicos, yoga, entre outros. Alguns programas de televisão, jogos em *videogame* e vídeos no *Youtube* também proporcionam a prática de atividade física de forma prática e divertida.

Você pode também usar a imaginação e praticar atividades físicas de diversas outras formas, como pular corda, fazer alongamentos, nadar na piscina, entre outros.



Mas lembre-se: procure fazer atividade física em casa e, nos locais públicos, mantenha ao mínimo 1 metro de distância das pessoas.



TENHA UMA DIETA RICA EM GRÃOS INTEGRAIS, VEGETAIS, FRUTAS E LEGUMINOSAS.

Muitos nutrientes dão suporte à nossa imunidade, e eles são encontrados facilmente em fontes naturais de alimentos.

Procure ingerir no mínimo 5 porções (que equivale a 400 g ou mais) de alimentos variados de origem vegetal todos os dias.

Alguns exemplos de grãos integrais são centeio, farelo ou flocos de aveia, linhaça, chia, quinoa, gérmen de trigo, gergelim e o arroz integral.

Vegetais importantes de se incluir na alimentação são folhas verdes, como alface, agrião, espinafre e couve, e legumes, como abobrinha, brócolis, quiabo e berinjela.



Dê preferência às frutas da safra. Como a abundância das frutas depende da estação do ano e região, as frutas que são típicas do período geralmente têm um preço mais acessível, são de melhor qualidade e possuem mais nutrientes.

No mês de junho, por exemplo, algumas frutas típicas são abacate, carambola, mexerica, caqui, laranja-lima e kiwi.



Veja abaixo alguns nutrientes importantes para a imunidade e saúde do corpo que estão presentes em frutas, vegetais e outros alimentos de origem vegetal:

Vitamina A: cenoura, folhas de brócolis, manga, couve, abóbora, mamão.

Vitamina C: kiwi, goiaba, brócolis, laranja, limão, frutas vermelhas, talos da couve, salsa.

Vitamina E: azeite de oliva extra virgem, castanhas, avelã, semente de girassol, abacate.

Zinco: sementes, castanhas, amêndoas, cereais integrais, lentilha e grão-de-bico.

Alguns micronutrientes e compostos importantes para a saúde e resposta imunológica são encontrados também em alimentos de origem animal, sendo:

Ômega-3: peixes (também presente em castanhas, amêndoas, nozes e sementes, como linhaça). Quanto à linhaça, é importante triturá-la na hora do consumo para absorver melhor o ômega-3.

Vitamina D: peixes, ovos.

A vitamina D é um potencial redutor do risco de infecções respiratórias de origem viral, como é o caso do coronavírus. Além disso, a vitamina D pode neutralizar os danos pulmonares causados pela hiperinflamação.



Para a síntese adequada de vitamina D, lembre-se de se expor diretamente ao sol por cerca de 10-15 minutos por dia em horários que não sejam de pico da luz solar (evitar exposição ao sol das 10 às 16 horas).

Se ultrapassar 10-15 minutos no sol e/ou estiver exposto em horários de pico da luz solar, aplique filtro solar com fator de proteção (FPS) 15 ou mais.

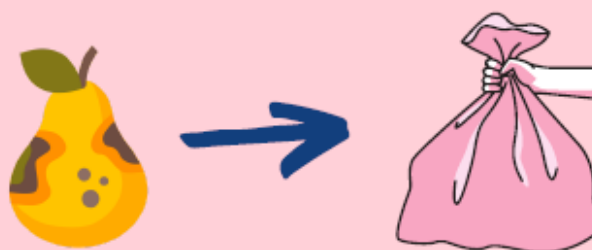


BOAS PRÁTICAS NA MANIPULAÇÃO DE ALIMENTOS:

1) Higienize bem as suas mãos antes de manipular os alimentos;



2) Retire partes deterioradas dos alimentos e lave-os em água corrente. Alimentos com algum sinal de bolor devem ser totalmente descartados;



3) Realize a desinfecção de frutas, legumes e verduras;

SUGESTÃO DE DESINFECÇÃO DE FRUTAS, LEGUMES E VERDURAS:

Adicione 1 colher de sopa de água sanitária ou 10 gotas de hipoclorito de sódio em cada litro de água. Se preferir, utilize produtos específicos para desinfecção de alimentos (neste caso, siga as recomendações de diluição do fabricante).

Deixe os alimentos de molho por 20 minutos na solução desinfetante e, em seguida, lave-os em água corrente para retirar bem a solução.

5) Evite o uso de utensílios de madeira, como tábuas ou colheres, visto que são porosos e mais difíceis de limpar. Prefira tábuas de polietileno e colheres de plástico resistentes ao calor;



6) Para descongelar alimentos, coloque-os na geladeira. Não retorne alimentos descongelados ao congelador;

7) Ao preparar os alimentos, sempre separe as carnes dos vegetais (utilize tábuas diferentes);

8) Cozinhe os alimentos em temperaturas adequadas.

No cozimento (fogão), deve-se garantir que todas as partes do alimento atinjam a temperatura de, no mínimo, 70 °C. Ao forno, evite ultrapassar 200 °C.

Os óleos e as gorduras utilizados devem ser aquecidos a temperaturas não superiores a 180 °C.



Caso compre alimentos industrializados, lave bem as embalagens com água e sabão ou álcool 70% antes de armazenar ou consumir os produtos.

Para auxiliar no maior consumo de frutas e vegetais e assim garantir mais nutrientes à sua alimentação, separamos duas receitas para você incluir no seu dia-a-dia.

Ao preparar as receitas, siga **as boas práticas na manipulação de alimentos.**

SALADA TROPICAL

Ingredientes:

- 1 beterraba
- 1 cenoura
- 1 manga
- 1 tomate grande
- 4 rodelas de abacaxi
- Suco de 1 limão
- Sal a gosto
- Azeite de oliva



Modo de preparo:

- 1) Rale a cenoura e beterraba descascada, reserve.
- 2) Pique a manga em cubos, bem como o tomate e o abacaxi.
- 3) Em um refratário coloque a beterraba, a cenoura, o tomate, a manga e o abacaxi.
- 4) Tempere com sal, azeite e limão e sirva em seguida.

Dica: Excelente opção quando se tem dificuldade de ingerir saladas cruas.

SUCO VERDE

Ingredientes:

- ½ copo de agrião picado com os talos
- ½ maçã cortada em cubos
- 1 colher (chá) de mel
- 1 copo de água gelada (200 mL)
- ½ limão sem casca

Modo de preparo:

Bata tudo no liquidificador e tome logo em seguida.

Rendimento: 2 porções

Dica: Varie o tipo de folha no suco verde. Outras opções são folhas de beterraba, brócolis, couve, rúcula e salsa.



LIMITE O CONSUMO DE "FAST FOOD" E OUTROS ALIMENTOS PROCESSADOS RICOS EM GORDURA, AMIDO E AÇÚCAR.

Evite lanches prontos, frituras, sobremesas e doces.

O consumo alimentar não saudável induz diversos fatores pró-inflamatórios no organismo, além de favorecer o excesso de peso e diversos tipos de câncer.

EVITE:



Na preparação de suas refeições, utilize muitas ervas e condimentos naturais.

Se não for alérgico(a), adicione castanhas na sua alimentação. Pequenas quantidades já garantem minerais (como o selênio, por exemplo) importantes para a imunidade e para reduzir a inflamação no corpo.

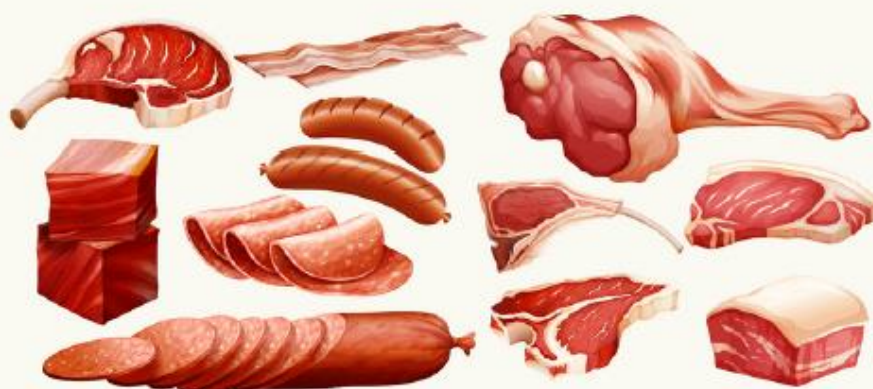
Sugestão: consuma 1 castanha-do-Pará (também conhecida como castanha-do-Brasil) ou um punhado (área da palma da mão) de amendoim por dia.



LIMITE O CONSUMO DE CARNE VERMELHA E PROCESSADA.

Ainda que a carne seja uma fonte de proteínas, ferro e algumas vitaminas, como as do complexo B, a gordura naturalmente presente e os produtos químicos gerados no processamento são maléficos à saúde.

EVITE:



Algumas técnicas de processamento, como a desidratação empregada pela indústria e aquecimento a altas temperaturas, formam compostos que provocam:

- Alterações no funcionamento das células;
- Aceleração do processo de envelhecimento;
- Aumento do risco de câncer.

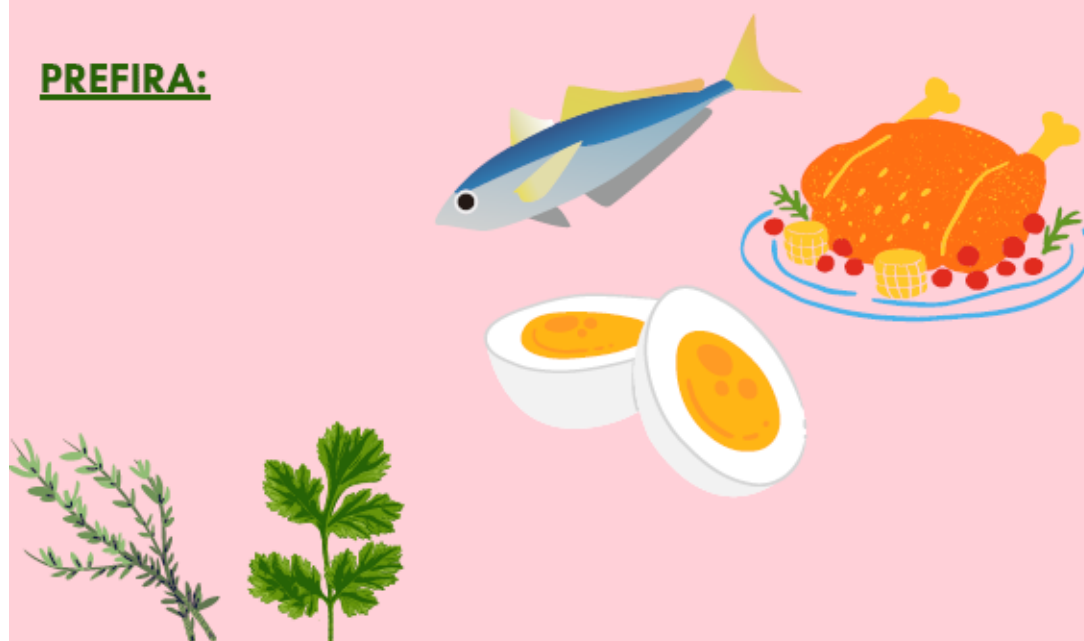
A carne vermelha inclui carne bovina, suína, cordeiro, vitela, carneiro e cavalo.

Exemplos de carnes processadas são presunto, *bacon*, salame e salsichas. Deve-se priorizar carnes como peixes, aves e outras fontes importantes de proteínas e micronutrientes, como os ovos.

A quantidade ingerida de carne vermelha não deve ultrapassar 3 porções por semana, o que equivale a 350 a 500 g de carne já preparada.

A ingestão deste alimento processado deve ser o mínimo possível e, de preferência, não deve ser consumido.

PREFIRA:



Sempre que possível, adicione ervas e especiarias frescas ou desidratadas nas preparações culinárias



Evite alimentos **Fritos** e/ou grelhados a altas temperaturas.

Prefira preparações assadas em temperaturas que não ultrapassem os 200 °C no forno;

Adicione um pouco de líquido e temperos (ervas e especiarias secas ou desidratadas, como cúrcuma, açafrão, curry, gengibre) em assados marinados e grelhados;

O uso de cebola e alho nas preparações quentes auxilia a minimizar a formação de compostos que fazem mal à saúde.



LIMITE O CONSUMO DE AÇÚCAR E BEBIDAS AÇUCARADAS.

Consumir açúcar em excesso está associado ao ganho de peso, sobrepeso e obesidade. O excesso de peso está relacionado a diversas doenças, incluindo câncer.

O açúcar, quando consumido em excesso, também estimula o crescimento de fungos associados a infecções crônicas, que sobrecarregam o sistema imunológico.

As bebidas que devem ser evitadas são aquelas que contêm xarope de milho, sacarose (que é o açúcar de mesa) e frutose em altas quantidades. Verifique os rótulos dos alimentos e evite comprá-los caso contenham estes ingredientes.

Outras bebidas açucaradas são também aquelas com concentrações elevadas de açúcares naturalmente presentes, como mel, sucos concentrados e xaropes.

Ainda, deve-se evitar o consumo de refrigerantes, chás e cafés com açúcar/xarope, bebidas energéticas e/ou esportivas.



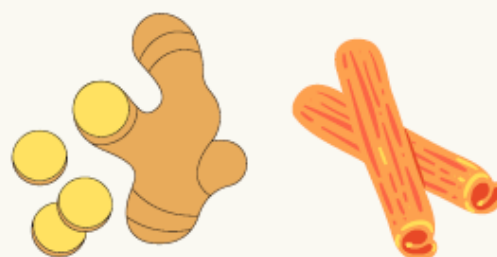
Em vez de bebidas açucaradas, prefira consumir sucos naturais de frutas, água de coco, águas saborizadas, café e chás sem adição de açúcar.



Sugestão para o consumo de água saborizada

Misture em 1 L de água as opções abaixo que desejar:

- Rodelas de gengibre
- Canela em pau
- Folhas de hortelã
- Polpa de maracujá



Deixe na geladeira por 1 noite e estará pronto para servir.

LIMITE O CONSUMO DE ÁLCOOL.

Já se sabe há muito tempo que o álcool é um agente carcinogênico, além de causar redução da imunidade, aumentar os danos às células e danificar diversos órgãos.

A ação e eficácia de medicamentos também podem ser prejudicadas quando há consumo de álcool.

O consumo do álcool deve ser limitado. Se a intenção for prevenção do câncer, as bebidas alcoólicas em geral devem ser evitadas.

Mesmo em pequenas quantidades, o álcool pode aumentar o risco de câncer e reduzir a imunidade.



PARA AS MÃES, AMAMENTAR O(S) FILHO(S), SE FOR POSSÍVEL.

Isto garante uma melhor imunidade para a criança e também protege a mãe contra diversos tipos de câncer, como de mama e de ovário, por exemplo.

Vamos cuidar da nossa saúde e evitar a recidiva do câncer!

**Pratique as recomendações deste material e
compartilhe-as com seus familiares
e amigos como forma de prevenção
à doença.**



ATRIBUIÇÃO DE IMAGENS

[Logotipo](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/logotipo) vetor criado por freepik - br.freepik.com
[Abstrato](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/abstrato) vetor criado por grrmarc - br.freepik.com
[Pessoas](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/pessoas) vetor criado por macrovector - br.freepik.com
[Ícones](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/icones) vetor criado por macrovector - br.freepik.com
[Fruta](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/fruta) vetor criado por freepik - br.freepik.com
[Alimento](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/alimento) vetor criado por macrovector - br.freepik.com
[Alimento](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/alimento) vetor criado por macrovector - br.freepik.com
[Casa](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/casa) vetor criado por macrovector - br.freepik.com
[Alimento](https://br.freepik.com/fotos-vetores-gratis/alimento) vetor criado por macrovector - br.freepik.com

APÊNDICE E – MANUSCRITO ORIGINAL EM LÍNGUA INGLESA (FORMATADO CONFORME INSTRUÇÕES DO PERIÓDICO)

Manuscript formatted according to scientific journal submission instructions.

Cover letter

Breast cancer is the leading cause of death in women worldwide. It is known that oxidative stress is closely related to the development and progression of breast cancer, and the generation of reactive oxygen species (ROS) is one of the strategies used in antineoplastic treatment for apoptosis of tumor cells. However, chemotherapy and radiotherapy treatments usually cause several adverse effects to patients with breast cancer, possibly compromising the quality of life of this population. It is known that following the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) recommendations, guidelines involving healthy body weight, physical activity and balanced diet, can help to reduce the toxicity of anticancer treatment, prevent cancer progression and even reduce tumor resistance to chemotherapy, as already pointed out in the literature. Thus, the aim of this study was to investigate the influence of adherence to the 2018 WCRF/AICR recommendations on oxidative stress biomarkers in women with breast cancer. The results of this study indicate that adequate adherence to the 2018 WCRF/AICR recommendations prior to adjuvant treatment appears to help stabilize levels of antioxidant status biomarkers and protect the body from exacerbated oxidative stress after adjuvant treatment. As far as we know, this is the first study to assess the influence of adherence to WCRF/AICR recommendations, assessed by score, on different biomarkers of oxidative stress in breast cancer patients before and after adjuvant treatment. The findings of this study suggest that a healthy lifestyle can modulate oxidative stress and possibly the tolerance of patients to cancer treatment, which may benefit their quality of life.

Low to moderate adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research 2018 recommendations is associated with pro-oxidant biochemical profile in women undergoing adjuvant breast cancer treatment

Jaqueline Schroeder¹, Patricia Faria Di Pietro¹

¹Postgraduate Program in Nutrition, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina, Florianopolis city, Delfino Conti street, 88040-370, SC, Brazil.

Correspondent: Patricia Faria Di Pietro, patricia.di.pietro@ufsc.br, +55 (48) 9960-4442

Short title: WCRF/AICR score and oxidative stress in cancer

Key words: WCRF/AICR; breast neoplasm; oxidative damage; antioxidants; adjuvant radiotherapy; adjuvant chemotherapy.

Abstract

Adequate adherence to 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) recommendations, which involves healthy body weight, physical activity and balanced diet, can result in less oxidative stress, and consequently in lower risk of chemo and radiotoxicity, lower risk of relapse and better quality of life in breast cancer survivors. This observational study aims to investigate the influence of adherence to WCRF/AICR recommendations on oxidative stress biomarkers in women with breast cancer before and after adjuvant treatment. A sample of 78 women with breast cancer was evaluated for the WCRF/AICR score (low to moderate adherence to recommendations group - LOW-MEDIUM group; and high adherence – HIGH group) and oxidative stress biomarkers before and after anticancer therapy. Multiple linear regression analyzes were applied to verify associations between WCRF/AICR score and biomarkers. The WCRF/AICR score at baseline was inversely associated with changes in plasma carbonyl protein concentrations after adjuvant treatment (adjusted $\beta = -0.341$; $p = 0.02$); after adjuvant treatment, the LOW-MEDIUM group had lower concentrations of reduced glutathione (GSH) ($p = 0.003$) and higher concentrations of lipid hydroperoxides (FOX) ($p = 0.002$) and plasma carbonyl proteins ($p = 0.001$). Also after adjuvant treatment, the values of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) increased substantially in both groups (based on baseline score) of adherence to WCRF/AICR recommendations (LOW-MEDIUM and HIGH groups). Based on our findings, it is suggested that a high WCRF/AICR score before adjuvant treatment may provide greater stability of antioxidant capacity and protection against oxidative damage during breast cancer treatment.

Introduction

Breast cancer is a heterogeneous disease and the leading cause of death in women globally, representing 6.9% of all cancer deaths worldwide ^(1,2). In Brazil, with the exception of non-melanoma skin tumors, breast cancer is the most prevalent type of cancer in all regions of the country, with the highest rates being found in the Southeast (81/100 thousand women) and South (71.1 /100 thousand women). In Santa Catarina, a state located in southern Brazil, in 2018 breast cancer caused 32% of cancer deaths in women, followed by lung cancer, which accounted for 28% of cancer deaths in women. It is noteworthy that the mortality percentages are higher in developing countries, when compared to developed countries (15 and 12.8/100 thousand women, respectively) ⁽¹⁻³⁾.

It is known that the process of transformation of normal cells into cancerous and invasive cells occurs from a complex interaction of factors ^(4,5). There is ample evidence that obesity, certain dietary exposures and physical inactivity influence the appearance and relapse of breast cancer and impact differently according to the clinical subtype of this carcinoma ^(4,5). This is justified by the influence that inappropriate lifestyle habits can have on the increase in oxidative stress in the body, involved in the pathogenesis and progression of several diseases, including cancer ^(6,7). If not repaired, oxidative stress can cause tissue damage by attacking lipids, proteins and DNA from oncogenes and tumor suppressor genes. Lipid peroxidation and amino acid oxidation lead to reduction and/or loss of cell integrity and function, depending on the severity of the oxidative stress and the place where it occurs ⁽⁸⁾. In addition to oxidative stress being associated with the pathophysiology of cancer, it is also exacerbated during antineoplastic treatment, whose main objective is to increase this phenomenon, inducing apoptosis of tumor cells. Chemotherapeutic agents and ionizing radiation are responsible for the generation of reactive oxygen species (ROS), toxicity and cell death ⁽⁹⁾.

It is estimated that about one third of breast cancers caused by cell mutations could be prevented by changes in lifestyle, such as improved diet and physical activity ⁽¹⁰⁾. Foods rich in vitamins and polyphenols, such as vegetables, fruits, grains and spices, contain good electron or hydrogen donors and thus help to neutralize free radicals and prevent oxidative stress, which can possibly reduce the risk of cancer ⁽¹¹⁾. Furthermore, it is known that cancer patients benefit from diets rich in fruits and vegetables, characterized by a high content of antioxidant compounds, as

these compounds help to reduce the adverse effects of chemotherapy and radiotherapy, thus optimizing the individual's tolerance to antineoplastic treatment ⁽¹²⁾. Despite being a very controversial topic, the ingestion of antioxidants through the diet during chemotherapy can reduce the concentrations of ROS and cause tumor cells to come out of the dormant state, being exposed to chemotherapeutic agents. In this sense, the use of dietary antioxidants would not only reduce tumor progression, but also reduce tumor resistance to anticancer drugs ⁽¹³⁾.

Due to the important association between cancer, nutrition and other factors such as physical activity and healthy body weight, the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) launched in 2018 a body of evidence on cancer and relapse prevention ⁽⁴⁾. This evidence was documented in a report consisting of ten recommendations involving healthy body weight, physical activity and balanced diet ⁽⁴⁾. Greater compliance with the 2018 WCRF/AICR recommendations has been shown to be associated with a lower risk of developing breast cancer ⁽¹⁴⁾ and cancers in general ⁽¹⁵⁾ and lower all-cause mortality ⁽¹⁶⁾. Greater adherence to the recommendations (3rd tertile of adherence) from the previous 2007 WCRF/AICR report ⁽¹⁷⁾ demonstrated better functional capacity, fewer side effects in cancer treatment, and better overall quality of life for women with breast cancer ⁽¹⁸⁾. In the biochemical scope, following the WCRF/AICR recommendations has been shown to have a positive impact on the concentrations of inflammatory, hormonal and insulin response biomarkers ^(19,20). However, investigations are still quite limited regarding the association of adherence to WCRF/AICR recommendations and oxidative stress biomarkers, especially considering the updated guidelines of the 2018 report ^(4,21) and the assessment of women undergoing adjuvant treatment of breast cancer. Therefore, it is relevant to study this association in women undergoing anticancer treatment, since better adherence to the 2018 WCRF/AICR recommendations can result in less oxidative damage to lipids and DNA proteins and, consequently, lower risk of chemo and radiotoxicity, lower risk of disease recurrence and better quality of life for breast cancer survivors ^(4,12,18).

This study aims to investigate the influence of adherence to updated WCRF/AICR ⁽⁴⁾ recommendations on oxidative stress biomarkers in women with breast cancer. The hypothesis is that adherence to WCRF/AICR recommendations is inversely related to oxidative damage biomarkers and directly associated with antioxidant status.

Materials and methods

Study design and population

This is an observational and analytical study with a sample of women hospitalized at the Carmela Dutra Maternity Hospital (Florianópolis/Santa Catarina) for surgical treatment of breast cancer between October 2006 and August 2011.

Women with suspected malignant breast tumor or with a confirmed diagnosis of this clinical condition were interviewed in the preoperative period. Through the anatomopathological examination, the malignant tumor of the women who had this suspicion was confirmed. Women were selected according to the following exclusion criteria: previous history of neoplasia; perform any surgical procedure in a period equal to or less than one year; pregnant women; breastfeeding women; confirmation of benign breast tumor without suspected malignancy; diagnosis of neurological diseases; positive diagnosis for the acquired immunodeficiency virus; performing neoadjuvant cancer treatment; absence of signature of the Informed Consent Form for the research.

Data were collected in two moments: T0 - baseline period, that is the moment before the adjuvant treatment; T1 - period after adjuvant treatment (after completion of chemotherapy and/or radiotherapy). The average period of time between T0 and T1 was 14 months (SD=4.4 months). Initially, 146 women were recruited for the survey. Based on the exclusion criteria, 107 women were eligible in T0. There was a loss of follow-up from 29 women in the sample, totaling a sample of 78 women at T1 (Figure 1).

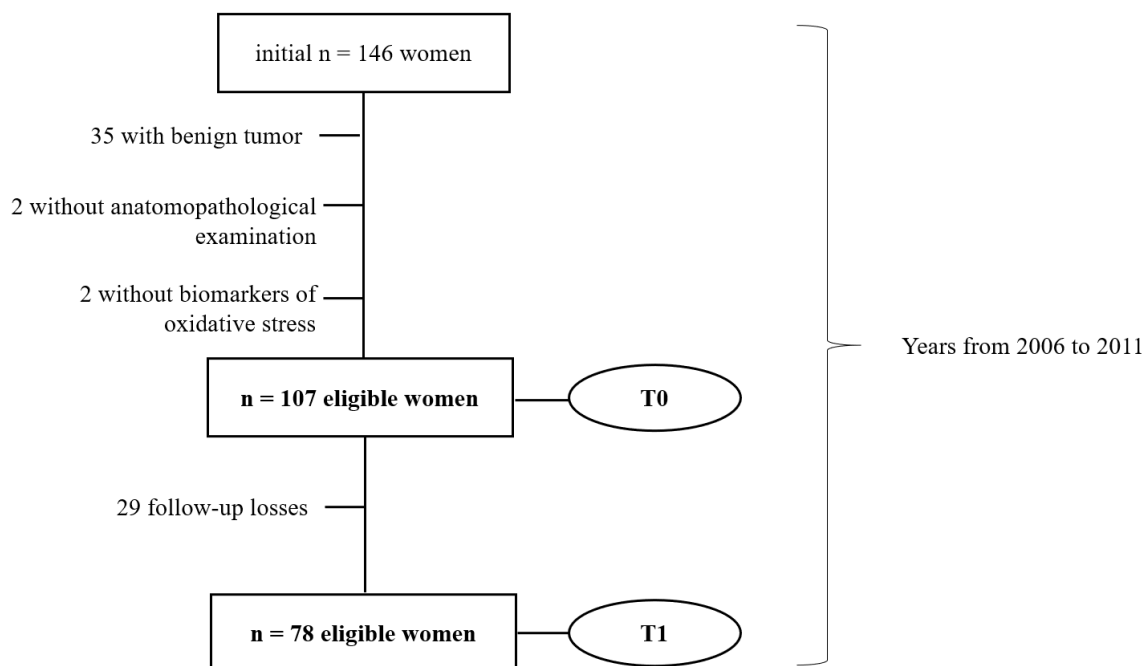


Figure 1. Flowchart of the sample of participants at baseline (T0) and after adjuvant treatment (T1). Florianópolis city, Santa Catarina state, Brazil.

Sociodemographic, clinical, anthropometric and food consumption data

At T0 and T1, a sociodemographic, clinical and anthropometric questionnaire developed by Di Pietro et al.⁽²²⁾ and adapted by Rockenbach⁽²³⁾ was applied by a trained interviewer. The questionnaire consists of questions about patient identification data, clinical and reproductive history, sociodemographic data, physical activity, smoking, alcohol consumption, family history of cancer and anthropometric data. Exclusively at T1, a second questionnaire, entitled “clinical-nutritional questionnaire after treatment”, was applied to acquire data about the type of antineoplastic treatment performed, drugs associated with this treatment, side reactions and food aversions developed during the therapy and inclusion of complementary foods and/or nutritional supplements after breast cancer diagnosis⁽²³⁾. The duration of use of medications related to antineoplastic treatment (tamoxifen, aromatase inhibitor and trastuzumab) was defined as the period from the beginning of use until the time of the T1 interview, considering that women were still being treated with such medications.

The anthropometric data of the patients consisted of measuring (T0 and T1): current body weight (Kg), height (m) and waist circumference (cm). The measurements of current body weight and height were performed using a mechanical anthropometric scale with a stadiometer in the same equipment (Filizola[®] brand), capacity of 150 kg and precision of 100 g. The measurements were carried out according to previously defined protocols ^(24,25). Afterwards, the Body Mass Index (BMI) was calculated and classified according to the World Health Organization (WHO) cutoff points for adult women ^(25,26). Waist circumference was measured using an inelastic anthropometric tape with an accuracy of 0.1 cm, with classification adopted according to WHO ⁽²⁶⁾ criteria.

The physical activity level was classified according to the recommendations of the U.S. Physical Activity Guidelines ⁽²⁷⁾, whose guidance for adults is to perform at least 150 minutes of moderate-intensity physical activity weekly. Low active individuals were considered as those who performed less than 75 minutes/week of moderate and/or vigorous physical activity. Regarding the staging of cancer, it was classified according to the TNM system ⁽²⁸⁾.

In order to obtain data on food consumption, in both moments of the research a Food Frequency Questionnaire (FFQ) ^(29,30) was applied by a trained professional. The FFQ was related to the usual food for a retrospective year, with T0 being one year before adjuvant treatment; and in T1 referring to the year that started the adjuvant treatment. The food intake were converted into quantitative information ⁽³¹⁾ and the nutritional composition was calculated ^(32,33). The fiber intake was adjusted by the amount of energy consumed ⁽³⁴⁾.

In the case of seasonal foods, such as fruits and vegetables, the harvest period was considered to estimate daily consumption, based on the food harvest table of the Secretariat of Agriculture and Supply of the State of São Paulo ⁽³⁵⁾. For these foods, a calculation was made to convert the reported frequency of consumption into the frequency of daily consumption during the product harvest period. The result of this calculation was then multiplied by the result of the division between the number of days in the harvest period and the number of days in the year. Finally, this value found was multiplied by the amount of the food in g or mL.

WCRF/AICR score

The 2018 report from the WCRF / AICR ⁽⁴⁾ advocates 10 recommendations for cancer prevention and prevention of disease recurrence. To quantify adherence to the WCRF/AICR ⁽⁴⁾

recommendations, a scoring system ⁽³⁶⁾ was considered in this study. The score can vary from 0 to 7 points, and it is proportional to the adherence to the recommendations. Table 1 shows the scoring system with recommendations and respective scores.

For the components of recommendation 3, the groups of fruits and vegetables were considered. Minimally processed plant foods that have starch, which are rice (white and brown), English and sweet potatoes, cassava (including cassava flour) and yam were not included in this score. Whole grains and legumes were also excluded from the score, as there are no specific cutoff points for the intake of these foods ⁽³⁶⁾.

Ultra-processed foods, evaluated in recommendation 4, were considered according to the NOVA classification ⁽³⁷⁾ and were: white bread, cheese bread, sweet cookies and salted, simple cake, breakfast cereal (for example: Kellogg's[®] breakfast cereals), all foods from the pastry group (fried food), mayonnaise, butter, margarine, stuffed cake, chocolate, jelly and sweets in general, desserts and ice cream. Ultra-processed foods such as sugary drinks and processed meats were not counted in the 4th recommendation, as there are already specific recommendations for these foods. The energy intake related to the consumption of ultra-processed foods was analyzed according to the tertiles of the total daily energy intake.

The component of the score referring to red meat (recommendation 5) considered the consumption of beef, pork and liver. The processed meats punctuated in the score were sausage, ham, hamburger, ground beef and bacon. The score of the fifth recommendation was based on the NOVA classification system ⁽³⁷⁾ adapted to the new recommendations of WCRF/AICR ^(4,36).

For the score of recommendation 6, the foods considered as “sugary drinks” were industrialized/artificial juices and soft drinks, in addition to refined sugar and honey, since they were considered added sugars according to WCRF/AICR ⁽⁴⁾. For recommendation 7, the volume of daily alcohol ingested (ml) was converted into g of ethanol considering the alcoholic levels established by the National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism ^(38,39).

Table 1. Standardized scoring system for adherence to WCRF/AICR recommendations on cancer prevention and relapse.

WCRF/AICR recommendations	Operationalization	Points
1. Have a healthy body weight.	BMI (kg/m²)	
	18,5-24,9	0,5
	25-29,9	0,25
	<18,5 or ≥30	0
	Waist circumference (cm)	
	Men: <94 Women: <80	0,5
	Men: 94 -<102 Women: 80 -<88	0,25
	Men: ≥102 Women: ≥88	0
2. Be physically active.	Moderate-vigorous total physical activity (min/week)	
	≥150	1
	75-<150	0,5
	<75	0
3. Eat a diet rich in whole grains, vegetables, fruits and legumes;	Fruits and vegetables (g/d)	
	≥400	0,5
	200-<400	0,25
	<200	0
	Total fibers (g/d)	
	≥30	0,5
	15-<30	0,25
	<15	0
4. Limit consumption of fast food and other processed foods rich in fat, starch and sugar;	Percentage of total kcal of ultra-processed foods	
	Tertile 1	1
	Tertile 2	0,5
	Tertile 3	0
5. Limit the consumption of red and processed meat;	Total red meat (g/week) and processed meat (g/week)	
	Red meat <500 and processed meat <21	1
	Red meat <500 and processed meat 21-<100	0,5
	Red meat >500 or processed meat ≥100	0
6. Limit the consumption of sugary drinks;	Total sugary drinks (g/d)	
	0	1
	>0-≤250	0,5
	>250	0
7. Limit alcohol consumption.	Total ethanol (g/d)	
	0	1
	>0-≤28 (2 drinks) men and ≤14 (1 drink) women	0,5
	>28 (2 drinks) men and >14 (1 drink) women	0
TOTAL SCORE RANGE		0-7

BMI, Body Mass Index; WCRF, *World Cancer Research Fund/AICR, American Institute for Cancer Research*.
Source: Shams-White MM, Brockton NT, Mitrou P *et al.* ⁽³⁶⁾

Oxidative stress biomarkers data

Trained professionals performed blood collection (15 mL) at both periods of this study. Samples were placed in a tube with serum separating gel or a tube containing anticoagulant (EDTA=ethylenediaminetetraacetic acid), according to the analysis to be performed. The antioxidant biomarkers analyzed were: the levels of reduced glutathione (GSH) in erythrocytes⁽⁴⁰⁾ and the serum antioxidant capacity, based on the ferric reducing antioxidant potential (FRAP)⁽⁴¹⁾. The oxidative stress biomarkers analyzed were lipid hydroperoxides (LOOHs)⁽⁴²⁾, carbonylated proteins⁽⁴³⁾, and lipid peroxidation through the method of determination of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS)^(44,45). All of the biomarkers were expressed in $\mu\text{mol/L}$ and analyzes were performed in duplicate.

Statistical analysis and sampling

For the studied sample, no publication was found on the WCRF/AICR score and its associations with the biomarkers evaluated in the study. Therefore, the retrospective power ($1 - \beta$) of the effect size for the primary outcomes (oxidative stress biomarkers) with $n = 78$ was calculated using G*Power (<http://www.gpower.hhu.de/en.html>) and the result indicated 86% power.

All data were tabulated in a Microsoft Office Excel[®] database and analyzed using the Stata[®] v.13.0 statistical program. The qualitative variables were expressed in absolute numbers and percentage and the normality of the quantitative variables was verified by skewness asymmetry, kurtosis and histogram observation, with the data being presented as mean and standard deviation or median and interquartile range.

The WCRF/AICR score values were analyzed as absolute numbers and also categorized into 2 groups in relation to the level of adherence to the 2018 WCRF/AICR recommendations at T0 and T1: 0 to 4 points - low to moderate adherence group ("LOW-MEDIUM group"); 4.1 to 7 points - high adherence group ("HIGH group"). This classification was created by the researchers of this study. To associate the sociodemographic and clinical characteristics of women in T0 and T1 with adherence to the WCRF/AICR recommendations, Student's *t* test or Mann-Whitney test was applied for quantitative variables, and Pearson's chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables.

To identify the mean change in the WCRF/AICR score and its components, as well as in the concentrations of oxidative stress biomarkers, the values of the variables (T1 – T0) were subtracted, generating the change in absolute number. The statistical difference related to change (intragroup analysis) was evaluated by the paired *t* test or Wilcoxon test, according to the normality of the data and homogeneity of the variances. Intergroup analyzes (LOW-MEDIUM and HIGH groups, considering the baseline WCRF/AICR score) were performed using Student's *t* test to verify whether changes in biomarkers were significant between groups. To verify the influence of adherence to WCRF/AICR recommendations on oxidative stress biomarkers, Student's *t* test or Mann-Whitney test was used, according to data normality.

Multiple linear regression models were developed to verify the association between biomarkers and the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations at specific times of the study (T0 and T1). Two other multiple linear regression models were developed to identify changes that occurred in biomarker values throughout adjuvant treatment (T1 – T0), based on baseline WCRF/AICR score and WCRF/AICR score after adjuvant treatment. The adjustment variables initially selected for the models were age, schooling, number of comorbidities, tumor size, smoking, number of chemotherapy and radiotherapy sessions (this last variable applied only to the T1 model), and the variables that presented the coefficient $p \leq 0.2$ were selected for the final models. The adjustment variables chosen for the final models were age and schooling, regardless of the *p* coefficient value identified in the initial models. In all statistical analyses, a bilateral significance level of $p < 0.05$ was considered.

Ethical approval

Only patients who signed the Informed Consent Form, as established in Resolution 466/2012 of the National Health Council ⁽⁴⁶⁾ participated in the study. In both moments of the research, the study followed ethical principles and was approved by the Ethics Committee of the Carmela Dutra Maternity Hospital, under number 0012.0.233.242-10, Ethics Committee of the Oncological Research Center (CEPON), under protocol number 015/2009 and opinion number 4,639.465, and the Ethics Committee for Research with Human Beings (CEPSH) of the Federal University of Santa Catarina (UFSC) under protocols n° 099/2008, 492/2009 and opinion n° 4.536.968.

Results

The sample included 78 women, with a mean age of 52 years (SD = 11.4 years). Table 2 shows the sociodemographic and clinical characteristics of the participants at the beginning of the study (T0) according to the WCRF/AICR score. No statistically significant differences were found in sociodemographic and clinical characteristics according to the LOW-MEDIUM and HIGH groups.

When verifying the sociodemographic and clinical characteristics of women in T1 (Supplementary Table S1), it was found that 65.8% (n = 52) of the sample underwent radiotherapy, with an average of 15 sessions (SD = 15), and 69,6% underwent chemotherapy (n = 55), with an average of 4 sessions (SD = 4.4). Radiotherapy concomitant with chemotherapy was performed by 43.6% (n = 34) of the women, and tamoxifen was used by the majority of the sample (64.1%, n = 50). The most common type of surgery was radical mastectomy (51.3%, n = 40). Regarding the characteristics of the T1 sample related to groups that adhered to the WCRF/AICR recommendations, no statistical differences were found.

Table 2. Sociodemographic and clinical characteristics of the participants at baseline (T0) according to the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil (continued).

Variables	LOW-MEDIUM ^a (n = 53)		HIGH ^a (n = 25)		p
	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	
Age (years)	51	1.5	53.7	2.3	0.32 [#]
Ethnic group					
White (or Caucasian)	49	66.2	25	33.8	-
Black (or Afro-descendent)	4	100	-	-	
Schooling (years of study)	6.8	4.7	6.2	4.9	0.44 [#]
Marital status					
Married/stable union	34	68	16	32	0.52 ^{&}
Not married/ No stable union	19	67.9	9	32.1	
Associated comorbidity					
Yes	26	74.3	9	25.7	0.27 ^{&}
No	27	62.8	16	37.2	
Continuous use of medication(s)					
Yes	29	74.4	10	25.6	0.22 ^{&}
No	24	61.5	15	38.5	
Use of nutritional supplements					
Yes	7	87.5	1	12.5	0.42 [!]
No	46	65.7	24	34.3	
Menopause, n (%)					
Yes	26	61.9	16	38.1	0.23 ^{&}
No	27	75	9	25	
Annual gynecological consultation					
Yes	33	66.7	16	33.3	0.83 ^{&}
No	20	68.9	9	31.1	
Regular mammography					
Yes	52	67.5	25	32.5	-
No	1	100	-	-	

^aWCRF/AICR score classification: Low to moderate adherence (LOW-MEDIUM group) - 0 to 4 points; high adherence (HIGH group) - 4.1 to 7 points; SD, standard deviation. [#]Student's t-test, ^SMann-Whitney test, [&]Pearson's Chi-square, [!]Fisher's exact test.

Table 2. Sociodemographic and clinical characteristics of the participants at baseline (T0) according to the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil (conclusion).

Variables	LOW-MEDIUM ^a (n = 53)		HIGH ^a (n = 25)		p
	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	
Smoking					
Yes	13	76.5	4	23.5	0.55 ¹
No	40	65.6	21	34.4	
Smoking time	25.4	9.9	20.2	13.2	0.41 [#]
Family history of breast cancer					
Yes	20	71.4	8	28.6	0.62 ^{&}
No	33	66	17	34	
Family history of another type of cancer					
Yes	36	69.3	16	30.7	0.73 ^{&}
No	17	65.4	9	34.6	
Monthly per capita income (R\$)	513.3	319.8	540.5	471.4	0.53 ^s
Degree of breast tumor staging					
0 – II	42	71.2	17	28.8	0.28 ^{&}
III - IV	11	57.9	8	42.1	
Histological classification of breast cancer					
Infiltrating ductal carcinoma	47	65.3	25	34.7	-
Carcinoma in situ	6	100	-	-	
Tumor size (cm)	2.0	1.4	2.4	1.4	0.25 [#]
Lymph node involvement					
Yes	19	63.3	11	36.7	0.49 ^{&}
No	34	70.8	14	29.2	

^aWCRF/AICR score classification: Low to moderate adherence (LOW-MEDIUM group) - 0 to 4 points; high adherence (HIGH group) – 4.1 to 7 points; SD, standard deviation. [#]Student's t-test, ^sMann-Whitney test, [&]Pearson's Chi-square, ¹Fisher's exact test.

Table 3 shows the WCRF/AICR score (total and by component) at the two moments of the research. Although there was a significant increase in WCRF/AICR score value ($p < 0.001$) and daily consumption of fruits and vegetables ($p < 0.001$) after adjuvant treatment, there was also an increase in anthropometric factors BMI ($p < 0.001$), waist circumference ($p = 0.005$) and in the component weekly consumption of processed meats ($p = 0.02$).

Table 3. Score of adherence to WCRF/AICR recommendations (total and by component) before adjuvant treatment (T0) and after adjuvant treatment (T1) for breast cancer. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil.

WCRF/AICR recommendation	T0		T1		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Total WCRF/AICR score	3.7	0.8	4.1	0.9	<0.001 [#]
BMI (Kg/m²)	27.7	4.7	28.7	5.2	<0.001 [#]
Waist circumference (cm)	89.0	13.5	91.0	13.4	0.005 [#]
Physical activity practice (minutes/week)	48.4	126.6	184.1	106.5	0.94 ^S
Daily consumption of fruits and vegetables (g)	453.0	264.8	649.3	433.7	<0.001 ^S
Daily fiber intake (g)	8.7	5.9	7.8 ^a	8.5 ^a	0.11 ^S
Consumption of ultra-processed foods (% of daily consumption in relation to total energy intake)	20.6	11.4	20.3	8.2	0.89 ^S
Weekly consumption of red meat (g)	398.6	304.8	423.0	372.9	0.51 [#]
Weekly consumption of processed meat (g)	95.0 ^a	180 ^a	108.3	123.9	0.02 ^S
Daily consumption of sugary drinks (g)	103.7 ^a	237.7 ^a	102.3 ^a	233.7 ^a	0.99 ^S
Daily alcohol consumption (g of ethanol/day)	2.8	7.5	2.2	7.6	0.75 [#]

^aData presented as median and interquartile range. [#]Paired *t*-test, ^SWilcoxon test, SD, standard deviation, BMI, Body Mass Index; T0, before adjuvant treatment (baseline); T1, after adjuvant treatment; WCRF/AICR – *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*.

The intergroup analyzes regarding adherence to the WCRF/AICR recommendations (total and component scores) at both times of the research are shown in Table 4.

Table 4. WCRF/AICR score (total and by component) according to adherence groups to the WCRF/AICR recommendations at baseline. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil.

WCRF/AICR recommendation	T0			T1		
	Mean	SD	<i>p</i>	Mean	SD	<i>p</i>
Total WCRF/AICR score						
LOW-MEDIUM	3.3	0.5	<0.001 ^t	3.5	0.4	<0.001 ^m
HIGH	4.6	0.4		4.9	0.6	
BMI (Kg/m²)						
LOW-MEDIUM	28.6	4.7	0.01 ^t	30.3	5.4	0.001 ^t
HIGH	25.8	4.4		26.6	4.1	
Waist circumference (cm)						
LOW-MEDIUM	91.7	13.7	0.009 ^t	95.0	13.7	0.001 ^t
HIGH	83.3	11.2		85.5	11.0	
Physical activity (minutes/week)						
LOW-MEDIUM	15.2	45.5	<0.001 ^m	40.0	72.8	0.005 ^m
HIGH	118.8	198.3		124.0	139.6	
Daily consumption of fruits and vegetables (g)						
LOW-MEDIUM	401.3	241.4	0.01 ^t	536.1	343.1	0.003 ^m
HIGH	562.6	283.6		803.7	498.2	
Daily fiber intake (g)						
LOW-MEDIUM	6.2 ^b	4.3 ^b	0.03 ^m	8.5	6.0	0.01 ^m
HIGH	10.5	6.4		9.9 ^b	9.9 ^b	
Consumption of ultra-processed foods (% of daily consumption in relation to total energy intake)						
LOW-MEDIUM	21.9	12.3	0.13 ^t	21.1	0.1	0.28 ^t
HIGH	17.8	8.9		19.1	6.8	
Weekly consumption of red meat (g)						
LOW-MEDIUM	462.8	330.7	0.007 ^m	496.2	390.8	0.04 ^m
HIGH	262.5	181.0		253.7 ^b	288.1	
Weekly consumption of processed meat (g)						
LOW-MEDIUM	115.6 ^b	169.0 ^b	0.08 ^m	150.9	137.4	<0.001 ^m
HIGH	111.5	135.7		19.8 ^b	78.8 ^b	
Daily consumption of sugary drinks (g)						
LOW-MEDIUM	147.1 ^b	320.3 ^b	<0.001 ^m	269.4	333.0	0.06 ^m
HIGH	71.0	81.9		69.2 ^b	144.2 ^b	
Daily alcohol consumption (g)						
LOW-MEDIUM	3.7	8.7	0.01 ^m	4.6	11.0	0.03 ^m
HIGH	0.9	3.3		0.5	2.2	

^aWCRF/AICR score classification: Low to moderate adherence (LOW-MEDIUM group) - 0 to 4 points; high adherence (HIGH group) - 4.1 to 7 points. ^bData presented as median and interquartile range. SD, standard deviation; BMI, Body Mass Index; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. ^tStudent's t-test; ^mMann-Whitney Test.

As observed (Table 4), in T0, the components that did not impact the differentiation of the score groups were consumption of ultra-processed foods and consumption of processed meat; that is, both groups had similar adherence to these recommendations. At T1, the components with no statistical difference between the groups were the consumption of ultra-processed foods and the consumption of sugary drinks.

When comparing the values of oxidative stress biomarkers according to the WCRF/AICR score adherence groups (Supplementary Table S2), there were no statistically significant differences at T0 and T1.

Changes in oxidative stress biomarkers according to adherence to the WCRF/AICR score at baseline can be seen in Table 5. While FRAP remained stable in both groups, the LOW-MEDIUM group showed a decrease in GSH concentration ($p = 0.003$) and increased concentration of LOOHs ($p = 0.002$) and plasma carbonyl proteins ($p = 0.001$). The concentration of TBARS increased significantly in both groups ($p < 0.05$). Additionally, the HIGH adherence group maintained stable levels of GSH, FRAP, LOOHs and carbonyl proteins.

The multiple linear regression models of the WCRF/AICR score at T0 and T1 with the oxidative stress biomarkers did not show significant associations (Supplementary Table S3).

Table 5. Comparison of changes in oxidative stress biomarker values according to the WCRF/AICR recommendations adherence score groups at baseline. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil.

Biochemical parameter/ WCRF adherence ^a	T0		T1		<i>p</i>
	Mean	SD	Mean	SD	
GSH (μmol/L)					
LOW-MEDIUM	71.3	25.3	51.9	45.8	0.003^s
HIGH	76.0	33.4	65.3	33.5	0.09 ^t
FRAP (μmol/L)					
LOW-MEDIUM	601.2	198.9	528.0	218.4	0.06 ^t
HIGH	631.9	150.0	533.0	272.1	0.13 ^s
LOOHs (μmol/L)					
LOW-MEDIUM	4.3	2.4	6.8	5.0	0.002^s
HIGH	4.8	2.7	5.9	4.7	0.45 ^s
Plasma carbonylated proteins (μmol/L)					
LOW-MEDIUM	0.7	0.4	1.0	0.2	0.001^s
HIGH	0.8	0.5	0.9	0.2	0.61 ^t
TBARS (μmol/L)					
LOW-MEDIUM	4.7 ^b	1.7 ^b	8.3	6.0	0.025^t
HIGH	5.1 ^b	1.2 ^b	10.9	7.9	0.006^s

^aWCRF/AICR score classification: Low to moderate adherence (LOW-MEDIUM group) - 0 to 4 points; high adherence (HIGH group) – 4.1 to 7 points; ^bData presented as median and interquartile range. ^sWilcoxon Test; ^t Student's *t*-test; SD, standard deviation; FRAP, ferric reducing antioxidant potential; LOOHs, lipid hydroperoxides; GSH, reduced glutathione; TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances; T0, before adjuvant treatment (baseline time); T1, after adjuvant treatment; WCRF/AICR – World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.

When evaluating the association of adherence score to WCRF/AICR recommendations before anticancer treatment on changes in biomarker levels after adjuvant treatment (Table 6), it was observed that a 1-point increase in the adherence score was associated with a 0.34 μmol/L reduction in the concentration of plasma carbonyl proteins ($p = 0.02$). Associations between the score of adherence to WCRF/AICR recommendations during adjuvant treatment and changes in biomarker concentration after treatment were not statistically significant (Supplementary Table S4).

Table 6. Association of the WCRF/AICR score at baseline with changes in oxidative stress biomarkers after adjuvant treatment. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil.

Change in biomarkers ^a	Adherence to baseline WCRF/AICR score				
	Crude β	CI 95%	Adjusted β	CI 95%	<i>p</i> ¹
GSH ($\mu\text{mol/L}$)	-0.001	-0.01, 0.01	-0.001	-0.01, 0.01	0.34
FRAP ($\mu\text{mol/L}$)	-0.001	-0.01, 0.01	-0.001	-0.01, 0.01	0.09
LOOHs ($\mu\text{mol/L}$)	-0.012	-0.04, 0.02	-0.014	-0.04, 0.02	0.41
Plasma carbonylated proteins ($\mu\text{mol/L}$)	-0.344	-0.64, -0.04	-0.341	-0.64, -0.03	0.02
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	0.015	-0.01, 0.03	0.013	-0.01, 0.03	0.22

^aConsidered the biomarker subtraction value (T1 – T0); FRAP, ferric reducing antioxidant potential; GSH, reduced glutathione; LOOHs, lipid hydroperoxides; 95% CI, 95% confidence interval; TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. ¹P-value of the multiple linear regression model adjusted for age and schooling.

Discussion

This study investigated the influence of adherence to updated WCRF/AICR recommendations, assessed by score and investigated before and after adjuvant treatment, on oxidative stress biomarkers in women with breast cancer. Adherence to WCRF/AICR recommendations in the period preceding anticancer treatment was found to be inversely associated with changes in plasma carbonyl proteins investigated after treatment, providing a protective factor against this parameter of oxidative stress. It was also identified that women with a high WCRF/AICR score at baseline remained with a stable GSH concentration after treatment, while those with a low to moderate score had a reduction in this antioxidant status marker. In addition, LOOHs and carbonyl protein levels increased substantially in women with low to moderate adherence after adjuvant treatment, while women with high adherence to recommendations remained stable for these markers. It is assumed with these findings that high adherence to the WCRF/AICR score before adjuvant treatment may provide greater stability of the antioxidant capacity and may be a form of protection against excessive oxidative damage during the treatment of breast cancer. These differences observed in the concentrations of oxidative stress biomarkers between the LOW-MEDIUM and HIGH groups can possibly be explained by the profile of adherence to the components of the WCRF/AICR score.

It was observed that TBARS concentrations increased significantly in both groups after adjuvant treatment. The TBARS method consists of quantifying the malondialdehyde produced in plasma lipid peroxidation ^(44,45). Plasma lipid peroxidation with the consequent generation of reactive compounds can compromise the integrity of cells by altering the fluidity and permeability of the lipid bilayer ⁽⁴⁷⁾. This process of lipid peroxidation is closely related to the pathophysiology and severity of cancer; it appears that malondialdehyde concentrations are higher according to the severity of the breast cancer stage ⁽⁴⁸⁾. Although adjuvant cancer treatment promotes oxidative stress in an attempt to generate cell apoptosis ^(8,9), it is known that the TBARS method has low specificity ⁽⁴⁹⁾, which can lead to overestimation of malondialdehyde in the human body. Thus, it seems to be useful to evaluate other oxidative stress biomarkers such as carbonyl proteins and LOOHs in the diagnosis of cancer and after anticancer treatment, including for a complementary assessment of the patients' prognosis ^(50,51).

According to the results, the HIGH group had significantly lower BMI and waist circumference than the LOW-MEDIUM group at both times of the research. It is well established in the literature that individuals with excess body weight have greater oxidative stress than healthy weight individuals, since adipose tissue promotes greater secretion of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α and C-reactive protein (CRP), which can potentiate oxidative stress ^(19,52). Body fat also promotes the molecular inhibition of NLRP3 and NLRP4, proteins that modulate inflammation ⁽⁵²⁾. López-Domenech et al. ⁽⁵³⁾ found an important relationship between body weight and oxidative stress. It appears that reducing body weight after nutritional counseling reduces the concentrations of carbonyl proteins and improves the activity of total erythrocyte glutathione and the enzyme catalase ⁽⁵³⁾.

Another finding related to the pro-oxidant profile of women with low or moderate adherence to the WCRF/AICR recommendations concerns the practice of weekly physical activity, performed for a significantly longer duration in the group of women with high adherence, regardless of the assessed period (T0 and T1). The continuous practice of physical exercise promotes an adaptation of the body, mainly by increasing the number of mitochondria, and thus the body has a faster reaction to oxidative stress, minimizing cell damage and stimulating the antioxidant capacity ^(54,55). Different studies found that physical activity was associated with lower concentrations of lipid peroxidation and DNA oxidation biomarkers, such as F2-isoprostanes and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG) ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. In this sense, the constant practice of physical activity

can be important to reduce oxidative stress, the risk of tumor progression and metastasis ⁽⁵⁸⁾. Physical exercise during the adjuvant therapy period also has a beneficial effect on patients' fatigue and functional capacity ^(59,60), in addition to helping to combat sarcopenic obesity and improve prognosis ⁽⁶¹⁾.

The present study demonstrated that, in both periods, patients in the high-adherence group had higher consumption of fruits, vegetables, fiber intake, and lower consumption of red meat compared to the low-to-moderate adherence group. Exclusively at the beginning of the study, the HIGH group had lower consumption of sugary drinks than the LOW-MEDIUM group; and after adjuvant treatment, the HIGH group had lower consumption of processed meat than the LOW-MEDIUM group. It is known that high consumption of processed meats and sugar, and low consumption of fruits and vegetables, are associated with increased oxidative stress, inflammation ^(4,62) and proliferation of tumor cells ⁽⁶³⁾. While fresh and minimally processed foods are rich in bioactive compounds such as vitamins A, C, E and flavonoids ⁽⁶⁴⁾ that increase the antioxidant capacity, processed foods, including processed meats and sugary drinks, generally have low nutritional quality and excess saturated fat, sodium and sugar ⁽⁶⁵⁾, which is associated with increased oxidative stress ⁽⁶⁶⁾. Recently, our research group described that the revised Brazilian Healthy Eating Index (BHEI-R), which includes total consumption of fruits and vegetables, had a positive association between diet quality and plasma antioxidant capacity (as measured by the assay FRAP) in women with breast cancer ⁽⁶⁷⁾. In addition, a randomized clinical trial with overweight type 2 diabetic patients, which involved the replacement of 2 servings of red meat with vegetables for 8 weeks and similar macronutrient distribution, showed a reduction in the oxidative stress biomarkers of malondialdehyde ($p = 0.002$) and oxidized low-density lipoproteins ($p = 0.05$) and increased serum total antioxidant capacity ($p = 0.05$) in patients who consumed more vegetables ⁽⁶⁸⁾. A cross-sectional study conducted in a general population showed an inverse relationship between fruit consumption and 8-OHdG concentrations ($p = 0.03$), and a direct relationship between heterocyclic amines, commonly found in fried or grilled meats, and increased of DNA damage ($p = 0.03$). In relation to breast cancer survivors, a randomized clinical trial demonstrated greater serum antioxidant capacity (vitamin C and coenzyme Q10) in women who followed a Mediterranean diet, characterized by high consumption of fruits and vegetables ⁽⁶⁹⁾. The findings of these studies support the hypothesis that greater compliance with the 2018 WCRF/AICR recommendations can promote less oxidative stress and increase the body's

antioxidant capacity. It is noteworthy that adherence to some components of the WCRF/AICR score also favors the adequacy of other components. Fiber intake, for example, contributes to greater satiety in patients, which, consequently, favors a reduction in the energy density of the diet, central adiposity and greater control of obesity ^(70,71). Adequate fiber intake is favored by the consumption of plant foods, such as fruits and vegetables, important dietary sources of fiber, in addition to being low in energy density and recommended by the Food Guide for the Brazilian Population and by the WCRF/AICR ^(4, 17,72).

Some studies have already shown that oxidative stress is greater in patients with breast cancer when compared to individuals without the disease ^(73,74). In addition to the exacerbated increase in oxidative stress caused by the cancer itself, chemotherapy and radiotherapy also influence this increase ⁽⁷⁵⁾. Although oxidative stress is necessary in the adjuvant treatment of cancer to destroy tumor cells ^(8,9), controlling exacerbated oxidative damage is beneficial for greater integrity of healthy cells, fewer side effects of chemotherapy and radiotherapy, and greater tolerance to anticancer treatment ^(12,75). The use of antioxidants during anticancer treatment is still controversial, and high doses of antioxidants are contraindicated, as they can reduce the control of combat against the malignant tumor ⁽⁷⁵⁾. However, studies ^(76,77) show that following a healthy diet, rich in natural antioxidants from fruits and vegetables and poor in processed foods, has a positive impact on the quality of life of patients, fatigue and psychological aspects such as depression and anxiety. Adequate adherence to the WCRF/AICR recommendations favors better tolerance to antineoplastic treatment and reduces the adverse effects of chemotherapy and radiotherapy ^(59,78). Lei et al. ⁽¹⁸⁾ observed that greater adherence to the WCRF/AICR recommendations of the 2007 report was associated with fewer episodes of nausea, emesis, pain, dyspnea, and diarrhea resulting from adjuvant treatment in patients with breast cancer. For better quality of life and tolerance to cancer treatment, the National Oncology Nutrition Consensus ⁽¹²⁾ recommends the consumption of five or more servings of fruits and vegetables daily, which is in line with one of the WCRF/AICR recommendations, and must conform to the references in the Dietary Reference Intakes (DRI) ^(12,79). Doses above the DRI recommendations, usually administered through nutritional supplements, are contraindicated for cancer patients according to the consensus, especially for smokers and/or those who consume alcohol during the period of chemotherapy and radiotherapy, since it can increase the risk of cancer recurrence ⁽¹²⁾. In this sense, the WCRF/AICR also

contraindicates the use of nutritional supplements for cancer prevention and for cancer survivors, as meeting nutritional needs through a nutritious and balanced diet should be prioritized ⁽⁴⁾.

Some limitations of this study are derived from the FFQ itself, such as the participant's memory dependence, pre-defined list of foods, low precision in the quantification of portions and application of the instrument in people with less understanding, such as the illiterate and the elderly. To alleviate this limitation, the researchers conducted training for the standardized application of the food consumption assessment tool by responsible professionals. Another limitation is related to the seasonality of foods, which makes the measurement of the consumption of fruits and vegetables relative, and it is not possible to be sure about the actual intake and the time when these products were most consumed. For this difficulty, the researchers who conducted the interviews with the patients asked the participants about the time when they most frequently consumed seasonal foods. It is also noticed the heterogeneity of the sample, composed of women in the pre- and post-menopause period; the time and type of adjuvant treatment of patients; and the time between blood collection and the end of treatment, factors that may have interfered with the values of oxidative stress biomarkers after adjuvant treatment. Furthermore, the adopted scoring system does not include other risk factors for cancer, such as smoking and inadequate sun exposure. Researchers suggest further research with scoring models that consider these risk factors. Despite this, the score used in the research is recommended by the WCRF/AICR researchers themselves ^(4,16) and encompasses different components related to protection against cancer and relapse.

It should be noted that this study has several strengths. It is worth highlighting the use of different biomarkers, which makes the assessment of oxidative stress and antioxidant capacity more complete, as studies show that different oxidative stress markers can complement the patient's profile ^(51,80); the use of the scoring system standardized by Shams-White et al. ⁽³⁶⁾ allows comparability with the results of other studies; and the assessment of patient data at two moments (T0 and T1) allows comparing the changes that occurred after the adjuvant treatment of breast cancer, unlike most studies that associate the WCRF/AICR score with the risk of different types of cancer. The assessment of patients during adjuvant treatment is important to investigate how the biomarkers and components related to the WCRF/AICR score behave during the course of therapy, as they may possibly help to improve treatment tolerance, reduce the risk of relapse and mortality by the disease.

As far as we know, this is the first study to assess the influence of the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations on different biomarkers of oxidative stress before and after adjuvant treatment. In this sense, this study contributes to an important gap in the literature on breast cancer, a disease that significantly impacts society. It is assumed that following the WCRF/AICR 2018 recommendations, which include healthy eating and physical activity, is a protective factor for more appropriate concentrations of oxidative stress biomarkers at diagnosis and soon after adjuvant cancer treatment of breast. High adherence to 2018 WCRF/AICR recommendations before adjuvant treatment appears to help stabilize concentrations of antioxidant biomarkers and protect the body from exacerbated oxidative stress soon after treatment.

Considering the relevance of following the WCRF/AICR recommendations, multidisciplinary interventions involving nutritional monitoring, professional guidance on the practice of physical activity and psychological support can be useful to help breast cancer patients improve their nutritional status, food consumption and quality of life ⁽⁸¹⁾. In this context, food and nutrition education activities already carried out by this research group for women with breast cancer stand out ⁽²¹⁾, such as providing nutritional guidance via telephone and email contact, face-to-face meetings and cooking classes, which had a positive impact on aspects related mainly to food consumption during anticancer treatment.

Acknowledgments

We are especially grateful to Professors Gabrielle Rockenbach, Daniela Barbieri Hauschild, Patrícia de Fragas Hinnig and Giana Zarbato Longo for their advice and guidance on the design and statistical analysis of this work.

We also thank the Postgraduate Program in Nutrition, the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for granting a master's scholarship to the main researcher, the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq/MCT) for financial support for research, and to the teams of the Carmela Dutra Maternity Hospital and CEPON for all the physical spaces provided to carry out this work. We are grateful for the participation of all women in the sample in this research.

The study comes from a master's dissertation defended in the Postgraduate Program in Nutrition at the Federal University of Santa Catarina.

Financial support

This work was financed by the public notice to promote research of the Universal Call for Proposals of the CNPq/MCT) n° 14/2008. CNPq employees did not participate in the conception, analysis or writing of the article. The researcher Jaqueline Schroeder was awarded a master's scholarship from CAPES, through a selection process for scholarship holders of the Postgraduate Program in Nutrition.

Conflict of Interest

None.

Authorship

Jaqueline Schroeder was the main researcher and contributed to the study design, data analysis, interpretation of findings and writing of the manuscript. L.K.R. was responsible for reviewing the manuscript, assisting in the statistical analysis and interpretation of results. F.G.K.V. contributed to the study design and manuscript review. E.L.S. was responsible for conducting the biochemical analyzes and reviewing the manuscript. Patricia Faria Di Pietro was the advisor responsible for the research design, interpretation of results and partial and final revision of the manuscript.

References

1. José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute - INCA (2021). Concept and magnitude of breast cancer. <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude> (accessed July 2020).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL *et al.* (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, **71(3)**, 209-249.
3. José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute - INCA (2019). 2020 estimate: incidence of cancer in Brazil/ José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute -

Rio de Janeiro, RJ: INCA.

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> (accessed May 2021).

4. World Cancer Research Fund International. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: a summary of the Third Expert Report*. World Cancer Research Fund International. <https://dietandcancerreport.org> (accessed September 2019).
5. World Cancer Research Fund International. (2018). *Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. Continuous Update Project Expert Report*. World Cancer Research Fund International. <https://dietandcancerreport.org> (accessed September 2019).
6. Morry J, Ngamcherdtrakul W & Yantasee W (2017). Oxidative stress in cancer and fibrosis: Opportunity for therapeutic intervention with antioxidant compounds, enzymes, and nanoparticles. *Redox biology*, **11**, 240-253.
7. El Assar M, Angulo J, & Rodríguez-Mañas L (2020). Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **149**, 72-77.
8. Gurer-Orhan H, Ince E, Konyar, D *et al.* (2018). The role of oxidative stress modulators in breast cancer. *Current medicinal chemistry*, **25(33)**, 4084-4101.
9. Hecht F, Pessoa CF, Gentile LB *et al.* (2016). The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumour Biol*, **37(4)**, 4281-4291.
10. Masala G, Bendinelli B, Assedi M *et al.* (2017). Up to one-third of breast cancer cases in post-menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. *Breast cancer research and treatment*, **161(2)**, 311-320.
11. Zhang H & Tsao R (2016). Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science*, **8**, 33-42.
12. José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute - INCA (2016). *National Consensus on Oncology Nutrition* / José Alencar Gomes da Silva National Cancer Institute; Nivaldo Barroso de Pinho (org.) – 2^a ed. – Rio de Janeiro.
13. Ilghami R, Barzegari A, Mashayekhi MR *et al.* (2020). The conundrum of dietary antioxidants in cancer chemotherapy. *Nutrition reviews*, **78(1)**, 65-76.
14. Turati F, Dalmartello M, Bravi F *et al.* (2020). Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations and the risk of breast cancer. *Nutrients*, **12(3)**, 607.

15. Kaluza J, Harris HR, Håkansson N *et al.* (2020). Adherence to the WCRF/AICR 2018 recommendations for cancer prevention and risk of cancer: prospective cohort studies of men and women. *British journal of cancer*, **122(10)**, 1562-1570.
16. Shams-White M, Brockton N, Mitrou G *et al.* (2020). The 2018 WCRF/AICR Score and All-Cause and Cancer-Specific Mortality Risk: A Longitudinal Analysis in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Current Developments in Nutrition*, **4 (Supplement_2)**, 1486-1486.
17. World Cancer Research Fund International. (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund International. <https://dietandcancerreport.org> (accessed September 2019).
18. Lei YY, Ho SC, Cheng A *et al.* (2018). Adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Guideline is associated with better health-related quality of life among Chinese patients with breast cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **16(3)**, 275-285.
19. Morimoto Y, Beckford F, Cooney RV *et al.* (2015). Adherence to cancer prevention recommendations and antioxidant and inflammatory status in premenopausal women. *British Journal of Nutrition*, **114(1)**, 134-143.
20. Tabung FK, Fung TT, Chavarro JE *et al.* (2017). Associations between adherence to the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations and biomarkers of inflammation, hormonal, and insulin response. *International journal of cancer*, **140(4)**, 764-776.
21. Schiavon CC, Vieira FG, Ceccatto V *et al.* (2015). Nutrition education intervention for women with breast cancer: effect on nutritional factors and oxidative stress. *Journal of nutrition education and behavior*, **47(1)**, 2-9.
22. Di Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FGK *et al.* (2007). Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutrición hospitalaria*, **22**, no. 5 (sept./oct. 2007), p. 565-572.
23. Rockenbach G. (2008). Changes in food consumption and oxidative stress in women with breast cancer during the anticancer treatment period. Dissertation (Masters) - Graduate Program in Nutrition, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, 2008. <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/91793> (acesso Agosto 2020).
24. Frisancho AR (1984). New standards of weight and body composition by frame size and height for assessment of nutritional status of adults and the elderly. *The American journal of clinical nutrition*, **40(4)**, 808-819.

25. World Health Organization (1995). Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert committee, *World Health Organ Tech Rep Ser.*, v. 854, p. 312-409.
26. World Health Organization (1998). Obesity: preventing and managing the global epidemic. *WHO Technical Report Series*, Geneva, n. 894, 1998 (Technical Report Series, n. 894).
27. U.S. Physical Activity Guidelines (2018). Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. *U.S. Department of Health and Human Services*: Washington, DC, USA.
28. International Union Against Cancer (1988). What is TNM? Union for International Cancer Control.
https://www.uicc.org/resources/tnm?gclid=Cj0KCCQiAvJXxBRCeARIsAMSkApqIe3qFp_oCeVAjryKBLZTIRzILSZWvF0Ca3bdhAYfzhxZu-odWhrAAaAtkEEALw_wcB
(accessed January 2020).
29. Sichieri R & Everhart JE (1998). Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutrition Research*, **18(10)**, 1649-1659.
30. Medeiros N (2004). Food intake and plasma antioxidant levels in women with breast cancer. Dissertation (Masters) – Postgraduate Program in Nutrition, Health Sciences Center, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis.
31. Pinheiro ABV, Lacerda EMDA, Benzecry EH *et al.* (2008). Table for evaluating food consumption in household measures. In: Table for evaluating food consumption in household measures (pp. 131-131).
32. Nucleus of Studies and Research In Food (2011). Brazilian Food Composition Table – UNICAMP. 4th ed. - Campinas: NEPA-UNICAMP.
33. United States Department of Agriculture – USDA (2005). USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18. Nutrient Data Laboratory. USDA: Economic Research Service, 2005. <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl> (accessed May 2011).
34. Willett WC, Howe GR & Kushi LH. (1997). Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *The American journal of clinical nutrition*, **65(4)**, 1220S-1228S.
35. Department of Agriculture and Supply of the State of São Paulo (Brazil) (2010). *Food Crop Table*. <https://www.agricultura.sp.gov.br/> (accessed February 2010).

36. Shams-White MM, Brockton NT, Mitrou P *et al.* (2019). Operationalizing the 2018 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) cancer prevention recommendations: a standardized scoring system. *Nutrients*, **11**(7), 1572.
37. Monteiro, CA, Cannon G, Levy R. *et al.* (2016). NOVA. The star shines bright. *World Nutrition*, **7**(1-3), 28-38.
38. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism – NIAAA (2021). What is a Standard Drink? <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink#:~:text=In%20the%20United%20States%2C%20one,which%20is%20about%2040%25%20alcohol> (accessed May 2021).
39. National Center for Biotechnology Information – NCBI (2021). PubChem Compound Summary for CID 702, Ethanol. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethanol> (accessed May 2021).
40. Beutler E, Duron O, Kelly BM (1963). Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **61**, 882-890.
41. Benzie IFF, Strain JJ (1996). The Ferric Reducing Ability of Plasma (PARF) as a Measure of Antioxidant Power: The PARF Assay. *Analytical Biochemistry*, **239**, p. 70-76.
42. Nourooz-zadeh J, Tajaddinisarmadi J & Wolff, SP (1994). Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylene orange assay in conjunction with triphenylphosphine. *Analytical biochemistry*, **220**(2), 403-409.
43. Levine RL (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods in enzymology*, **186**, 464-478.
44. Kappus H. (1985). Lipid peroxidation: mechanisms, analysis, enzymology and biological relevance. *Oxidative stress*, **273**.
45. Janero, DR (1990). Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free radical biology and medicine*, **9**(6), 515-540.
46. Ministry of Health (Brazil) (2012). Resolution number 466/2012. National Health Council. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html (accessed June 2021).

47. Dix TA, Aikens J. (1993). Mechanisms and biological relevance of lipid peroxidation initiation. *Chem Res Toxicol*, **6(1)**, 2-18.
48. Khanzode SS, Muddeshwar MG, Khanzode SD *et al.* (2004). Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different stages of breast cancer. *Free Radic Res*, **38(1)**, 81-85.
49. Moselhy HF, Reid RG, Yousef S. *et al.* (2013). A specific, accurate, and sensitive measure of total plasma malondialdehyde by HPLC. *J Lipid Res*, **54(3)**, 852-858.
50. Pande D, Negi R, Kark K *et al.* (2012). Oxidative damage markers as possible discriminatory biomarkers in breast carcinoma. *Transl Res*, **160(6)**, 411-418.
51. Lee JD, Cai Q, Shu XO *et al.* (2017). The role of biomarkers of oxidative stress in breast cancer risk and prognosis: a systematic review of the epidemiologic literature. *Journal of Women's Health*, **26(5)**, 467-482.)
52. Zimta AA, Tigu AB, Muntean M *et al.* (2019). Molecular links between central obesity and breast cancer. *International journal of molecular sciences*, **20(21)**, 5364.
53. López-Domènech S, Martínez-Herrera M, Abad-Jiménez Z *et al.* (2019). Dietary weight loss intervention improves subclinical atherosclerosis and oxidative stress markers in leukocytes of obese humans. *Int J Obes*, **43(11)**, 2200-2209.
54. Genest DS, Falcao S, Gutkowska J *et al.* (2012). Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms. *Hypertension*, **60(5)**, 1104-1109.
55. Traustadóttir T, Davies SS, Su Y *et al.* (2012). Oxidative stress in older adults: effects of physical fitness. *Age*, **34(4)**, 969-982.
56. Campbell PT, Gross MD, Potter JD, *et al.* (2010). Effect of exercise on oxidative stress: a 12-month randomized, controlled trial. *Medicine and science in sports and exercise*, **42(8)**, 1448.
57. Schmitz KH, Warren M, Rundle AG *et al.* (2008). Exercise effect on oxidative stress is independent of change in estrogen metabolism. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, **17(1)**, 220-223.
58. Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE & Lisanti MP (2011). Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention?. *BMC medicine*, **9(1)**, 1-5.
59. Juvet LK, Thune I, Elvsaa IØ *et al.* (2017). The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: a meta-analysis. *Breast J*, **33**, 166-177.

60. Browall M, Mijwel S, Rundqvist H et al. (2018). Physical activity during and after adjuvant treatment for breast cancer: an integrative review of women's experiences. *Integr Cancer Ther*, **17(1)**, 16-30.
61. Artene DV, Bordea CI, & Blidaru A. (2017). Results of 1-year diet and exercise interventions for ER+/PR±/HER2-breast cancer patients correlated with treatment type. *Chirurgia*, **112**, 457-468.
62. Ávila-Escalante ML, Coop-Gamas F, Cervantes-Rodríguez M *et al.* (2020). The effect of diet on oxidative stress and metabolic diseases - Controlled clinical trials. *Journal of food biochemistry*, **44(5)**, e13191.
63. Micek A, Godos J, Brzostek T *et al.* (2021). Dietary phytoestrogens and biomarkers of their intake in relation to cancer survival and recurrence: A comprehensive systematic review with meta-analysis. *Nutrition reviews*, **79(1)**, 42-65.
64. Carvalho AM, Carioca AAF, Fisberg RM, et al. (2016). Joint association of fruit, vegetable, and heterocyclic amine intake with DNA damage levels in a general population. *Nutr*, **32(2)**, 260-264.
65. Monteiro CA, Moubarac JC, Cannon G, et al. (2013). Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev*, **14**, 21-28.
66. Edalati S, Bagherzadeh F, Jafarabadi MA et al. (2021). Higher ultra-processed food intake is associated with higher DNA damage in healthy adolescents. *Br J Nutr*, **125(5)**, 568-576.
67. Reitz LK, Baptista SDL, Santos EDS (2021). Diet Quality Is Associated with Serum Antioxidant Capacity in Women with Breast Cancer: A Cross Sectional Study. *Nutrients*, **13(1)**, 115.
68. Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S & Azizi F. (2018). Therapeutic lifestyle change diet enriched in legumes reduces oxidative stress in overweight type 2 diabetic patients: a crossover randomised clinical trial. *Eur J Clin Nutr*, **72(1)**, 174-176.
69. Skouroliakou M, Grosomanidis D, Massara P. et al. (2018). Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *Eur J Nutr*, **57(6)**, 2133-2145.
70. Serra-Majem L. & Bautista-Castaño I. (2015). Relationship between bread and obesity. *Br J Nutr*, **113(S2)**, S29-S35.
71. Cioffi I, Ibrugger S, Bache J *et al.* (2016). Effects on satiation, satiety and food intake of wholegrain and refined grain pasta. *Appetite*, **107**, 152-158.

72. Ministry of Health (Brazil) (2014). Department of Health. Department of Primary Care. Food guide for the Brazilian population/Ministry of Health, Secretariat of Health Care, Department of Primary Care – 2nd ed., Brasília: Ministry of Health.
73. Erten Şener D, Gönenç A, Akıncı M et al. (2007). Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct*, **25(4)**, 377-382.
74. Crohns M, Saarelainen S, Erhola M et al. (2009). Impact of radiotherapy and chemotherapy on biomarkers of oxidative DNA damage in lung cancer patients. *Clin Chem*, **42(10-11)**, 1082-1090.
75. Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ et al. (2008). Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J Natl Cancer Inst*, **100(11)**, 773-783.
76. Gong XH, Wang JW, Li J et al. (2017). Physical exercise, vegetable and fruit intake and health-related quality of life in Chinese breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Qual Life Res*, **26(6)**, 1541-1550.
77. Carayol M, Ninot G, Senesse P et al. (2019). Short-and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the “APAD1” randomized controlled trial. *BMC cancer*, **19(1)**, 1-20.
78. Bar-Sela G, Tsalic M, Fried G et al. (2007). Wheat grass juice may improve hematological toxicity related to chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study. *Nutr Cancer*, **58(1)**, 43-48.
79. Institute of Medicine of the National Academies (2008). *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: The National Academies Press.
80. Shrivastava A, Mishra SP, Pradhan S et al. (2021). An assessment of serum oxidative stress and antioxidant parameters in patients undergoing treatment for cervical cancer. *Free Radical Biology and Medicine*, **167**, 29-35.
81. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX et al. (2020). Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*, **(12)**.

Supplementary Tables

Table S1. Sociodemographic and clinical characteristics of the participants investigated after adjuvant treatment (T1) according to the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil (continued).

Variables	LOW-MEDIUM ^a (n = 45)		HIGH ^a (n = 33)		p
	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	
Use of nutritional supplements					
Yes	4	40	6	60	0.30 ¹
No	41	60.3	27	39.7	
Tumor size (cm)	1.9	1.3	2.4	1.6	0.33 [#]
Lymph node involvement					
Yes	16	53.3	14	46.7	0.53 ^{&}
No	29	60.4	19	39.6	
Breast cancer staging degree					
0 – II	33	55.9	26	44.1	0.23 ¹
III - IV	12	63.1	7	36.9	
Triple negative tumor					
Yes	5	71.4	2	28.6	0.69 ¹
No	40	56.4	31	43.6	
Radiotherapy					
Yes	32	61.5	20	38.5	0.33 ^{&}
No	13	50	13	50	
Number of radiotherapy sessions	21.3	14.7	17.8	15.2	0.38 [#]
Chemotherapy					
Yes	31	56.4	24	43.6	0.71 ^{&}
No	14	60.9	9	39.1	
Number of chemotherapy sections	5.4	0.7	5.1	0.7	0.84 [#]
Type of surgery					
Partial mastectomy	22	57.9	16	42.1	0.97 ^{&}
Total mastectomy	23	57.5	17	42.5	

^aWCRF/AICR score classification: Low to moderate adherence (LOW-MEDIUM group) - 0 to 4 points; high adherence (HIGH group) – 4.1 to 7 points; SD, standard deviation, WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. [#]Student's *t*-test, [§]Mann-Whitney test, [&]Pearson's Chi-square, ¹Fisher's exact test.

Table S1. Sociodemographic and clinical characteristics of the participants investigated after adjuvant treatment (T1) according to the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil (conclusion).

Variables	LOW-MEDIUM ^a (n = 45)		HIGH ^a (n = 33)		p
	Mean or n	SD or %	Mean or n	SD or %	
Tamoxifen use					
Yes	31	62	19	38	0.30 ^{&}
No	14	50	14	50	
Tamoxifen use time (months)	4.2	4.1	3.0	4.0	0.29 [#]
Use of aromatase inhibitor					
Yes	5	62.5	3	37.5	1.00 [!]
No	40	57.1	30	42.9	
Aromatase inhibitor use time (months)	0.7	2.3	0.5	2.1	0.64 [#]
Trastuzumab use					
Yes	2	33.3	4	66.7	0.39 [!]
No	43	59.7	29	40.3	
Trastuzumab use time (months)	0.2	0.9	0.5	0.3	0.20 [§]
Use of other drugs associated with anticancer treatment					
Yes	25	65.8	13	34.2	0.15 ^{&}
No	20	50	20	50	
Side reactions due to anticancer treatment					
Yes	38	59.4	26	40.6	0.52 ^{&}
No	7	50	7	50	
Food aversions due to anticancer treatment					
Yes	15	62.5	9	37.5	0.56 ^{&}
No	30	55.6	24	44.4	

^aWCRF/AICR score classification: Low to moderate adherence (LOW-MEDIUM group) - 0 to 4 points; high adherence (HIGH group) - 4.1 to 7 points; SD, standard deviation, WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. [#]Student's *t*-test, [§]Mann-Whitney test, [&]Pearson's Chi-square, [!]Fisher's exact test.

Table S2. Biomarkers according to the score of adherence^a to the WCRF/AICR recommendations at the two moments of the study. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil.

Baseline (T0)	Adherence groups ^a				<i>p</i>
	LOW-MEDIUM		HIGH		
	Mean	SD	Mean	SD	
GSH (μmol/L)	71.3	25.3	76.0	33.3	0.49 ^t
FRAP (μmol/L)	601.2	198.9	631.9	150.0	0.49 ^t
LOOHs (μmol/L)	4.3	2.4	4.8	2.7	0.41 ^t
Plasma carbonylated proteins (μmol/L)	0.7	0.4	0.8	0.5	0.33 ^t
TBARS (μmol/L)	4.7 ^b	1.7 ^b	5.1 ^b	1.2 ^b	0.07 ^m
After adjuvant treatment (T1)					
GSH (μmol/L)	75.6	30.4	82.3	27.0	0.73 ^t
FRAP (μmol/L)	562.9	154.2	589.6	225.7	0.94 ^m
LOOHs (μmol/L)	7.1	5.2	5.9	4.4	0.30 ^t
Plasma carbonylated proteins (μmol/L)	1.0	0.1	0.9	0.3	0.65 ^m
TBARS (μmol/L)	9.4	5.9	9.9	7.4	0.72 ^t

^aWCRF/AICR score classification: Low to moderate adherence (LOW-MEDIUM group) - 0 to 4 points; high adherence (HIGH group) - 4.1 to 7 points. ^bData presented as median and interquartile range. SD, standard deviation; FRAP, ferric reducing antioxidant potential; GSH, reduced glutathione; LOOHs, lipid hydroperoxides; TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. ^tStudent's *t*-test; ^mMann-Whitney Test.

Table S3. Associations of the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations with oxidative stress biomarkers in both moments of the research. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil (continued).

Biomarkers ^a	WCRF/AICR score at baseline		
	Adjusted β	CI 95%	<i>p</i> ¹
Baseline (T0)			
GSH (μmol/L)	-0,002	-0,01, 0,01	0,43
FRAP (μmol/L)	0,001	-0,01, 0,01	0,24
LOOHs (μmol/L)	-0,001	-0,07, 0,07	0,99
Plasma carbonylated proteins (μmol/L)	0,296	-0,01, 0,71	0,16
TBARS (μmol/L)	-0,001	-0,04, 0,04	0,96

^aConsidered WCRF/AICR score values and biomarkers at baseline; FRAP, ferric reducing antioxidant potential; GSH, reduced glutathione; LOOHs, lipid hydroperoxides; 95% CI, 95% confidence interval; T0, before adjuvant treatment (baseline); T1, after adjuvant treatment; TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. ¹*p*-value of the multiple linear regression model adjusted for age and schooling.

Table S3. Associations of the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations with oxidative stress biomarkers in both moments of the research. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil (conclusion).

Biomarkers ^a	WCRF/AICR score at baseline		
After adjuvant treatment (T1)			
GSH (µmol/L)	0,001	-0,01, 0,01	0,97
FRAP (µmol/L)	0,001	-0,01, 0,01	0,23
LOOHs (µmol/L)	-0,017	-0,06, 0,02	0,41
Plasma carbonylated proteins (µmol/L)	0,057	-0,91, 1,02	0,90
TBARS (µmol/L)	0,01	-0,02, 0,04	0,52

^aConsidered WCRF/AICR score values and biomarkers at baseline; FRAP, ferric reducing antioxidant potential; GSH, reduced glutathione; LOOHs, lipid hydroperoxides; 95% CI, 95% confidence interval; T0, before adjuvant treatment (baseline); T1, after adjuvant treatment; TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. ¹*p*-value of the multiple linear regression model adjusted for age and schooling.

Table S4. Association of the score of adherence to the WCRF/AICR recommendations after adjuvant treatment with alterations in oxidative stress biomarkers. Florianopolis city, Santa Catarina state, Brazil.

Change in biomarkers ^a	WCRF/AICR score after adjuvant treatment				
	Crude β	CI 95%	Ajusted β	CI 95%	<i>p</i> ¹
GSH (µmol/L)	0.001	-0.01, 0.01	0.001	-0.01, 0.01	0.61
FRAP (µmol/L)	-0.001	-0.01, 0.01	-0.001	-0.01, 0.01	0.89
LOOHs (µmol/L)	0.001	-0.03, 0.03	0.012	-0.03, 0.04	0.95
Plasma carbonylated proteins (µmol/L)	0.142	-0.37, 0.66	0.121	-0.41, 0.65	0.65
TBARS (µmol/L)	0.014	-0.01, 0.03	0.013	-0.01, 0.03	0.32

^aConsidered the biomarker subtraction value (T1 – T0); FRAP, ferric reducing antioxidant potential; GSH, reduced glutathione; LOOHs, lipid hydroperoxides; 95% CI, 95% confidence interval; TBARS, Thiobarbituric acid reactive substances; WCRF/AICR, World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. ¹*p*-value of the multiple linear regression model adjusted for age and schooling.

APÊNDICE F – NOTA DE IMPRENSA

Seguir recomendações de alimentação saudável e prática de atividade física pode auxiliar a estabilizar as defesas antioxidantes durante o tratamento do câncer de mama e aumentar a expectativa de vida de pacientes com a doença

O câncer de mama é o tipo de tumor maligno mais diagnosticado e a principal causa de morte por câncer em mulheres de todo o mundo. Apesar das taxas de sobrevivência após o diagnóstico do câncer de mama terem aumentado nos últimos anos, mulheres com esta doença ainda apresentam muitos efeitos colaterais do tratamento oncológico e risco de recidiva da doença, também conhecida como “recaída” do câncer. Considerando estes aspectos, pesquisadoras do Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo (GENEO) do Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN/UFSC) têm investigado formas de melhorar a qualidade e a expectativa de vida de pacientes com câncer de mama.

Uma pesquisa realizada pela mestrandia Jaqueline Schroeder, orientada pela professora Dr.^a Patricia Faria Di Pietro, teve como objetivo principal investigar o impacto da adesão às recomendações de alimentação, peso corporal saudável e prática de atividade física sobre biomarcadores específicos relacionados ao estresse oxidativo durante o tratamento do câncer de mama. O estresse oxidativo é um fenômeno que causa danos às células do organismo e, apesar de ser um efeito desejado no tratamento do câncer para causar a morte do tumor maligno, o estresse oxidativo excessivo pode reduzir a tolerância das pacientes ao tratamento. Um outro objetivo da pesquisa foi verificar a influência do seguimento destas recomendações sobre mortalidade, sobrevivência e recidiva em mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Como um último objetivo específico da pesquisa, foi proposta a elaboração e divulgação de produtos técnicos, tais como palestras, cartazes informativos, *e-books* e cartilhas, sobre prevenção ao câncer e à recidiva para as mulheres sobreviventes do câncer de mama e público em geral. As recomendações que foram avaliadas e divulgadas fazem parte de um relatório lançado em 2018 pela *World Cancer Research Fund* e *American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR), duas organizações de destaque mundial que investigam a prevenção ao câncer e à recidiva. As recomendações podem ser visualizadas na Figura 1.

O estudo foi realizado em duas fases distintas. A fase 1 ocorreu nos anos de 2006 a 2011 e, durante este período, foram coletadas informações clínicas, sociodemográficas, peso corporal, altura e dados de consumo alimentar de mulheres com câncer de mama antes e depois do tratamento adjuvante, o qual é a terapia após a cirurgia de retirada do tumor mamário. Este tratamento adjuvante geralmente envolve quimioterapia, radioterapia e/ou terapia com hormônios. A fase 2 ocorreu nos anos de 2020 e 2021 e consistiu na coleta de dados sobre mortalidade, recidiva e tempo de sobrevivência das mesmas pacientes. Um escore específico foi calculado para todas as mulheres para verificar como era o seguimento das recomendações da WCRF/AICR por estas pacientes antes e depois do tratamento adjuvante, ou seja, após finalizar a quimioterapia e/ou a radioterapia.

Para associar o escore da WCRF/AICR com os biomarcadores de estresse oxidativo, 78 pacientes foram consideradas. Os resultados indicaram que uma maior adesão às recomendações da WCRF/AICR antes do tratamento oncológico impactou em menores concentrações de oxidação de proteína e lipídeos no sangue. Verificou-se também que as pacientes que tiveram menor adesão às recomendações da WCRF/AICR apresentaram concentrações mais baixas de antioxidante no sangue (proteção às células contra a oxidação), que é a glutatona reduzida.

Já com respeito à relação da adesão às recomendações da WCRF/AICR e mortalidade, tempo de sobrevivência e recidiva das mulheres com câncer de mama, em que foram consideradas 101 pacientes, demonstrou-se que as mulheres que menos seguiram as recomendações tiveram uma menor chance de sobreviver após 10 anos do diagnóstico do câncer de mama, quando comparadas com as pacientes que aderiram mais às recomendações.

Quanto à elaboração e divulgação de produtos técnicos sobre as recomendações da WCRF/AICR, foram realizadas três palestras envolvendo diferentes profissionais da saúde, como educador físico, nutricionista, psicóloga e enfermeira, e 14 materiais informativos sobre o tema destinados ao público em geral e às participantes da pesquisa. As palestras podem ser visualizadas no canal do *Youtube* “Projeto UFSC Hábitos Saudáveis” e os materiais informativos podem ser acessados através do QR Code disponibilizado abaixo e pelo *link* do *website* do Laboratório de Comportamento Alimentar (LACA) da UFSC: <https://comportamentoalimentar.paginas.ufsc.br/projeto-de-extensao-probolsas-2020/>

Conclui-se com esta pesquisa que o seguimento das recomendações da WCRF/AICR antes do tratamento adjuvante do câncer de mama pode oferecer maior proteção contra o estresse oxidativo excessivo durante o tratamento, possivelmente melhorando a tolerância ao mesmo. Também, a adesão adequada às recomendações da WCRF/AICR parece melhorar a expectativa de vida das pacientes, o que torna relevante o seguimento das orientações por pessoas com histórico de câncer de mama e população em geral. Para o maior acesso e conhecimento da população sobre as recomendações da WCRF/AICR, os produtos técnicos foram elaborados e podem auxiliar a melhorar os hábitos de vida e a prevenção ao câncer e à recidiva.

Todos os resultados desta pesquisa são oriundos da dissertação de mestrado da pesquisadora Jaqueline Schroeder. O estudo recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio de concessão de bolsa de estudo de mestrado.



Figura 1. Recomendações para a prevenção ao câncer e à recidiva. Fonte: *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR)*, 2018.

QR Code para acesso aos produtos técnicos sobre prevenção ao câncer e à recidiva:



ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (FASE 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996, segundo o Conselho Nacional de Saúde.

A Universidade Federal de Santa Catarina, através das pesquisadoras **Patrícia Faria Di Pietro**, professora do Departamento de Nutrição, **Gabriele Rockenbach** e **Claudia Ambrosi**, alunas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição, está desenvolvendo a pesquisa **INFLUÊNCIA DO CONSUMO ALIMENTAR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA**.

O objetivo desta pesquisa é investigar a relação entre a alimentação e estresse oxidativo (análise do dano celular no sangue) em mulheres com câncer de mama em dois momentos: 1) na ocasião em que forem realizados os exames, punção e/ou cirurgia do nódulo suspeito; 2) após o término do tratamento.

Serão realizadas entrevistas pelas nutricionistas, nos dois momentos de avaliação da pesquisa, com o objetivo de verificar as características pessoais, clínicas, socioeconômicas e de alimentação, além da avaliação de medidas corporais (peso, altura, circunferências e dobras cutâneas). A coleta de sangue será realizada por profissional da área de enfermagem com experiência e também ocorrerá nos dois momentos. Se necessário, ainda serão consultados os prontuários para a complementação de informações necessárias para a pesquisa.

Este estudo não trará nenhum risco para a sua integridade física ou moral. Os materiais para coleta sanguínea serão descartáveis. Apenas poderá ocorrer uma sensação de dor (suportável) durante a coleta sanguínea.

Garantimos que as informações fornecidas serão utilizadas apenas neste trabalho sem a identificação das participantes.

Sua participação é voluntária, podendo desistir a qualquer momento do estudo, sem qualquer consequência para você, sendo que não receberá nenhum tipo de indenização pela participação na pesquisa.

Caso tenha alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato através do telefone (48) 3721-8014.

Eu, _____, fui esclarecida sobre a pesquisa "INFLUÊNCIA DO CONSUMO ALIMENTAR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA" e aceito participar livremente da mesma.

Florianópolis, ___ de _____ de 2008.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

ANEXO B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO E ANTROPOMÉTRICO (FASE 1)

Identificação:	Contato:
Data da entrevista: / /	
Data de nascimento: / / . Idade: anos	
Onde Nasceu:	Onde Mora:
Qual a sua raça? () 1: Branca () 2: Negra () 3: Parda () 4: Outra	
Qual a sua profissão?	
Estado civil: () 1: casada () 2: solteira () 3: viúva () 4: separada () 5: vive c/ comp	
Quantos anos você estudou?	
Grau de escolaridade: 1: () analfabeto 5: () 2º grau completo 2: () 1º grau incompleto 6: () superior incompleto 3: () 1º grau completo 7: () superior completo 4: () 2º grau incompleto 8: () pós-graduação (esp/mestrado/dout)	
Com que idade ocorreu a sua primeira menstruação? Anos	
Você tem filhos? 1: () Sim 2: () Não	
Se sim, quantos filhos você tem?	
Quantas gestações você teve?	
Qual o tipo de parto? 1: () Normal 2: () Cesária	
Qual a idade em que você teve o primeiro filho? anos	
Você amamentou seus filhos? 1: () Sim 2: () Não	
Se sim, qual o período? 1: () < 6 meses 2: () 6 meses a 1 ano 3: () > 1 ano	
Atualmente você usa contraceptivos (AC) orais? 1: () Sim 2: () Não	
Se sim, há quanto tempo? _____	
Se não, você já usou AC orais? 1: () Sim 2: () Não	
Se sim por quanto tempo? _____	
Se Você usa/usou AC oral, você interrompeu o uso de AC orais por algum tempo? 1: () Sim 2: () Não	
Se sim, quanto tempo? _____	
Você tem alguma doença? 1: () Sim 2: () Não	
Se sim, qual (ou quais)? _____	
Hoje, você faz uso contínuo de algum medicamento? 1: () Sim 2: () Não	
Se sim, qual (ou quais)? _____	
Faz uso de suplementos nutricionais? 1: () Sim 2: () Não	
Se sim, qual (ou quais)? _____	
Menopausa 1: () Sim 2: () Não	

Se sim, com que idade ocorreu a sua menopausa? _____
Foi por histerectomia? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, você faz uso de reposição hormonal? 1: () Sim 2: () Não
Você realiza consulta ginecológica anualmente? 1: () Sim 2: () Não
Você realizou mamografia? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, com que idade realizou a 1ª mamografia? _____ anos
Você pratica atividade física? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, qual (ou quais)?
Quantas vezes por semana?
E quanto tempo por vez? _____
E há quanto tempo?
Você fuma? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, há quanto tempo?
Quantos cigarros por dia você fuma?
Se não, você já fumou? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, por quanto tempo?
Quantos cigarros por dia você fumava?
Etilismo? 1: () Sim 2: () Não
Há alguém na sua família que tem (ou teve) CA de mama? 1: () Sim 2: () Não
Se sim, qual o seu grau de parentesco com esta pessoa? 1: () mãe 6: () prima 1º Grau 2: () filha 7: () tia 2º Grau 3: () avó 8: () prima 2º Grau 4: () irmã 9: () outros 5: () tia 1º Grau
Existe alguém em sua família que tem ou já teve outro tipo de câncer?
1: () Sim 2: () Não
Se sim, Qual o câncer?
Se sim, qual o seu grau de parentesco com esta pessoa? 1: () pai/mãe 6: () primo 1º Grau 2: () filho 7: () tio 2º grau 3: () avô/avó 8: () primo 2º grau 4: () irmão/irmã 9: () outros 5: () tio 1º Grau
Qual a renda mensal da família (em reais)? _____
Quantas pessoas moram com você? _____

Informações coletadas apenas para as pacientes com câncer de mama		
Data da cirurgia: ____/____/____		
Tipo de cirurgia:		
Diagnóstico de CA de mama? 1: () Sim 2: () Não		
Se sim, qual o tipo de tratamento?		
1: () quimioterapia 2: () radioterapia 3: () mastectomia		
Grau de Estadiamento? 1: () Grau I 2: () Grau II 3: () Grau III 4: () Grau IV 5: () Grau V		
Dados antropométricos		
Peso Usual:	Peso Atual:	Altura:
Circ. Braquial:	Prega Tricipital:	
Circ. Quadril:	Circ. Abdominal:	Circ. Cintura:

ANEXO C – QUESTIONÁRIO CLÍNICO-NUTRICIONAL APÓS TRATAMENTO (FASE 1)

Nome da paciente: _____ Data da entrevista: _____

Radioterapia () Sim () Não
 Se sim, quantas seções foram realizadas? _____
 Permanece em tratamento? _____
 Há quanto tempo concluiu o tratamento? _____

Procedimento cirúrgico
 Há quanto tempo foi realizado? _____
 Qual procedimento cirúrgico? _____

Quimioterapia () Sim () Não
 Se sim, quantas seções foram realizadas? _____
 Forma de administração: _____
 Permanece em tratamento? _____
 Há quanto tempo concluiu o tratamento? _____

Tamoxifeno () Sim () Não **Inibidor da aromatase** () Sim () Não **Herceptin** () Sim () Não
 Se sim, há quanto tempo iniciou o tratamento? _____
 Permanece em tratamento? _____
 Há quanto tempo concluiu o tratamento? _____

Medicamentos associados ao tratamento antineoplásico
 () antiemético () corticóide () protetor gástrico () Outro? Qual? _____

Reações colaterais devido ao tratamento (anotar número de vezes ao lado)
 Lesões Orais () Diarréia () Constipação () Edema () Fadiga () Náusea ()
 Vômito () Anorexia () Dificuldade de mastigação () Disfagia () Boca seca (xerostomia) ()
 Outra () Qual? _____

Desenvolveu algum tipo de aversão alimentar? () Sim () Não
 Quais? _____

Houve inclusão de alimentos ou suplementos, complementares ou produtos homeopáticos ou polivitamínicos após o diagnóstico? () Sim () Não
 Qual? _____
 Desde quando utiliza? _____
 Permanece utilizando? _____
 Quando interrompeu o uso? _____

Instituição de Saúde onde realizou o tratamento: _____ **Contato:** _____
 Médico responsável: _____

GRUPO ALIMENTAR PASTELARIA	FREQUÊNCIA DE CONSUMO												Nº INGESTÕES NO DIA DE CONSUMO						TAMANHO DA PORÇÃO CONSUMIDA
	R	M	Q	T	1	2	3	4	5	6	D	1	2	3	4	5	6		
Pizza																			
GRUPO ALIMENTAR LEGUMINOSAS	FREQUÊNCIA DE CONSUMO												Nº INGESTÕES NO DIA DE CONSUMO						TAMANHO DA PORÇÃO CONSUMIDA
	R	M	Q	T	1	2	3	4	5	6	D	1	2	3	4	5	6		
Feijão																			
Lentilha, ervilha seca, grão de bico																			
GRUPO ALIMENTAR LEITES E DERIVADOS	FREQUÊNCIA DE CONSUMO												Nº INGESTÕES NO DIA DE CONSUMO						TAMANHO DA PORÇÃO CONSUMIDA
	R	M	Q	T	1	2	3	4	5	6	D	1	2	3	4	5	6		
Leite integral																			
Leite desnatado																			
Leite/suco de soja																			
logurte																			
Creme de Leite/Nata																			
Queijo Amarelo (prato, mussarela)																			
Queijo Branco (minas, ricota)																			
Queijo cremoso (requeijão, cheddar)																			

GRUPO ALIMENTAR FRUTAS	FREQUÊNCIA DE CONSUMO												Nº INGESTÕES NO DIA DECONSUMO						TAMANHO DA PORÇÃO CONSUMIDA
	R	M	Q	T	1	2	3	4	5	6	D	1	2	3	4	5	6		
Abacaxi																			
Abacate																			
Banana																			
Caqui																			
Goiaba																			
Laranja																			
Limão																	Anote só a frequência		
Maçã																			
Mamão																			
Manga																			
Maracujá																	Anote só a frequência		
Melancia																			
Melão																			
Morango																			
Pêra																			
Pêssego																			
Tangerina																			
Uva																			
Suco da fruta/ polpa																			
GRUPO ALIMENTAR VERDURAS	FREQUÊNCIA DE CONSUMO												Nº INGESTÕES NO DIA DECONSUMO						TAMANHO DA PORÇÃO CONSUMIDA
	R	M	Q	T	1	2	3	4	5	6	D	1	2	3	4	5	6		
Abóbora																			
Abobrinha																			
Berinjela																			
Beterraba																			
Brócolis/couve- flor																			
Cebola																	Anote só a frequência		



ANEXO E – TABELA DE SAFRA DE ALIMENTOS DA SECRETARIA DE AGRICULTURA E ABASTECIMENTO DO ESTADO DE SÃO PAULO (FASE 1)

Safra de alimentos: frutas e verduras

PRODUTO	MESES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Abacate				*	*							
Abacaxi	*	*						*	*			*
Banana Prata					*	*	*	*	*	*		
Caqui		*	*	*								
Goiaba	*	*	*	*	*							
Laranja	*			*	*	*	*	*				
Limão	*	*	*	*	*	*						
Maçã	*	*	*	*								
Mamão				*	*	*	*				*	
Manga	*										*	*
Maracujá Azedo	*	*	*	*	*	*	*					
Melancia	*	*	*	*	*	*					*	*
Melão Amarelo	*	*	*				*	*	*			
Morango							*	*	*	*	*	
Pêra	*											
Tangerina/						*	*	*	*			
Uva	*	*										
Chicória	*							*	*	*	*	
Pimentão	*	*	*	*	*							
Abóbora	*	*	*	*	*	*	*	*				
Abobrinha	*	*	*	*	*	*	*	*				
Pepino	*	*	*	*								
Vagem	*		*	*	*					*	*	*
Quiabo	*	*	*	*	*							
Cenoura	*						*	*	*	*	*	*
Beterraba	*	*					*	*	*	*	*	*
Couve-flor							*	*	*			

Fonte: Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo. Disponível em: <http://www.agroportal.sp.gov.br/>.

ANEXO F – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
DA MATERNIDADE CARMELA DUTRA (FASE 1)

 ESTADO DE SANTA CATARINA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE MATERNIDADE CARMELA DUTRA COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS EM SERES HUMANOS	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - CEP	
FORMULÁRIO RELATO/PARECER DO PROJETO	
Título do Projeto: "INFLUÊNCIA DO CONSUMO ALIMENTAR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA"	
Relator:	CAE Nº:
Nomes dos Pesquisadores: Patrícia F. Di Pietro, Gabriele Rockenboch, Cláudia Ambrósio	
PROTOCOLO	
1. Objetivo(s) do Estudo:	
2. Material e Método	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
3. Número de Indivíduos e Método de Seleção	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
4. Medidas a Serem Obtidas	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
5. Forma de Armazenamento e Avaliação dos Dados - Confidencialidade	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
6. Tempo de Duração do Estudo	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos
7. Relação Risco-benefício	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
8. Procedimentos de Desconforto e Distresse	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
9. Grau de Risco	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
10. Compensação/Arranjos Financeiros	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input checked="" type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
11. Indenização	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados <input type="checkbox"/> Inadequados <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/> Incompletos <input type="checkbox"/> Não se aplica
 SANTA CATARINA	
Rua: Imã Bernarda, 208 - Fone: (048) 251-7500 Fax:(048) 251-7506 CEP: 88015-270 - Florianópolis-SC	



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
MATERNIDADE CARMELA DUTRA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISAS EM SERES HUMANOS

Título do Projeto: "INFLUÊNCIA DO CONSUMO ALIMENTAR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Informações ao indivíduo a ser pesquisado (incluindo todo o procedimento, medidas a serem obtidas, riscos e benefícios e desconforto).	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica
2. Uso da linguagem para escrever o Formulário de Consentimento.	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica
3. Acompanhamento assistencial. Permissão de desistência.	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica
4. Produção de fotografias, filmagens, etc. Verificar se houve permissão para obtenção destes e, a forma de sigilo do material (e.g. fotos).	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica
5. Elaboração de questionários.	<input checked="" type="checkbox"/> Adequados	<input type="checkbox"/> Inadequados	
	<input type="checkbox"/> Ausentes	<input type="checkbox"/> Incompletos	<input type="checkbox"/> Não se aplica

Comentários:

Assinatura do Relator

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa:

<input checked="" type="checkbox"/> APROVADO
<input type="checkbox"/> APROVADO, COM PENDÊNCIA
<input type="checkbox"/> RETIRADO
<input type="checkbox"/> APROVADO E ENCAMINHADO A CONEP/MS
<input type="checkbox"/> REPROVADO

Florianópolis, 06/05/2008

Assinatura da Presidente



ANEXO G - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO CENTRO DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS (FASE 1)



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
CENTRO DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS - CEPON
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



DECLARAÇÃO

Declaro que o Comitê de Ética em Pesquisa do CEPON, em reunião realizada em 06 de novembro de 2009, referente ao ProL 015/2009 "Influência do Consumo Alimentar no Estresse Oxidativo de Mulheres com Câncer de Mama", após análise, aprovou a complementação de informações no CEPON, da pesquisa que vem sendo desenvolvida na Maternidade Carmela Dutra em parceria com a Universidade Federal de Santa Catarina e aprovada no CEP daquela instituição sob o nº 099/08 IR - 179678.

Florianópolis, 06 de novembro de 2009.

Crystian W. C. Saraiva
Coordenador do CEP-CEPON

ANEXO H – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (PROTOCOLO 099/2008, FASE 1)

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA Pró-Reitoria de Pesquisa Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos</p>
	<p>CERTIFICADO Nº 082</p>
	<p>O Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584/GR/99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, CERTIFICA que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificando estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP</p>
	<p>APROVADO</p>
	<p>PROCESSO: 099/08 FR- 179678</p>
	<p>TÍTULO: Influência do consumo alimentar no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama.</p>
	<p>AUTORES: Patricia faria Di Pietro, Gabriele rockenbach e Claudia Ambrosi.</p>
	<p>DEPARTAMENTO.: Nutrição/UFSC.</p>
	<p>FLORIANÓPOLIS, 30 de Maio de 2008.</p>
	<p> Coordenador do CEPSH - Prof.º Washington Pereira de Souza</p>

ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (PROTOCOLO 492/2009, FASE 1)

ificado Page 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

CERTIFICADO Nº 492

O Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Extensão da Universidade Federal de Santa Catarina, instituído pela PORTARIA N.º 0584 GR 99 de 04 de novembro de 1999, com base nas normas para a constituição e funcionamento do CEPSH, considerando o contido no Regimento Interno do CEPSH, **CERTIFICA** que os procedimentos que envolvem seres humanos no projeto de pesquisa abaixo especificado estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP.

APROVADO

PROCESSO: 492 **FR:** 303592


TÍTULO: Intervenção nutricional em pacientes com câncer de mama: impacto em indicadores de progressão e recorrência da doença e na qualidade de vida

AUTOR: Patricia Faria Di Pietro, Carlos Gilberto Crippa, Edson Luiz da Silva, Maria Arlene Fausto

FLORIANÓPOLIS, 30 de Novembro de 2009.


Coordenador do CEPSH/UFSC

ANEXO J - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (CAAE: 42605921.3.0000.0121,
FASE 2)

<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA - UFSC</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
Título da Pesquisa: Influência da adesão às recomendações da World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama
Pesquisador: Patricia Faria Di Pietro
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 42605921.3.0000.0121
Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina
Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA Financiamento Próprio FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 4.536.968
Apresentação do Projeto: As informações que seguem e as elencadas nos campos "Objetivo da pesquisa" e "Avaliação dos riscos e benefícios" foram retiradas do arquivo PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_....pdf, de 22/09/2020, preenchido pelos pesquisadores.
Segundo os pesquisadores:
Resumo: O câncer de mama destaca-se como a principal causa de mortalidade por câncer entre mulheres brasileiras. Um conjunto de aspectos que envolve dieta, nutrição, atividade física, fatores ambientais e de estilo de vida influenciam na proteção ou na suscetibilidade ao desenvolvimento desta doença. O aumento exacerbado do estresse oxidativo, ocasionado, entre outros fatores, por padrões alimentares inadequados, pode ser um dos determinantes do processo de carcinogênese. Devido a esta importante associação entre câncer, dieta e atividade física, a World Cancer Research Fund (WCRF) e a American Institute for Cancer Research (AICR) publicaram em 2018 um relatório com recomendações sobre proteção e sobrevivência do câncer. Pesquisadores tem investigado a
<p>Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS Telefone: (48)3721-8084 E-mail: oep.propesq@contato.ufsc.br</p>
Página 01 de 08

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.536.968

associação entre práticas alimentares saudáveis promovidas pela WCRF/AICR e estresse oxidativo, redução de risco e recorrência de câncer de mama, porém os achados ainda são contraditórios e as investigações ainda são limitadas, especialmente quando consideradas as orientações atualizadas do terceiro relatório de 2018 da WCRF/AICR. O objetivo geral do projeto é investigar o impacto das recomendações da World Cancer Research Fund (WCRF) e American Institute for Cancer Research (AICR) sobre biomarcadores do estresse oxidativo, mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva em mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama submetidas ou não a um programa de intervenção nutricional. Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, o qual utilizará dados de duas fases: fase 1, que contempla base de dados elaborada entre 2006 e 2011, que contém informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de consumo alimentar, além dos valores bioquímicos de marcadores do estresse oxidativo de mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama; fase 2, que contará com informações adicionais a serem coletadas (dados sobre mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva de câncer). Além disso, com base nas informações previamente coletadas da fase 1, será calculado escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Será realizada análise de regressão linear multivariada para verificar a associação dos valores de escore de adesão às recomendações e marcadores de estresse oxidativo. Será também aplicada análise multivariada na forma de regressão logística para a associação dos valores de escore de adesão às recomendações, mortalidade e recidiva de câncer. Por fim, um modelo de regressão linear multivariada também será analisado para associar o escore de adesão e tempo de sobrevida das mulheres. Para todas as análises estatísticas, será considerado valor de significância de $p < 0,05$. Espera-se encontrar associações estatísticas significativas entre o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR e valores de biomarcadores de estresse oxidativo, sobrevida após diagnóstico de tumor e recidiva de câncer.

Hipótese: A hipótese é a de que sejam encontradas associações estatísticas significativas entre o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) e valores de biomarcadores de estresse oxidativo, tempo de sobrevida após diagnóstico de tumor mamário, mortalidade e recidiva. Acredita-se que exista associação inversa entre o escore de adesão às recomendações e valores de FOX, proteínas carboniladas e TBARS, de modo a indicar que, quanto maior à adesão às recomendações, menores os valores destes biomarcadores de dano oxidativo. Além disso, acredita-se que possa haver associação positiva entre adesão às recomendações e biomarcadores envolvidos na atividade antioxidante, sendo nesta pesquisa GSH e FRAP. A hipótese é também de

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: oep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.536.968

que exista associação inversa entre o escore de adesão e mortalidade, bem como com a recidiva de câncer, o que demonstraria que o bom seguimento de orientações saudáveis reduz a mortalidade por causas em geral ou específica por câncer de mama e recorrência de neoplasia. Também, acredita-se que exista relação positiva entre o escore de adesão e o tempo de sobrevivência.

Metodologia: Este projeto tem como base dois projetos-chapéu previamente desenvolvidos, intitulados "Influência do consumo alimentar no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama" e "Intervenção nutricional em pacientes com câncer de mama: impacto em indicadores de progressão e recorrência da doença e na qualidade de vida". O primeiro foi contemplado com financiamento por meio do Edital Universal do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/MCT) de número 14/2008 e o segundo foi financiado pelo Edital sob número de outorga 15.952/2009-2 da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC). Os projetos foram realizados no período de 2006 a 2011. Este atual estudo dará origem a dois manuscritos, tendo o primeiro o objetivo de investigar a associação entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo; e o segundo, o objetivo de verificar a influência do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre a mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva. O primeiro manuscrito será um ensaio clínico não randomizado. Já o segundo manuscrito será um estudo observacional, analítico, do tipo transversal. Para este trabalho maior, composto pelos projetos dos dois manuscritos, será utilizada base de dados que contém informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de consumo alimentar, além de biomarcadores de estresse oxidativo, de mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama. Esta base de dados foi elaborada no período de 2006 a 2011 para os projetos anteriormente mencionados e inclui informações de dois momentos, sendo: T0 – período basal, ou seja, antes do tratamento adjuvante; T1 – período após tratamento adjuvante. Dados adicionais sobre mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva serão coletados para possibilitar a associação destes fatores com a adesão às recomendações da WCRF/AICR. As informações previamente coletadas e já tabuladas no banco de dados (período de 2006 a 2011) irão compor a chamada "fase 1" do projeto. Os dados adicionais (ano de 2021) que ainda serão coletados, sendo principalmente informações sobre mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva farão parte da "fase 2" deste trabalho. Fazem parte da amostra do estudo mulheres admitidas no Hospital Maternidade Camela Dutra (Florianópolis/Santa Catarina) para a realização de tratamento cirúrgico de câncer de mama

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.536.968

entre os meses de outubro de 2006 e agosto de 2011. O contato inicial foi realizado com todas as mulheres que apresentassem suspeita de tumor maligno de mama ou com diagnóstico comprobatório deste quadro clínico. As mulheres com suspeita de tumor mamário maligno foram entrevistadas no período pré-cirúrgico. Por meio do exame anatomopatológico, comprovou-se a malignidade do tumor. A amostra do presente projeto é composta por 2 grupos. O Grupo Comparação (GC) compreende o conjunto de mulheres recrutadas entre 2006 e 2010 que realizaram tratamento adjuvante e não participaram da intervenção nutricional. O Grupo Intervenção (GI) é composto por mulheres que passaram por intervenção nutricional educativa por um tempo médio de 12 meses (entre os anos de 2010 e 2011) ao longo do tratamento antineoplásico. A intervenção consistiu no fornecimento de orientações nutricionais via contato telefônico, envio de materiais impressos por correspondência, encontros presenciais e aulas de culinária. Para a coleta de dados da fase 1, os instrumentos utilizados nas entrevistas de T0 e T1 foram o questionário sociodemográfico, clínico e antropométrico, o Questionário de Frequência Alimentar e coleta sanguínea para análise de biomarcadores do estresse oxidativo. Os dados da fase 2 serão obtidos através de formulário específico, realização de ligações telefônicas para as mulheres da amostra, investigação em prontuários clínicos e/ou visitas domiciliares às participantes.

Critérios de inclusão: Mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) e admitidas no Hospital Maternidade Carmela Dutra (Florianópolis/Santa Catarina) para a realização de tratamento cirúrgico de câncer de mama entre os meses de outubro de 2006 e agosto de 2011, com diagnóstico comprobatório de tumor mamário maligno (confirmado por meio de exame anatomopatológico).

Critérios de exclusão: História prévia de neoplasia; realização de quaisquer procedimentos cirúrgicos em um tempo igual ou inferior a um ano; gestantes; lactantes; confirmação de tumor mamário benigno sem suspeita de malignidade; diagnóstico de doença neurológica; diagnóstico positivo para vírus da imunodeficiência adquirida (HIV+); realização de tratamento oncológico neoadjuvante, ou seja, realização de quaisquer tratamentos para o câncer de mama (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, hormonioterapia e/ou terapia -alvo) antes da remoção cirúrgica do tumor mamário (REDE SÃO LUIZ, 2020). Para o objetivo de associar o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo, outro critério de exclusão que será adotado neste trabalho é a ausência dos dados de biomarcadores de estresse

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.536.968

oxidativo nos dois momentos da pesquisa (T0 e T1).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar o impacto das recomendações da World Cancer Research Fund (WCRF) e a American Institute for Cancer Research (AICR) sobre biomarcadores do estresse oxidativo, mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva em mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama submetidas ou não a um programa de intervenção nutricional.

Objetivo Secundário: - Descrever os biomarcadores de estresse oxidativo da amostra; - Descrever a taxa de mortalidade, a sobrevida e a recidiva das mulheres do estudo; - Identificar o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a); - Investigar a associação entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo; - Verificar a influência do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre a mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Este estudo não trará nenhum risco para a integridade física ou moral. Garantimos que as informações fornecidas serão utilizadas apenas neste trabalho sem a identificação das participantes. A participação será voluntária, podendo desistir a qualquer momento do estudo, sem qualquer consequência relativa à não participação no estudo.

No TCLE as pesquisadoras informam o risco de eventual quebra de sigilo, ainda que involuntária e não intencional.

Benefícios: execução do estudo e posterior publicação dos resultados beneficiará a sociedade no sentido de levantar novas evidências científicas e ampliar o conhecimento acerca do seguimento das recomendações da WCRF/AICR de prevenção ao câncer e a relação deste seguimento com níveis de biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, recidiva e tempo de sobrevida após o câncer.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Informações retiradas primariamente do formulário com informações básicas sobre a pesquisa

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 **E-mail:** oep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.536.968

gerado pela Plataforma Brasil e/ou do projeto de pesquisa e demais documentos postados, conforme lista de documentos e datas no final deste parecer.

Projeto de mestrado de Jaqueline Schroeder do Programa de Pós-Graduação em Nutrição/CCS/UFSC, orientado pela professora Patrícia Faria Di Pietro e participação das pesquisadoras Jessica Ramos Krieguer e Luiza Kuhnen Teixeira.

Estudo local. Dividido em dois desenhos: ensaio clínico não randomizado e observacional, analítico, do tipo transversal.

Financiamento no valor de 43.533,00, sendo a 36.000,00 destinados a rubrica "bolsas" pagas pela CAPES. Número de participantes 136, divididas em dois grupos: Grupo Intervenção com 27 participantes (que receberam intervenção nutricional em estudos anteriores, neste projeto responderão a questionários e terão dados retirados de prontuários. Grupo Comparação com 109 participantes (Sem intervenção, apenas ligações telefônicas e/ou coleta de dados em prontuário clínico).

Previsão de início do estudo: 17/02/2021.

Previsão de término do estudo: 31/08/2021.

Não haverá armazenamento de amostras em banco de material biológico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto assinada pelo pesquisador responsável e pelo Diretor do Centro de Ciências da Saúde/UFSC, professor Fabrício de Souza Neves.

Constam autorizações institucionais, nos termos da resolução 466/12, assinadas pelo dirigente legal ou seu representante das instituições: Maternidade Carmela Dutra e Centro de Pesquisas Oncológicas-CEPON/SES/SC.

Consta o instrumento para coleta de dados.

TCLE atende às exigências da resolução 466/12.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-8094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.536.968

Recomendações:

Recomendamos, em próxima submissão, enviar documentos (neste caso o projeto) em versão final, sem marcas de correção.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Não foram encontradas pendências ou inadequações ao projeto/documentos apresentados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Informamos aos pesquisadores a necessidade de enviar, por meio de notificação, relatórios parciais e final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1681551.pdf	19/01/2021 15:27:36		Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_projeto_Jaqueline_assinado.pdf	19/01/2021 15:24:50	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Outros	cepon_formulario_supervisor_local_direcao.pdf	18/01/2021 11:14:04	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Outros	cepon_banco_de_dados.pdf	18/01/2021 11:13:22	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Outros	cepon_autorizacao_pesquisa.pdf	18/01/2021 11:12:27	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	cepon_termo_confidencialidade.pdf	18/01/2021 11:11:01	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cepon_prontuario_clinico.pdf	18/01/2021 11:09:37	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carmela_termo_uso_prontuarios.pdf	18/01/2021 11:06:44	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Declaração de concordância	carmela_declaracao.pdf	18/01/2021 11:04:31	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_plataformabr.pdf	18/01/2021 11:02:35	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Orçamento	orcamento_plataformabr.pdf	18/01/2021 11:02:23	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Cronograma	cronograma_plataformabr.pdf	18/01/2021 11:02:09	Patricia Faria Di Pietro	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.536.968

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_jaqueline_plataformabr.docx	18/01/2021 11:01:49	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_jaqueline_plataformabr.pdf	18/01/2021 11:01:27	Patricia Faria Di Pietro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

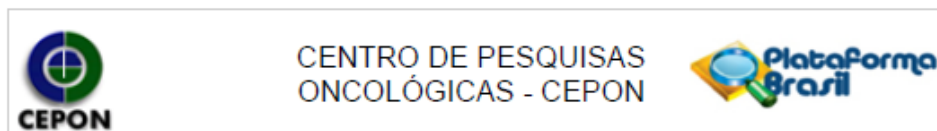
Não

FLORIANOPOLIS, 11 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Nelson Canzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: oep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO K - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
DO CENTRO DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS (CAAE: 42605921.3.3002.5355, FASE 2)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Influência da adesão às recomendações da World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama

Pesquisador: Patricia Faria Di Pietro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 42605921.3.3002.5355

Instituição Proponente: Centro de Pesquisas Oncológicas - CEPON

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA
Financiamento Próprio
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.639.465

Apresentação do Projeto:

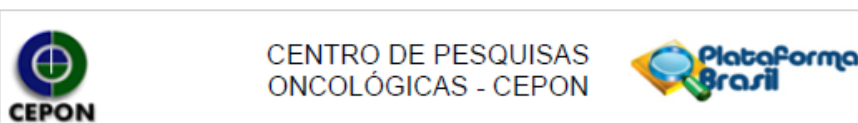
PESQUISA: Influência da adesão às recomendações da World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, sobrevida e recidiva em mulheres com câncer de mama

SEGUNDO O PESQUISADOR:

O câncer de mama destaca-se como a principal causa de mortalidade por câncer entre mulheres brasileiras. Um conjunto de aspectos que envolve dieta, nutrição, atividade física, fatores ambientais e de estilo de vida influenciam na proteção ou na suscetibilidade ao desenvolvimento desta doença. O aumento exacerbado do estresse oxidativo, ocasionado, entre outros fatores, por padrões alimentares inadequados, pode ser um dos determinantes do processo de carcinogênese. Devido a esta importante associação entre câncer, dieta e atividade física, a World Cancer Research

Fund (WCRF) e a American Institute for Cancer Research (AICR) publicaram em 2018 um relatório com recomendações sobre proteção e sobrevivência do câncer. Pesquisadores tem investigado a associação entre práticas alimentares saudáveis promovidas pela WCRF/AICR e estresse oxidativo,

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
Bairro: Itacorubi **CEP:** 88.034-000
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3331-1502 **Fax:** (48)3331-1502 **E-mail:** cep@cepon.org.br



Continuação do Parecer: 4.639.465

redução de risco e recorrência de câncer de mama, porém os achados ainda são contraditórios e as investigações ainda são limitadas, especialmente quando consideradas as orientações atualizadas do terceiro relatório de 2018 da WCRF/AICR. O objetivo geral do projeto é investigar o impacto das recomendações da World Cancer Research Fund (WCRF) e American Institute for Cancer Research (AICR) sobre biomarcadores do estresse oxidativo, mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva em mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama

submetidas ou não a um programa de intervenção nutricional. Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, o qual utilizará dados de duas fases: fase 1, que contempla base de dados elaborada entre 2006 e 2011, que contém informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de consumo alimentar, além dos valores bioquímicos de marcadores do estresse oxidativo de mulheres com diagnóstico prévio de

câncer de mama; fase 2, que contará com informações adicionais a serem coletadas (dados sobre mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva de câncer). Além disso, com base nas informações previamente coletadas da fase 1, será calculado escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR. Será realizada análise de regressão linear multivariada para verificar a associação dos

valores de escore de adesão às recomendações e marcadores de estresse oxidativo. Será também aplicada análise multivariada na forma de regressão logística para a associação dos valores de escore de adesão às recomendações, mortalidade e recidiva de câncer. Por fim, um modelo de regressão linear multivariada também será analisado para associar o escore de adesão e tempo de sobrevida das mulheres. Para todas as análises estatísticas, será considerado valor de significância de $p < 0,05$. Espera-se encontrar associações estatísticas significativas entre o escore de adesão

às recomendações da WCRF/AICR e valores de biomarcadores de estresse oxidativo, sobrevida após diagnóstico de tumor e recidiva de câncer.

Hipótese: A hipótese é a de que sejam encontradas associações estatísticas significativas entre o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) e valores de biomarcadores de estresse oxidativo, tempo de sobrevida após diagnóstico de tumor mamário, mortalidade e recidiva. Acredita-se que exista associação inversa entre o escore de adesão às recomendações e valores de FOX, proteínas carboniladas e TBARS, de modo a indicar que, quanto maior à adesão às recomendações, menores os valores destes biomarcadores de dano oxidativo. Além disso, acredita-se que possa haver associação positiva entre adesão às recomendações e biomarcadores envolvidos na atividade antioxidante, sendo nesta pesquisa GSH e FRAP.

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepon.org.br



CENTRO DE PESQUISAS
ONCOLÓGICAS - CEPON



Continuação do Parecer: 4.639.465

A hipótese é também de que exista associação inversa entre o escore de adesão e mortalidade, bem como com a recidiva de câncer, o que demonstraria que o bom seguimento de orientações saudáveis reduz a mortalidade por causas em geral ou específica por câncer de mama e recorrência de neoplasia. Também, acredita-se que exista relação positiva entre o escore de adesão e o tempo de sobrevivência.

Este projeto de dissertação tem como base dois projetos-chapéu previamente desenvolvidos, os quais são intitulados "Influência do consumo alimentar no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama" e "Intervenção nutricional em pacientes com câncer de mama: impacto em indicadores de progressão e recorrência da doença e na qualidade de vida". Os projetos foram realizados no período de 2006 a 2011 sob coordenação da Professora Dra. Patricia Faria Di Pietro e executados pela equipe do GENEO do PPGN/UFSC.

Este atual estudo dará origem a dois manuscritos, tendo o primeiro o objetivo de investigar a associação entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo; e o segundo, o objetivo de verificar a influência do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre a mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva. O primeiro manuscrito será um ensaio clínico não randomizado. Já o segundo manuscrito será um estudo observacional, analítico, do tipo transversal. Para este trabalho maior, composto pelos projetos dos dois manuscritos, será utilizada base de dados que contém informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas e de consumo alimentar, além de biomarcadores de estresse oxidativo, de mulheres com diagnóstico prévio de câncer de mama. Esta base de dados foi elaborada no período de 2006 a 2011 para os projetos anteriormente mencionados e inclui informações de dois momentos, sendo: T0 – período basal, ou seja, antes do tratamento adjuvante; T1 – período após tratamento adjuvante. Dados adicionais sobre mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva serão coletados para possibilitar a associação destes fatores com a adesão às recomendações da WCRF/AICR.

As informações previamente coletadas e já tabuladas no banco de dados (período de 2006 a 2011) irão compor a chamada "fase 1" do projeto. Os dados adicionais (ano de 2021) que ainda serão coletados, sendo principalmente informações sobre mortalidade, tempo de sobrevida após diagnóstico da neoplasia mamária e recidiva farão parte da "fase 2" deste trabalho. Fazem parte da amostra do estudo mulheres admitidas no Hospital Maternidade Carmela Dutra

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 855 - SC 404
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepon.org.br



CENTRO DE PESQUISAS
ONCOLÓGICAS - CEPON



Continuação do Parecer: 4.639.465

(Florianópolis/Santa Catarina) para a realização de tratamento cirúrgico de câncer de mama entre os meses de outubro de 2006 e agosto de 2011. A amostra do presente projeto é composta por 2 grupos. O Grupo Comparação (GC) compreende o conjunto de mulheres recrutadas entre 2006 e 2010 que realizaram tratamento adjuvante e não participaram da intervenção nutricional. O Grupo Intervenção (GI) é composto por mulheres que passaram por intervenção nutricional educativa por um tempo médio de 12 meses (entre os anos de 2010 e 2011) ao longo do tratamento antineoplásico. A intervenção consistiu no fornecimento de orientações nutricionais via contato telefônico, envio de materiais impressos por correspondência, encontros presenciais e aulas de culinária. Para a coleta de dados da fase 1, os instrumentos utilizados nas entrevistas de T0 e T1 foram o questionário sociodemográfico, clínico e antropométrico, o Questionário de Frequência Alimentar e coleta sanguínea para análise de biomarcadores do estresse oxidativo. Os dados da fase 2 serão obtidos através de formulário específico, realização de ligações telefônicas para as mulheres da amostra, investigação em prontuários clínicos e/ou visitas domiciliares às participantes.

Crterios de inclusão: Mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) e admitidas no Hospital Maternidade Carmela Dutra (Florianópolis/Santa Catarina) para a realização de tratamento cirúrgico de câncer de mama entre os meses de outubro de 2006 e agosto de 2011, com diagnóstico comprobatório de tumor mamário maligno (confirmado por meio de exame anatomopatológico).

Crterios de exclusão: História prévia de neoplasia; realização de quaisquer procedimentos cirúrgicos em um tempo igual ou inferior a um ano; gestantes; lactantes; confirmação de tumor mamário benigno sem suspeita de malignidade; diagnóstico de doença neurológica; diagnóstico positivo para vírus da imunodeficiência adquirida (HIV+); realização de tratamento oncológico neoadjuvante, ou seja, realização de quaisquer tratamentos para o câncer de mama (quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, hormonioterapia e/ou terapia -alvo) antes da remoção cirúrgica do tumor mamário (REDE SÃO LUIZ, 2020). Para o objetivo de associar o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo, outro critério de exclusão que será adotado neste trabalho é a ausência dos dados de biomarcadores de estresse oxidativo nos dois momentos da pesquisa (T0 e T1).

Tamanho da amostra: 136

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepon.org.br



CENTRO DE PESQUISAS
ONCOLÓGICAS - CEPON



Continuação do Parecer: 4.639.465

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Investigar o impacto das recomendações da World Cancer Research Fund (WCRF) e a American Institute for Cancer Research (AICR) sobre biomarcadores do estresse oxidativo, mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva em mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama submetidas ou não a um programa de intervenção nutricional.

Objetivos específicos

- Descrever os biomarcadores de estresse oxidativo da amostra;
- Descrever a taxa de mortalidade, a sobrevida e a recidiva das mulheres do estudo;
- Identificar o escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a);
- Investigar a associação entre o escore das recomendações da WCRF/AICR (2018a) e biomarcadores de estresse oxidativo;
- Verificar a influência do escore de adesão às recomendações da WCRF/AICR (2018a) sobre a mortalidade, tempo de sobrevida e recidiva.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

SEGUNDO PESQUISADOR:

Riscos:

Este estudo não trará nenhum risco para a integridade física ou moral. Garantimos que as informações fornecidas serão utilizadas apenas neste trabalho sem a identificação das participantes. A participação será voluntária, podendo desistir a qualquer momento do estudo, sem qualquer consequência relativa à não participação no estudo.

Risco de eventual quebra de sigilo, ainda que involuntária e não intencional.

Benefícios:

Execução do estudo e posterior publicação dos resultados beneficiará a sociedade no sentido de

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@oepon.org.br



CENTRO DE PESQUISAS
ONCOLÓGICAS - CEPON



Continuação do Parecer: 4.639.465

levantar novas evidências científicas e ampliar o conhecimento acerca do seguimento das recomendações da WCRF/AICR de prevenção ao câncer e a relação deste seguimento com níveis de biomarcadores de estresse oxidativo, mortalidade, recidiva e tempo de sobrevida após o câncer.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Nutrição/CCS/UFSC.

Estudo local. Dividido em dois desenhos: ensaio clínico não randomizado e observacional, analítico, do tipo transversal.

Número de participantes 136, divididas em dois grupos: Grupo Intervenção com 27 participantes (que receberam intervenção nutricional em estudos anteriores, neste projeto responderão a questionários e terão dados retirados de prontuários).

Grupo Comparação com 109 participantes (Sem intervenção, apenas ligações telefônicas e/ou coleta de dados em prontuário clínico).

Início do estudo: 17/02/2021.

Previsão de término do estudo: 31/08/2021.

Não haverá armazenamento de amostras em banco de material biológico.

SEGUNDO PESQUISADOR:

Ressalta-se que a fase 1 do estudo, a qual envolveu a intervenção nutricional educativa, já foi realizada em estudos anteriores (projetos-chapéu). A coleta de dados do atual estudo consistirá na obtenção de dados adicionais (informações sobre mortalidade, recidiva e tempo de sobrevida das mulheres da amostra) através de ligações telefônicas para as participantes e/ou familiares das mesmas, pesquisa em prontuários clínicos do

CEPON e Carmela Dutra e/ou ainda visitas domiciliares, caso seja necessário. Existe a possibilidade de haver necessidade de contato, também, com outras instituições de saúde para a obtenção de dados adicionais, sendo neste caso necessária apreciação por outros Comitês de Ética pertinentes, os quais serão acionados futuramente, havendo necessidade. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será enviado em formato digital para as participantes (Google Forms) e/ou familiares das mesmas (caso a participante tenha ido à óbito) antes da obtenção das informações adicionais para a pesquisa. Somente participarão deste estudo as mulheres que tiverem o TCLE preenchido e que estejam de acordo em participar da pesquisa. Quanto ao cronograma, a elaboração do artigo científico 1 já iniciou em dezembro/2020, uma vez que não demanda dados adicionais (todos os dados para este manuscrito já foram coletados na fase 1 do estudo).

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepon.org.br



CENTRO DE PESQUISAS
ONCOLÓGICAS - CEPON



Continuação do Parecer: 4.539.465

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados.

O TCLE deve ter as páginas numeradas.

Recomendações:

Adequar o TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Vide recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Qualquer alteração ao projeto original deverá ser imediatamente encaminhada ao CEP, para análise e aprovação. Relatórios semestrais deverão ser encaminhados ao CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1702178.pdf	13/03/2021 08:39:44		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_plataformabr_novo.pdf	13/03/2021 08:35:44	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Outros	cepon_formulario_supervisor_local_direcao.pdf	18/01/2021 11:14:04	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Outros	cepon_banco_de_dados.pdf	18/01/2021 11:13:22	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Outros	cepon_autorizacao_pesquisa.pdf	18/01/2021 11:12:27	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_plataformabr.pdf	18/01/2021 11:02:35	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_jaqueline_plataformabr.docx	18/01/2021 11:01:49	Patricia Faria Di Pietro	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_jaqueline_plataformabr.pdf	18/01/2021 11:01:27	Patricia Faria Di Pietro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
 UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
 Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepon.org.br



CENTRO DE PESQUISAS
ONCOLÓGICAS - CEPON



Continuação do Parecer: 4.639.465

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

FLORIANOPOLIS, 09 de Abril de 2021

Assinado por:
Maria Luiza Vieira e Vieira
(Coordenador(a))

Endereço: Rodovia Admar Gonzaga, 655 - SC 404
Bairro: Itacorubi CEP: 88.034-000
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3331-1502 Fax: (48)3331-1502 E-mail: cep@cepon.org.br

ANEXO L – AUTORIZAÇÃO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA NO CENTRO DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS (FASE 2)



SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO PESQUISA
NO CENTRO DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS - CEPON

Florianópolis, 13 de maio de 2020.

À
Dra. Maria Tereza Evangelista Schöeller
Diretora Geral do Centro de Pesquisas Oncológicas – CEPON

Solicitamos a V. Sa., autorização para realização da pesquisa intitulada "Influência da adesão às recomendações da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, recidiva e sobrevida em mulheres com câncer de mama", realizada pela pesquisadora Jaqueline Schroeder, sob orientação da Prof(a). Dr(a) Patricia Faria Di Pietro.

Trata-se de um projeto de pesquisa de mestrado, do curso de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.

O objetivo do estudo é investigar o impacto das recomendações da *World Cancer Research Fund* (WCRF) e a *American Institute for Cancer Research* (AICR) sobre biomarcadores do estresse oxidativo, recidiva e sobrevida em mulheres previamente diagnosticadas com câncer de mama submetidas ou não a um programa de intervenção nutricional. A presente pesquisa justifica-se pela necessidade de investigação da associação entre a adesão às recomendações da WCRF/AICR e níveis de biomarcadores de estresse oxidativo, recidiva e sobrevida de pacientes com câncer de mama, uma vez que os achados sobre esta temática ainda são contraditórios e as investigações ainda são limitadas, especialmente quando consideradas as orientações atualizadas do terceiro relatório de 2018 da WCRF/AICR.

Contando com a autorização desta Instituição, coloco-me à disposição para qualquer esclarecimento.

Atenciosamente,



Documento assinado digitalmente
Jaqueline Schroeder
Data: 21/05/2020 10:36:25-0300
CPF: 074.745.849-61

Assinatura do Pesquisador Principal
Documento assinado digitalmente
Patricia Faria di Pietro
Data: 14/05/2020 19:42:16-0300
CPF: 507.382.559-91

Assinatura do Orientador da Pesquisa

Autorizo a realização da pesquisa

Não autorizo a realização da pesquisa

Assinatura Diretora Geral do CEPON

Dra. Maria Tereza E. Schöeller
Diretora Geral
CEPON

ANEXO M – AUTORIZAÇÃO PARA A PESQUISA EM PRONTUÁRIO CLÍNICO NO CENTRO DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS (FASE 2)



SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA EM PRONTUÁRIO CLÍNICO

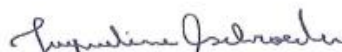
Florianópolis, 13 de maio de 2020.

Eu, Jaqueline Schroeder, pesquisadora responsável pelo projeto “Influência da adesão às recomendações da *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) sobre biomarcadores de estresse oxidativo, recidiva e sobrevida em mulheres com câncer de mama”, do curso Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, venho pelo presente solicitar autorização para acesso aos prontuários dos pacientes desta Instituição para a referida pesquisa.

Ressaltamos que os dados coletados serão mantidos em absoluto sigilo de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS/MS) 466/12.


Salientamos ainda que tais dados serão utilizados tão somente para realização deste estudo.

Contando com a autorização desta Instituição, coloco-me (colocamo-nos) à disposição para qualquer esclarecimento.


Assinatura do Pesquisador Principal



Documento assinado digitalmente
Jaqueline Schroeder
Data: 21/05/2020 10:40:14-0300
CPF: 074.745.043-51

 Documento assinado digitalmente
Patrícia Faria di Pietro
Data: 14/05/2020 15:48:40-0300
CPF: 567.392.559-01

Assinatura do Orientador da Pesquisa

Concordamos com a solicitação

Não concordamos com a solicitação



Direção Geral

Dr.ª Maria Tereza Z. Sobrinho
Diretora Geral
CEPON

ANEXO N – SUPERVISÃO E ACOMPANHAMENTO DE PESQUISA NO CENTRO DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS (FASE 2)



CENTRO DE PESQUISAS ONCOLÓGICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM
SERES HUMANOS – CEP/CEPON

SUPERVISÃO E ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA NO CEPON

Título do Projeto: "INFLUÊNCIA DA ADESÃO ÀS RECOMENDAÇÕES DA *WORLD CANCER RESEARCH FUND / AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH* (WCRF/AICR) SOBRE BIOMARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO, RECIDIVA E SOBREVIVÊNCIA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA. "

Tipo de Projeto:

- TCC Doutorado
 Especialização Outros
 Mestrado

Instituição proponente: UFSC

Pesquisador responsável: Jaqueline Schroeder

Orientador: Prof. Dra. Patrícia Faria Di Pietro

Serviço (s) no CEPON onde serão coletados os dados:

Parecer da área quanto à supervisão e acompanhamento do projeto de pesquisa no CEPON:

Aceito

Não aceito.

Nome do supervisor local:


Direção Geral
Dr. Maria Fátima D. Schaefer
Diretora Geral
CEPON