



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

Luiza Kuhnen Reitz

IMPACTO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E QUALIDADE DA DIETA
SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO E O DESENVOLVIMENTO DE AVERSÕES
ALIMENTARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Florianópolis

2022

Luiza Kuhnen Reitz

IMPACTO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E QUALIDADE DA DIETA
SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO E O DESENVOLVIMENTO DE AVERSÕES
ALIMENTARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina, para obtenção do título de Doutora em Nutrição. Orientadora: Profª Patrícia Faria Di Pietro, Drª.

Florianópolis

2022

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

Reitz, Luiza Kuhnen
IMPACTO DA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE E QUALIDADE DA DIETA
SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO E O DESENVOLVIMENTO DE AVERSÕES
ALIMENTARES EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA / Luiza Kuhnen
Reitz ; orientador, Patricia Faria Di Pietro, 2022.
119 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Câncer de mama. 3. Qualidade da dieta. 4.
Capacidade antioxidante da dieta. 5. Estresse oxidativo .
I. Faria Di Pietro, Patricia. II. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III.
Título.

Luiza Kuhnen Reitz

**Título: Impacto da capacidade antioxidante e qualidade da dieta
sobre o estresse oxidativo e o desenvolvimento de aversões alimentares em mulheres com
câncer de mama**

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 18 de outubro de 2022, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.(a) Yara Cristina de Paiva Maia, Dr.(a)
Universidade Federal de Uberlândia

Prof.(a) Sara Maria Moreira Lima Verde, Dr.(a)
Universidade Estadual do Ceará

Prof.(a) Débora Kurrle Rieger Venske, 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 Doutora em Nutrição pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN) da Universidade Federal de Santa Catarina.

Prof.(a) Ana Carolina Fernandes, Dr.(a)
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof.(a) Patricia Faria Di Pietro, Dr.(a)
Orientador(a)

Florianópolis, 2022.

RESUMO

O câncer de mama é o tipo de neoplasia mais comum entre mulheres no mundo, e o estresse oxidativo (EO) provocado pelo tratamento adjuvante (TA), especialmente pela quimioterapia, está associado a injúria celular levando à efeitos adversos ao trato gastrointestinal, que podem estar vinculados ao surgimento de aversões alimentares (AA). Adicionalmente, o EO excessivo pode promover toxicidade e piores desfechos no tratamento nestas mulheres. Sendo assim, parece que uma dieta saudável, caracterizada pelo equilíbrio entre os grupos alimentares, e um elevado consumo de antioxidantes possa atenuar o EO, reduzindo a toxicidade do tratamento, e por fim o risco de desenvolver aversões alimentares. O objetivo deste estudo foi investigar as associações entre a qualidade e capacidade antioxidante da dieta (CaD), biomarcadores de estresse oxidativo e o surgimento de aversões alimentares em mulheres submetidas ao TA para o câncer de mama. Este estudo prospectivo teve uma amostra de 73 mulheres incluídas na investigação referente ao artigo 3, e após a aplicação dos critérios de exclusão, 70 mulheres no primeiro e segundo artigos já publicados. A qualidade da dieta, avaliada de acordo com o Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R), e a CaD (mmol/g/dia) foram calculadas utilizando dados de consumo alimentar provenientes da aplicação de questionário de frequência alimentar; o sangue foi coletado para mensurar os biomarcadores de EO (mmol/dl) - FRAP: Capacidade de Redução férrica do soro; GSH: Glutathiona Reduzida; TBARS: Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico; HL: Hidroperóxidos Lipídicos; e PC: Proteínas Carboniladas. Os parâmetros dietéticos e bioquímicos foram coletados antes (p0) e após o TA (p1); os dados de qualidade da dieta e CaD em p0 se referiram ao ano anterior ao TA, e em p1 ao período do TA, considerando que o QFA é um método retrospectivo que considera o ano anterior à coleta. O surgimento de aversões alimentares foi avaliado após a quimioterapia adjuvante por meio de um questionário específico. Foi considerado estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$. O FRAP se associou à qualidade da dieta em p0 ($p = 0,019$). Os escores do IQD-R não foram diferentes entre p0 e p1, no entanto os escores para vegetais totais ($p = 0,042$), frutas totais ($p = 0,042$), leite e derivados ($p = 0,005$), e carnes, ovos e leguminosas ($p = 0,001$) foram menores durante o TA. Em contraste, o menor consumo de sódio ($p = 0,001$) e gorduras saturadas ($p = 0,001$) no p1 contrabalancearam o escore total do IQD-R. As concentrações de PC se associaram inversamente com a CaD no p1 ($p = 0,004$); as mulheres apresentaram risco aumentado do incremento nos biomarcadores HL e TBARS, decréscimo no FRAP e GSH após o TA, em resposta à redução da CaD ($p < 0,05$). As concentrações de PC, TBARS e FRAP se mantiveram estáveis entre os períodos para as mulheres no 3º tercil de CaD em p1, diferenciando-as daquelas no 1º tercil, as quais apresentaram mudanças negativas nesses biomarcadores ($p < 0,04$). As mulheres que exibiram maiores escores do IQD-R no p0 tiveram 1,08 vezes mais chances de não desenvolverem AA durante a quimioterapia adjuvante ($p = 0,041$). A

carne vermelha foi o principal alimento ao qual as mulheres reportaram aversão (37,9%, n=9). Em conclusão, parece que escores aumentados do IQD-R podem aumentar a defesa antioxidante sérica antes do TA, o que pode estar ligado à redução no risco de desenvolver AA em resposta à quimioterapia em mulheres com câncer de mama. Os presentes resultados indicam que uma maior qualidade da dieta antes do início do TA, e uma dieta rica em antioxidantes durante o TA pode atenuar o EO, levando a melhores desfechos como a redução da toxicidade e o surgimento de AA em mulheres com câncer de mama.

Palavras-chave: câncer de mama; tratamento adjuvante; estresse oxidativo; qualidade da dieta; capacidade antioxidante da dieta; aversões alimentares.

ABSTRACT

Breast cancer (Bca) is the most common type of neoplasm among women worldwide, and oxidative stress (OS) caused by adjuvant treatment (AT), specially chemotherapy, is associated with injury to cells, leading to gastrointestinal side effects, which may be associated with food aversion (FA) emergence. In addition, the excessive OS may be associated with toxicity and worse outcomes of treatment for these women. Then, it seems that a healthy diet, characterized by the balance between food groups, and high antioxidant intake may attenuate OS, reducing treatment toxicity, and the risk of FA emergence. The aim of this study is to investigate the associations between Dietary antioxidant Capacity (DaC), Diet Quality, oxidative stress biomarkers, and the emergence of FA in women undergoing AT for Bca. This prospective study had a sample of 73 women included in the manuscript's investigation, and after exclusion criteria 70 women in the 1st and 2nd articles already published. Diet quality according to the Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) and DaC (mmol/g/day) was calculated using nutritional data obtained from a Food Frequency Questionnaire (FFQ); blood was collected to measure oxidative stress biomarkers (mmol/dl) - FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power; GSH: Reduced Glutathione; TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances; LH: Lipid Hydroperoxides; and CP: Carbonylated Proteins. Dietary and biochemical parameters were evaluated at baseline (p0) and after adjuvant treatment (p1); diet quality and DaC data at p0 referred to the year prior the AT, and at p1 to the period of AT, since the FFQ is a retrospective method, which considers the year prior the data collection. The food aversion emergence was accessed after adjuvant chemotherapy through a specific questionnaire. Statistical significance level was set at 5%. FRAP was associated with diet quality at p0 ($p=0.019$). BHEI-R scores were not different between p0 and p1, however, the scores of total vegetables ($p=0.042$), total fruits ($p=0.042$), milk ($p=0.005$), and dairy products, and meat, eggs, and legumes ($p=0.001$) were lower during treatment. In contrast, the lower intake of sodium ($p=0.001$) and saturated fat ($p=0.001$) at p1 counterbalanced the BHEI-R score. CP levels were inversely associated with DaC at p1 ($p=0.004$); women showed an increased risk of having increment on LH and TBARS, decrement on FRAP and GSH after AT, in response to lowered DaC ($p<0.05$). CP, TBARS and FRAP levels remained stable between the periods for women at the 3rd DaC tertile at p1, differentiating them from those at the 1st tertile, who showed negative changes in these biomarkers ($p<0.04$). Concerning the emergence of food aversion, women exhibiting Higher BHEI-R scores at p0 were 1.08 times more likely to not develop FA during the treatment ($p=0.041$). Red meat was the main aversion-causing food reported by the women (37.9%, $n=9$). In conclusion, it seems that higher BHEI-R score can enhance seric antioxidant defense before AT, which may be linked to

reduction in the risk of developing FA in response to adjuvant chemotherapy in women with Bca. Those results indicate that a higher diet quality prior to AT, and antioxidant-rich diet during AT may attenuate OS, leading to better outcomes such as reduced toxicity and FA emergency in women with breast cancer.

Keywords: breast cancer; adjuvant treatment; oxidative stress; diet quality; dietary antioxidant capacity; food aversion.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação gráfica do carcinoma ductal <i>in situ</i>	22
Figura 2: Representação gráfica do carcinoma lobular <i>in situ</i>	23
Figura 3: Fases da coleta de dados do estudo.....	61

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Quadro 1: Classificação molecular do câncer de mama.....	29
Quadro 2: Matriz de síntese de estudos que investigaram alterações no paladar e a aquisição de aversões alimentares em pacientes com câncer, durante o tratamento quimioterápico.....	39
Quadro 3: Matriz de síntese de estudos que investigaram a influência da capacidade antioxidante e índices de qualidade da dieta sobre o risco de câncer de mama, risco de recorrência da doença, sobrevida e mortalidade.....	45
Quadro 4: Matriz de síntese de estudos que investigaram a influência da capacidade antioxidante e qualidade da dieta sobre biomarcadores de estresse oxidativo.....	53
Quadro 5: Variáveis do estudo, dimensões e classificações teóricas.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹ O ₂	Oxigênio <i>singlet</i>
8-iso-PGF ₂ α	8-iso-Postraglandina F ₂ α
8-OH-dG	8-hidroxi-2'-desoxiguanosina
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ABTS	<i>2,2'-azino-bis-3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonic acid assay</i>
AHEI-2010	<i>Alternative Healthy Eating Index-2010</i>
AJCC	<i>American Joint Comitee on Cancer</i>
AMED	<i>Alternative Mediterranean Diet</i>
ANOVA	Análise de variância
BHEI-R	<i>Brazilian Healthy Eating Index Revised</i>
BHT	Butil hidroxitolueno
BMI	<i>Body mass index</i>
<i>BRCA1</i>	<i>Breast cancer 1</i>
<i>BRCA2</i>	<i>Breast cancer 2</i>
CaD	Capacidade antioxidante da dieta
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CC	Circunferência da cintura
CEPON	Centro de Pesquisas Oncológicas
CI	<i>Confidence Interval</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CUPRAC	<i>Cupric reducing antioxidant capacity</i>
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension diet</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazina
DPPH	<i>2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl</i>
DS	Doutorado Sanduíche
DTNB	Ácido 3-ditionitrobenzóico
EDTA	Ácido etilenoaminoacético
EO	Estresse oxidativo
ER	Receptor de estrogênio
ERCs	Espécies reativas de cloreto
EREs	Espécies reativas de enxofre

ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
FAPESC	Fundação de Amparo a Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina
FFQ	<i>Food Frequency Questionnaire</i>
FOX	Alaranjado de xilenol
FRAP	<i>Ferric reducing antioxidant potential</i>
GENEO	Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo
GSH	Glutationa reduzida
Gord_AA	Calorias provenientes da gordura sólida, álcool, e açúcar de adição
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorídrico
HEI	<i>Healthy Eating Index</i>
HEI-2005	<i>Healthy Eating Index-2005</i>
Her2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HL	Hidroperóxidos lipídicos
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
ID	<i>Index of damage</i>
IID	Índice Inflamatório da Dieta
IGF-1	<i>Insuline-like grow factor</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IQD-R	Índice de Qualidade da Dieta Revisado para a população brasileira
KCl	Cloreto de potássio
KH ₂ PO ₄	Fosfato monopotássico
LACA	Laboratório de comportamento alimentar
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LH	<i>Lipid hydroperoxides</i>
MDA	Malondialdeído
MgCl ₂	Cloreto de Magnésio
NA	Não se aplica
NAF	Nível de atividade física
NF-kB	Fator nuclear kappa-B
NP-40	<i>Nonyl phenoxyethoxyethanol</i>

NO•	Óxido nítrico (radical)
O ₂ • ⁻	Ânion superóxido
OH•	Radical hidroxila
OMS	Organização Mundial da Saúde
OONO ⁻	Peroxinitrito
OR	<i>Odds ratio</i>
ORAC	<i>Oxygen radical absorbance capacity</i>
P0	Período basal
P1	Período pós tratamento adjuvante para o câncer de mama
PAL	<i>Physical Activity Level</i>
PC	Proteínas carboniladas
PCR _a	Proteína C reativa
PCR _b	Reação em Cadeia da Polimerase
PPGN	Programa de Pós Graduação em Nutrição
PR	Receptor de progesterona
QFA	Questionário de frequência alimentar
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SC	Santa Catarina
SD	<i>Standard deviation</i>
SOD2	Superóxido dismutase 2
SoFAAS	<i>Calories from solid fats, alcohol, and added sugars</i>
TACO	Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCA	Ácido tricloroacético
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEAC	<i>Trolox equivalent antioxidant capacity</i>
TMP	1,1,3,3-tetrametoxipropano
TNB	Ânion tiolato
TNFR2	Fator de necrose tumoral alfa tipo 2
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TPP	Trifenilfosfina
TPTZ	2,4,6-Tri(2-pyridil)-s-triazina
TRAP	<i>Total radical-trapping antioxidant parameter</i>
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

VCE	Equivalentes de vitamina C
VET	Valor energético total
WC	<i>Waist circumference</i>
WCRF/AICR	World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research
WHEL	<i>Women Healthy Eating and Living Study</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	18
1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA.....	18
1.2 RELEVÂNCIA, ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO.....	20
1.3 OBJETIVOS.....	22
1.3.1 Objetivo geral.....	22
1.3.2 Objetivos específicos.....	22
1.4 ESTRUTURA GERAL DO DOCUMENTO.....	23
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	24
2.1 CÂNCER DE MAMA.....	24
2.1.1 Epidemiologia do câncer de mama.....	26
2.1.2 Fatores de risco para o câncer de mama.....	27
2.1.3 Rastreamento e diagnóstico do câncer de mama.....	29
2.1.4 Tratamento do câncer de mama.....	31
2.2 ESTRESSE OXIDATIVO E CÂNCER DE MAMA.....	33
2.2.1 Definição e conceitos em estresse oxidativo.....	33
2.2.2 Estresse oxidativo no câncer de mama.....	35
2.2.3 Tratamento adjuvante para o câncer de mama, estresse oxidativo e surgimento de aversões alimentares.....	37
2.3 CONSUMO ALIMENTAR, AVERSÕES ALIMENTARES, ESTRESSE OXIDATIVO E CÂNCER DE MAMA.....	38
2.3.1 Índices de Qualidade da Dieta e câncer de mama.....	46
2.3.2 Índices de qualidade da dieta e estresse oxidativo.....	53
2.3.3 Capacidade antioxidante da dieta e câncer de mama.....	58
2.3.4 Capacidade antioxidante da dieta e estresse oxidativo.....	59
3 MÉTODO.....	61
3.1 INSERÇÃO DO ESTUDO.....	61
3.2 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO.....	62
3.3 POPULAÇÃO, LOCAL DO ESTUDO E AMOSTRAGEM.....	62
3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO ESTUDO.....	62
3.5 ETAPAS DO ESTUDO.....	63
3.6 MODELO DE ANÁLISE.....	64
3.7 INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS.....	66
3.7.1 Dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos.....	66

3.7.2 Avaliação do desenvolvimento de aversões alimentares.....	67
3.7.3 Avaliação do consumo alimentar.....	67
3.7.4 Avaliação da Qualidade da Dieta.....	68
3.7.5 Avaliação da Capacidade antioxidante da dieta (CaD).....	69
3.7.6 Coleta do material biológico.....	71
3.7.7 Análise bioquímica dos biomarcadores de estresse oxidativo.....	72
3.7.7.1 Glutathiona reduzida.....	72
3.7.7.2 Capacidade antioxidante sérica.....	72
3.7.7.3 Hidroperóxidos lipídicos.....	72
3.7.7.4 Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.....	73
3.7.7.5 Proteínas carboniladas.....	74
3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	75
3.9 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	76
4 RESULTADOS.....	77
4.1 ARTIGO 1: <i>Diet Quality Is Associated With Serum Antioxidant Capacity In Women With Breast Cancer: A Cross Sectional Study</i>	77
4.1.1. Certificado da apresentação oral do resumo do artigo 1 " <i>Diet Quality Is Associated with Serum Antioxidant Capacity in Women with Breast Cancer: A Cross Sectional Study</i> ", no evento internacional online " <i>Webinar on breast cancer</i> ".....	78
4.1.2. Certificado da apresentação do resumo do artigo 1 " <i>A qualidade da dieta está associada a capacidade antioxidante sérica em mulheres com câncer de mama</i> ", no 16º Congresso Nacional da SBAN.....	79
4.2 ARTIGO 2: <i>Dietary Antioxidant Capacity Promotes a Protective Effect against Exacerbated Oxidative Stress in Women Undergoing Adjuvant Treatment for Breast Cancer in a Prospective Study</i>.....	80
4.2.1. Certificado da apresentação do resumo " <i>Capacidade antioxidante da dieta de mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento adjuvante</i> " no 2º Congresso Nacional Online de Nutrição Oncológica (CONNUTON).....	81
4.2.2. Certificado da apresentação do resumo do artigo 2 " <i>A Capacidade antioxidante da dieta promove efeito protetor contra o estresse oxidativo em mulheres submetidas ao tratamento adjuvante para o câncer de mama</i> ", apresentado no 16º Congresso Nacional da SBAN.....	82
4.3 ARTIGO 3: <i>Diet quality influences the occurrence of food aversions in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy</i>.....	83
5 PRODUTOS TÉCNICOS.....	84

5.1. Ministração do Curso de Extensão Bases Teóricas da Metodologia Aplicada no Cálculo da Capacidade Antioxidante Total da Dieta (CaD).....	84
5.2. Outubro rosa 2021: Participação como convidada da live "Alimentação para prevenção e tratamento do câncer de mama" com a Mastologia e Dra. Rebeca Neves Heinzen (via instagram).....	85
5.3. Outubro rosa 2021: Projeto voluntário de realização de orientações nutricionais gratuitas de forma remota para prevenção e tratamento do câncer de mama.....	87
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88
REFERÊNCIAS.....	90
APÊNDICES.....	107
ANEXOS.....	108

1. INTRODUÇÃO

1.1. APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA E JUSTIFICATIVA

O câncer de mama, caracterizado pela multiplicação desordenada de células modificadas do tecido mamário, capazes de invadir tecidos adjacentes e produzirem metástases (BRASIL, 2019a; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022), é o tipo de câncer mais comum e a principal causa de morte por câncer entre mulheres no mundo (SUNG et al., 2021). A incidência do câncer de mama vem aumentando globalmente; em 2020 foram registrados 2,3 milhões de novos casos no mundo e estima-se que em 2030 a incidência será de 3,2 milhões de casos por ano (BRAY et al., 2018; SUNG et al., 2021). Para o Brasil, estima-se 66.280 novos casos por ano no triênio de 2020-2022, com um risco estimado de 56.33 casos a cada 100.000 mulheres (BRASIL, 2020a).

Sugere-se que as espécies reativas de oxigênio (EROs) estejam envolvidas nos estágios de iniciação, promoção e progressão do câncer de mama (HETCH et al., 2016). Diversos fatores de risco modificáveis e não modificáveis para o câncer de mama estão associados à produção de EROs, suportando o envolvimento do estresse oxidativo no surgimento da doença (GURER-ORHAN et al., 2018). O estresse oxidativo aumentado, promovido pelo desbalanço entre a geração de EROs e o combate pelas defesas antioxidantes, promove dano ao DNA, tendo conseqüentemente um papel importante no desenvolvimento de tumores malignos (HALLIWELL, 2007; MONGARET et al., 2011; YU et al., 2012).

No contexto do câncer de mama, o ataque das EROs ao DNA induz à injúria do mesmo, podendo promover a inibição ou indução da transcrição, vias de transdução de sinal, erros de replicação celular e instabilidade genômica, sendo todos esses efeitos associados à carcinogênese (COOKE et al., 2003; VALKO et al., 2006). Além de estar associado ao risco de desenvolvimento do câncer de mama, o estresse oxidativo parece ser acentuado pela presença da doença, e estimular sua progressão, estando ainda mais elevado, paradoxalmente, em mulheres submetidas aos tratamentos radio e quimioterápicos (GOMES JUNIOR et al., 2015; ROQUE et al., 2015; PAZ et al., 2018).

Os agentes antineoplásicos utilizados na quimioterapia tem ação sobre as células cancerosas por meio do estresse oxidativo, que promove a inibição da divisão e crescimento celular por meio da interrupção da síntese de DNA, levando à apoptose em resposta a liberação exacerbada de EROs (SINGH et al., 2016), acometendo não só as células malignas, mas também as células saudáveis de rápida replicação como as do trato gastrointestinal, provocando sintomas como ulceração, dor, diarreia, náusea e aversões alimentares (DAHLGREN et al., 2021). Dentre os efeitos colaterais associados à exacerbação do estresse oxidativo provocado pela quimioterapia adjuvante, as

aversões alimentares podem promover baixa ingestão energética e proteica, consequentemente expondo os pacientes à perda de peso não intencional, maior risco de desnutrição, e piores desfechos de saúde (POLEDNÍKOVÁ et al., 2019; GEBREMEDHIN et al., 2021). Ainda que a relação entre a quimioterapia adjuvante e as aversões alimentares seja compreendida (KIM et al., 2020), alterações gustativas e olfativas responsáveis pelas aversões alimentares também ocorrem devido a deficiências nutricionais, especialmente de zinco (OKAYAMA; WATANABE, 2019; JIANG et al., 2021) e vitamina B₁₂ (GORAYA, 2020). Assim, hipotetiza-se que uma dieta com maior qualidade, caracterizada pelo elevado consumo de frutas, verduras, grãos integrais e sementes antes e durante o tratamento adjuvante possa contribuir para a manutenção das propriedades sensoriais, e ajude a proteger a paciente com câncer de mama contra o surgimento de aversões alimentares, devido à redução do estresse oxidativo.

Publicações anteriores mostram que uma dieta saudável, composta por diversos tipos de vegetais, frutas e plantas comestíveis pode ser benéfica na prevenção da progressão do câncer devido ao elevado conteúdo de compostos bioativos com atividade antioxidante, anti-inflamatória e antiproliferativa (PIERCE et al., 1997; YAO et al., 2004; GROSSO et al., 2013; POTENTAS et al., 2015). A elevada ingestão de alimentos ricos em compostos bioativos, especialmente frutas e vegetais, e de vitaminas antioxidantes, mostrou associação inversa com biomarcadores de estresse oxidativo (THOMSON et al., 2005; VIEIRA et al., 2011; YEON et al., 2011), reduzindo as atividades replicativas e proliferativas das células tumorais em mulheres com câncer de mama (PAZ et al., 2018). Publicações recentes sugerem associação inversa entre a qualidade da dieta verificada por diferentes índices e o risco aumentado de câncer de mama (DU et al., 2017; HARIDASS et al., 2018; MORADI et al., 2018; SEDAGHAT et al., 2018; WANG et al., 2019), elevação de biomarcadores inflamatórios em mulheres diagnosticadas (GEORGE et al., 2010; ORCHARD et al., 2018), e aumento da mortalidade pela doença (IZANO et al., 2013; JANG et al., 2018; SUN et al., 2018).

O Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) para a população brasileira tem sido utilizado na investigação da qualidade da dieta em mulheres com câncer de mama (CECCATTO et al., 2014; CUSTODIO et al., 2016). Apesar de ser uma ferramenta desenvolvida para a população brasileira e avaliar a dieta em sua globalidade, o IQD-R não contempla a avaliação da ingestão de compostos com ação antioxidante, que podem estar inversamente implicados na progressão do câncer. Neste contexto, a Capacidade antioxidante da dieta (CaD) pode complementar a avaliação da ingestão alimentar de mulheres com câncer de mama ao identificar a concentração de compostos com ação antioxidante e a sinergia dos mesmos na dieta (PELLEGRINI et al., 2018). A CaD tem sido inversamente associada à biomarcadores de estresse oxidativo (HERMSDORFF et al., 2011; BACCHETI et al., 2019), positivamente associada à capacidade antioxidante plasmática e a

qualidade da dieta avaliada por diferentes índices (PUCHAU et al., 2009; BAWAKED et al., 2017), e, recentemente, observou-se que está inversamente associada ao risco de câncer de mama (KARIMI et al., 2015; PANTAVOS et al., 2015).

Até o momento não foram identificadas publicações que avaliaram a influência da CaD e da qualidade da dieta mensurada pelo IQD-R sobre o estresse oxidativo e o desenvolvimento de aversões alimentares em mulheres com câncer de mama. Considerando o impacto epidemiológico do câncer de mama, a influência negativa do estresse oxidativo exacerbado e seu consequente impacto sobre o risco de desenvolvimento de aversões alimentares e risco nutricional, e a importância da composição da dieta neste contexto, a presente tese se justifica pela necessidade de investigar as associações entre os diferentes métodos para avaliação da qualidade da dieta, biomarcadores de estresse oxidativo, e o surgimento de aversões alimentares em mulheres com câncer de mama. Diante do exposto, o presente estudo tem como pergunta de partida: Qual é a influência da capacidade antioxidante e qualidade da dieta sobre biomarcadores de estresse oxidativo e o desenvolvimento de aversões alimentares em mulheres com câncer de mama?

1.2. RELEVÂNCIA, ORIGINALIDADE E CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais incidente, e a principal causa de morte por câncer entre mulheres no Brasil. No estado de Santa Catarina, a doença mantém-se em primeiro lugar no *ranking* de incidência dentre os demais tipos de câncer em mulheres, com exceção ao câncer de pele não melanoma (BRASIL, 2020). Publicações prévias sugerem que o estresse oxidativo esteja envolvido na iniciação, promoção e progressão da doença (COOKE et al., 2003; VALKO et al., 2006; GOMES JUNIOR et al., 2015; ROQUE et al., 2015; PAZ et al., 2018). Adicionalmente, a exacerbação do estresse oxidativo está ligada a sintomas como náusea, êmese, inapetência, saciedade precoce, xerostomia, e disgeusia, que são gatilhos para o surgimento de aversões alimentares (SINGH et al., 2018), podendo levar a baixa ingestão energética e proteica, expondo o paciente à perda de peso, maior risco nutricional (POLEDNÍKOVÁ et al., 2019; GEBREMEDHIN et al., 2021; DE CICCIO et al., 2019; DRARENI et al., 2020), redução da qualidade de vida e pior prognóstico (ORCHARD et al., 2018; XU; PETERSON, 2019).

Desta forma, considera-se esta investigação relevante dos pontos de vista epidemiológico e clínico, considerando que os resultados podem trazer potencial contribuição à prática clínica, ao identificar fatores dietéticos que influenciam ou não no estresse oxidativo e surgimento de aversões alimentares, permitindo a atualização de recomendações nutricionais direcionadas à esta população; com estes resultados, objetiva-se de forma indireta, uma maior frequência de sucesso no tratamento da doença e, conseqüentemente, redução do número de recidivas e mortes por câncer de mama.

Destaca-se que há lacuna do conhecimento no âmbito desta temática, devido à ausência de publicações acerca do efeito da CaD e qualidade da dieta mensurada pelo IQD-R sobre o estresse oxidativo e surgimento de aversões alimentares em mulheres com câncer de mama, submetidas ao tratamento adjuvante para a doença. É importante salientar que um grupo de pesquisadores brasileiros publicou recentemente os resultados da sua pesquisa em que observaram a redução das concentrações da glutathione redutase, da CaD, e aumento do Índice Inflamatório da Dieta em mulheres com câncer de mama, ao fim dos ciclos de quimioterapia adjuvante; no entanto, os pesquisadores não investigaram associações estatísticas diretas entre o consumo alimentar e os biomarcadores de estresse oxidativo (SANTOS et al., 2020). Desta forma, enfatiza-se a originalidade da investigação.

A partir dos resultados desta pesquisa pretende-se contribuir cientificamente com a publicação de resultados inéditos acerca do efeito da CaD e qualidade da dieta sobre os biomarcadores de estresse oxidativo e surgimento de aversões alimentares em mulheres com câncer de mama, submetidas ao tratamento adjuvante para esta doença, cooperando com o preenchimento das lacunas do conhecimento anteriormente destacadas, e colaborando para o estado da arte sobre esta temática.

1.3. OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo geral

Avaliar o impacto da capacidade antioxidante e qualidade da dieta sobre o estresse oxidativo e o desenvolvimento de aversões alimentares, em mulheres com câncer de mama.

1.3.2 Objetivos específicos

1.3.2.1 Etapa 1:

- Avaliar o impacto da qualidade da dieta antes do diagnóstico e durante o tratamento adjuvante, sobre biomarcadores de estresse oxidativo, antes e após o tratamento adjuvante, em mulheres com câncer de mama.

1.3.2.2 Etapa 2:

- Desenvolver um instrumento metodológico para o cálculo da capacidade antioxidante da dieta;
- Investigar as associações entre a capacidade antioxidante com os biomarcadores de estresse oxidativo, em mulheres com câncer de mama, antes e após o tratamento adjuvante;

1.3.2.3 Etapa 3:

- Investigar o efeito da capacidade antioxidante e qualidade da dieta, e biomarcadores de estresse oxidativo, sobre o desenvolvimento de aversões alimentares decorrentes da quimioterapia adjuvante em mulheres com câncer de mama.

1.4 ESTRUTURA GERAL DO DOCUMENTO

O presente projeto de tese está estruturado na forma de capítulos. No primeiro capítulo foram abordados o problema de pesquisa, a sua justificativa, os requisitos que o categorizam na condição de uma tese de doutorado: relevância, originalidade, e contribuições para o conhecimento, bem como seus objetivos subdivididos por etapas. O segundo capítulo aprofunda as grandes temáticas que envolvem o presente projeto, a partir da apresentação da revisão bibliográfica, e em seguida, o terceiro capítulo descreve os métodos que foram aplicados nesta investigação. O quarto capítulo se desdobra nos resultados apresentados na forma de artigos publicados, conforme estabelecido no regimento do Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Por fim são apresentadas as considerações finais, seguidas das referências bibliográficas, apêndices e anexos.

A presente tese foi redigida de acordo com as normas do Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina (PPGN/UFSC), e formatada de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

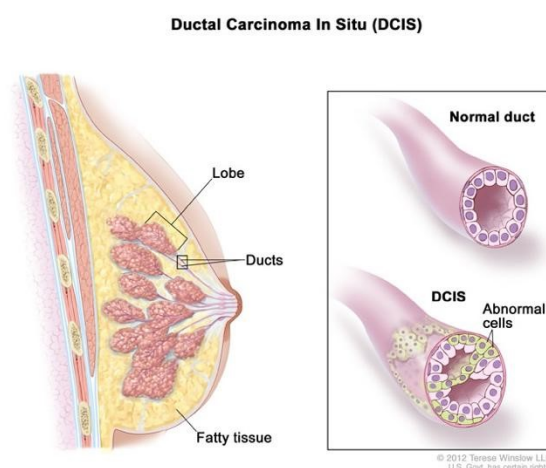
2.1. CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama se caracteriza pela multiplicação desordenada de células modificadas do tecido mamário, as quais possuem capacidade de invadir tecidos adjacentes e produzir metástases (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a; BRASIL, 2019a).

A doença pode se iniciar em diferentes partes da mama, no entanto na maioria dos casos tem início nas células epiteliais da camada mais interna que reveste os ductos mamários. Em algumas situações mais raras podem iniciar em outras regiões da mama como o tecido glandular mamário, tecido adiposo e fibroso (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022a; SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2022).

Dentre os tipos de câncer de mama mais comuns se destacam o câncer de mama ductal *in situ*, não invasivo e altamente tratável (Figura 1); se não detectado e tratado pode se tornar um câncer invasivo, denominado carcinoma ductal invasivo, o qual se caracteriza pela invasão de tecidos mamários adjacentes, que pode dar origem à metástases em outros tecidos, e corresponde à 70 a 80% dos cânceres de mama diagnosticados (NATIONAL BREAST CANCER FOUNDATION, 2020; AMERICAN BREAST CANCER FOUNDATION, 2022).

Figura 1: Representação gráfica do carcinoma ductal *in situ*.

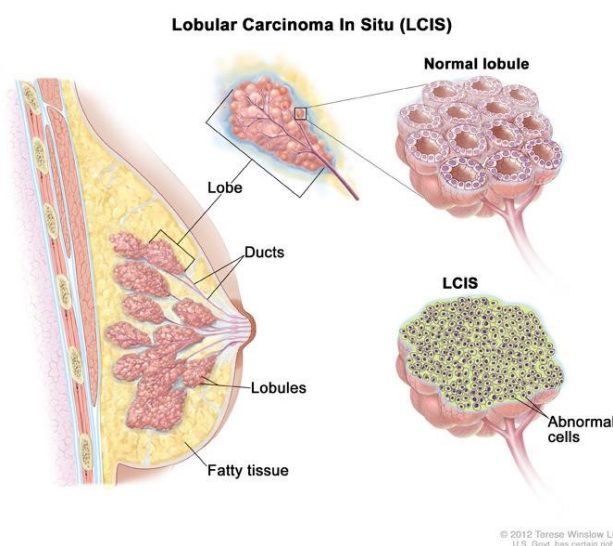


Fonte: American Breast Cancer Foundation, 2022.

O carcinoma lobular *in situ* (Figura 2) corresponde à alterações nas células lobulares da mama, e não é considerado um câncer, apesar da nomenclatura. Tipicamente este tipo de alteração

não se torna um carcinoma invasivo; no entanto, mulheres com este diagnóstico apresentam risco sete a 12 vezes maior de desenvolver um carcinoma invasivo em qualquer uma das mamas (NATIONAL BREAST CANCER FOUNDATION, 2022; AMERICAN BREAST CANCER FOUNDATION, 2022). O carcinoma lobular invasivo inicia nos lóbulos mamários e apresenta a capacidade de formar metástases, correspondendo a 10% dos cânceres invasivos da mama. Aproximadamente 20% das mulheres com diagnóstico de carcinoma lobular invasivo podem apresentar neoplasia em ambos os seios (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021b).

Figura 2: Representação gráfica do carcinoma lobular *in situ*.



Fonte: American Breast Cancer Foundation, 2022.

Dentre os tipos menos comuns de câncer de mama se destacam os sarcomas, tumores filoides, a doença de Paget, e os angiosarcomas, que se iniciam nas células musculares, adiposas ou do tecido conectivo, e podem corresponder a até 10% dos tipos de cânceres de mama, aproximadamente (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021b).

Clinicamente o câncer de mama se apresenta de forma bastante heterogênea, podendo ser classificado conforme a expressão gênica do receptor de estrogênio (ER), compreendendo dois grupos da doença: cânceres de mama que expressam os receptores (ER+), os quais estão mais relacionados à fatores hormonais, e cânceres de mama que não expressam os receptores estrogênicos (ER-) (ALTHUIS et al., 2004). De acordo com os tipos celulares de origem (compartimento luminal ou basal/mioepitelial), o câncer de mama pode ser classificado como triplo-negativo, o qual corresponde a cerca de 10% dos casos, e se caracteriza pela ausência dos três receptores hormonais: ER, receptor de progesterona, e o receptor tipo 2 do fator de

crescimento epidérmico humano (Her2). Os cânceres não classificados como triplo-negativos, são classificados ainda como Luminal A, o qual tem o crescimento mais lento, apresenta menor agressividade e melhor prognóstico, devido à melhor resposta à hormonioterapia; Luminal B, o qual apresenta grau mais avançado e tende a ter um pior prognóstico do que o tipo Luminal A; e o Her2+, que tende a crescer e se espalhar mais agressivamente do que os demais subtipos, apresentando pior prognóstico em curto prazo (JONES et al., 2012; ANDERSON et al., 2014; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a).

2.1.1. Epidemiologia do câncer de mama

O câncer de mama é o tipo de câncer mais prevalente e é a principal causa de morte por câncer entre mulheres no mundo. Na população mundial feminina, foi o segundo tipo de câncer mais incidente em 2020 (11,7%), correspondendo a 6,9% das mortes por câncer, dentre todos os tipos de cânceres. Dentre as mulheres, o câncer de mama compreendeu 47.8 de novos casos em 100.000, e a uma taxa de mortalidade de 13.6 em 10.000, liderando o *ranking* em relação aos demais tipos de câncer acerca da incidência e mortalidade. Em 2020 foram diagnosticados 2,3 milhões de novos casos entre mulheres no mundo. As taxas de incidência estão aumentando rápido em países em desenvolvimento na América do Sul, África e Ásia, assim como em países asiáticos com alta renda na população, com Japão e República da Coreia, podendo estar ligadas à mudanças dramáticas em fatores sócio culturais, no estilo de vida, e aumento da proporção de mulheres no trabalho industrial (SUNG et al., 2021).

Para cada ano do triênio de 2020-2022 estimou-se 66,280 novos casos de câncer de mama entre mulheres no Brasil, destacando-se como o tipo de câncer mais incidente dentre o gênero, com exceção ao câncer de pele não melanoma. Estimou-se o risco de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres no país. As estimativas de incidência entre as regiões do país mostram que a região Sul ocupa o primeiro lugar, com risco estimado de 73,1 casos a cada 100 mil mulheres. Para Santa Catarina estimou-se 3.370 novos casos de câncer de mama no sexo feminino, classificado como possivelmente o mais incidente à exceção do câncer de pele não melanoma, com risco estimado de 75,24 novos casos a cada 100 mil mulheres, posicionando o estado em 5º lugar no *ranking* de incidência no país, e último lugar em relação aos três estados da região Sul (BRASIL, 2020). No ano de 2017 o câncer de mama liderou as causas de morte por câncer entre mulheres no Brasil, correspondendo a 16.724 óbitos (16,1% do total de mortes causadas por cânceres) (BRASIL, 2019b).

As taxas de incidência do câncer de mama têm aumentado para a maioria dos países em transição nas últimas décadas, com aumentos mais rápidos ocorrendo em locais em que a incidência

tem sido relativamente baixa historicamente, como países da América do Sul, África e Ásia (BRAY et al., 2004). É provável que essas tendências sejam ocasionadas pela combinação de fatores demográficos aliados ao desenvolvimento social e econômico, incluindo o adiamento da gravidez, a opção de ter menos filhos, maiores índices de obesidade e inatividade física, e aumento da conscientização sobre, e frequência de detecção do câncer de mama (BRAY et al., 2018).

2.1.2. Fatores de risco para o câncer de mama

Estima-se que cerca de 50% dos cânceres são evitáveis, e possuem estreita relação entre comportamentos de estilo de vida e fatores ambientais (TORRE et al., 2015). Em se tratando do câncer de mama, acredita-se que aproximadamente um terço destes, relacionados ao período pós-menopausa, sejam causados por fatores comportamentais modificáveis (TAMIMI et al., 2016). Além do sexo feminino, o envelhecimento é um dos fatores de risco mais importantes para o câncer de mama, considerando que o aumento da incidência desta doença está altamente relacionado ao aumento da idade, até os 80 anos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a; SIEGEL et al. 2017).

São considerados fatores de risco situações em que há incremento na exposição do tecido mamário a estrogênios, em especial os tumores de mama com receptor hormonal positivo: menarca precoce, menopausa tardia, idade mais avançada na primeira gestação, nuliparidade, obesidade e uso de contraceptivos orais e terapia de reposição hormonal (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a; SUN et al., 2018). Grande parte das publicações sugerem que a amamentação por um ano ou mais reduz ligeiramente o risco de câncer de mama, e a duração aumentada reduz ainda mais o risco, estando este efeito ligado a redução do número de ciclos menstruais e, conseqüentemente, da exposição hormonal do organismo. Os hormônios estão associados ao aumento do risco de câncer de mama devido ao estímulo ao aumento da proliferação de células, que incrementa a probabilidade de dano ao DNA, promovendo o crescimento das mutações celulares (KEY et al., 2002; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a).

A história familiar, especialmente relacionada aos parentes de primeiro grau (mãe, filha e irmã), aumenta o risco de câncer de mama. Estima-se que a história familiar positiva corresponda a aproximadamente 10% dos casos (SIEGL et al., 2017). Nas situações de história familiar de câncer de mama, o risco aumenta quando o parente foi diagnosticado quando jovem, ou se a doença atingiu ambas as mamas. A maioria das mulheres com um ou mais parentes afetados nunca desenvolverá o câncer de mama, e a maioria das mulheres que desenvolve não tem história familiar da doença (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a).

Muitos genes têm sido associados ao câncer de mama. Mutação e ampliações anormais de oncogenes e antioncogenes desempenham um importante papel no processo de iniciação e

progressão do tumor (SUN et al., 2018). As alterações genéticas mais conhecidas e estudadas ocorrem nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, os quais codificam proteínas supressoras de tumores; estas mutações aumentam por consequência a susceptibilidade ao câncer de mama, correspondendo de 5 a 10% dos cânceres de mama, e 20 a 25% dos cânceres relacionados à história familiar. O risco de câncer de mama pode aumentar significativamente quando o indivíduo herda as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* concomitantemente. As mutações nos genes *BRCA1/2* são herdadas de maneira autossômica dominante, mesmo quando o segundo alelo é normal (BALMANA et al., 2011; PALUCH-SHIMON et al., 2016; SUN et al., 2018). As mutações nos genes *BRCA1/2* são raras e ocorrem em menos de 1% da população mundial; ao comparar as mulheres da população geral, que apresentam 10% de risco de desenvolver câncer de mama até os 80 anos de idade, o risco correspondente para as portadoras das mutações *BRCA1* e *BRCA2* é superior à 70% (GABAI-KAPARA et al., 2014; KUCHENBAECKER et al., 2017). Outras 150 mutações genéticas estão associadas ao risco ligeiramente elevado para o câncer de mama, mas acredita-se que o surgimento da doença esteja associado a interações entre fatores de estilo de vida/comportamentais, e essas variações genéticas de baixo risco (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a).

Além dos fatores hereditários e genéticos, muitos fatores de estilo de vida modificáveis têm sido associados ao risco aumentado do desenvolvimento do câncer de mama; neste contexto, apresentar sobrepeso ou obesidade no período pós-menopausa são atualmente reconhecidos como importantes fatores de risco (WCRF/AICR, 2018). A obesidade é definida por uma condição em que há acúmulo excessivo de gordura corporal ou abdominal resultante de um balanço energético positivo crônico, que pode trazer prejuízos à saúde (WHO, 2000), e evidências sugerem que esta condição clínica está associada ao risco aumentado de câncer de mama no período pós-menopausa (WCRF/AICR, 2018). A associação entre a obesidade e o câncer de mama decorre em parte das elevadas concentrações de estrogênios provenientes do tecido adiposo, e a outros mecanismos como a hiperinsulinemia resultante do processo inflamatório de baixo grau observado em mulheres obesas (PICON-RUIZ et al., 2017; GÉRARD E BROWN, 2018).

Mulheres fisicamente ativas apresentam 10 a 20% menos risco para o câncer de mama quando comparadas às mulheres fisicamente inativas, sendo efeito protetor da atividade física independente do Índice de Massa Corporal (IMC), e apenas para mulheres nunca submetidas à terapia de reposição hormonal (PIZOT et al., 2016). Apesar de uma maior redução de risco estar associada a maiores volumes de exercício, assim como exercícios mais vigorosos, pequenos volumes de exercício com menor intensidade parecem benéficos (NIELSON et al., 2017; CHEN et al., 2019). A atividade física age via diversos mecanismos para retardar ou reduzir o crescimento do câncer, incluindo o decréscimo na produção e biodisponibilidade de hormônios sexuais, na

resistência e secreção de insulina, e na síntese de mediadores inflamatórios (DESNOYERS et al., 2016).

De acordo com o *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research – WCRF/AICR* (2018), a dieta e outros hábitos de vida podem afetar o risco de câncer de mama. Evidências sugerem que uma dieta rica em cálcio e produtos lácteos, o consumo de vegetais pobres em carboidratos complexos e alimentos ricos em carotenóides, pode reduzir o risco de câncer (WCRF/AICR, 2018).

Evidências indicam que o consumo de álcool aumenta significativamente o risco de câncer de mama nos períodos pré e pós-menopausa. O risco aumenta de 7 a 10% a cada 10 gramas de álcool ingeridos ao dia, e parece que o elevado consumo de álcool afeta particularmente o risco quando ocorre antes da primeira gestação (LIU et al., 2015; JAYASEKARA et al., 2016; WCRF/AICR, 2018). Os mecanismos propostos para o efeito da ingestão de álcool sobre o risco de câncer de mama estão relacionados à elevação de hormônios estrogênicos e androgênicos circulantes, à inadequação dietética de nutrientes como o folato, o qual está envolvido em vias de metilação do DNA, desreguladas no processo de carcinogênese, e ao aumento da produção de EROs devido à alterações no metabolismo lipídico e à produção de acetaldeído proveniente do seu metabolismo no tecido mamário e fígado (SUN et al., 2018; WCRF/AICR, 2018). Os efeitos carcinogênicos do álcool parecem estar mais fortemente associados à cânceres de mama positivos para receptores hormonais (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a).

O tabagismo pode aumentar discretamente o risco de câncer de mama, particularmente quando ocorre de forma excessiva e em longo prazo, e especialmente entre mulheres que começam a fumar antes da primeira gestação (GAUDET et al., 2013; DOSSUS et al., 2014; MACACU et al., 2014; WHITE et al., 2017).

Dentre outros fatores ambientais que aumentam o risco de câncer de mama pode-se destacar o tratamento radioterápico, o uso de dietilestibestrol usado no tratamento de gestantes para reduzir o risco de aborto espontâneo na década de 60, exposição a poluentes ambientais, e trabalho no período noturno, principalmente no início da idade adulta (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a).

2.1.3. Rastreamento e diagnóstico do câncer de mama

Considerando que o câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete mulheres no Brasil, com exceção ao câncer de pele não melanoma, a Sociedade Brasileira de Mastologia, o Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico, e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia recomendam que mulheres em risco populacional usual iniciem o

rastreamento anual por meio da mamografia anual a partir dos 40 anos, e até os 74 anos, como objetivo de realizar o diagnóstico precoce, impactando na redução da mortalidade (URBAN et al., 2012).

Para mulheres em alto risco a recomendação para rastreamento inicia mais precocemente, a partir da mamografia anual. Mulheres com mutação dos genes *BRCA1* ou *BRCA2*, ou com parentes de 1º grau que apresentam a mutação devem realizar o rastreamento a partir dos 30 anos de idade; mulheres com risco $\geq 20\%$, calculado por modelos matemáticos que apresentam como base a história familiar, devem ser rastreadas 10 anos antes do diagnóstico da parente mais jovem, e não antes dos 30 anos; mulheres submetidas previamente à radiação do tórax entre 10 e 30 anos de idade devem iniciar o rastreamento 8 anos após o tratamento radioterápico (não antes dos 30 anos); mulheres portadoras de síndromes genéticas, ou que tenham parentes de 1º grau portadores, que aumentam o risco de câncer de mama, devem realizar o rastreamento a partir do diagnóstico, e não antes dos 30 anos; e devem ser rastreadas mulheres com história de hiperplasia lobular atípica, carcinoma lobular *in situ*, hiperplasia ductal atípica, carcinoma ductal *in situ* e carcinoma invasor de mama, à partir do diagnóstico (URBAN et al., 2012).

Quando a mamografia ou outro exame de imagem traz como resultado a suspeita de uma neoplasia mamária, uma biópsia é recomendada, a qual permite a remoção das células suspeitas para análise histopatológica. A biópsia pode ser realizada a partir de uma punção ou de uma incisão do tecido, que vai depender de alguns fatores específicos como o tamanho da lesão suspeita, por exemplo (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2022b). A análise histopatológica evoluiu nas últimas décadas, deixando de ser apenas uma avaliação diagnóstica para compor uma avaliação complexa de fatores preditivos e prognósticos, a partir da utilização de técnicas moleculares, permitindo que a anatomia patológica integre a tomada de decisões junto às demais especialidades quanto ao tratamento dos pacientes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2017).

Após o diagnóstico, o câncer de mama é classificado conforme o seu estadiamento, o qual é identificado mais comumente conforme o sistema TNM, do *American Joint Comitee on Cancer – AJCC* (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a). Este sistema se baseia na extensão anatômica da doença, considerando características do tumor primário (T), dos linfonodos que fazem parte da cadeia de drenagem linfática da mama (N), e da presença ou não de metástases a distância (M); estes três pilares do sistema são também classificados conforme a graduação: T0 a T4, N0 a N3, e M0 a M1. As categorias T e N podem ser subclassificadas em outra graduação, alfabética (a, b, c), que expressa a evolução do tumor primário e dos linfonodos acometidos. A letra X é utilizada na impossibilidade de avaliar uma categoria. Ao agrupar as categorias TNM, elas se distribuem nos estádios de I a IV, os quais podem ser sub-categorizados em A e B, mostrando a evolução do câncer

(BRASIL, 2019a). Adicionalmente às classificações do AJCC, o câncer de mama também é possui uma classificação molecular, descrita no Quadro 1 (PEROU et al., 2000).

Quadro 1: Classificação molecular do câncer de mama

Subtipo	Receptores celulares	Características clínicas
Lumial A	Receptores de estrogênio (ER+) e progesterona (PR+) positivos, e Her2+ negativo	Baixos níveis de expressão da proteína Ki-67, levando à baixa velocidade de crescimento, e bom prognóstico
Lumial B (Her2-)	Receptor de estrogênio (ER+) positivo, e progesterona (PR-) e Her2- negativos	Elevados níveis de expressão da proteína Ki-67, levando a rápida velocidade de crescimento, com prognóstico intermediário
Lumial B (Her2+)	Receptor de estrogênio (ER+) positivo, progesterona (PR-) negativo ou (PR+) positivo, e Her2+ positivo	Pode apresentar baixos ou elevados níveis de expressão da proteína Ki-67, levando a baixa ou rápida velocidade de crescimento, respectivamente. O subtipo apresenta prognóstico intermediário
Her2+	Receptores de estrogênio (ER-) e progesterona (PR-) negativos, e Her2+ positivo	Elevados níveis de expressão da proteína Ki-67, levando a rápida velocidade de crescimento, com prognóstico ruim
Triplo negativo	Receptores de estrogênio (ER-) e progesterona (PR-) e Her2- negativos	Elevados níveis de expressão da proteína Ki-67, levando a rápida velocidade de crescimento, com prognóstico ruim

Fonte: Perou e colaboradores, 2000.

2.1.4. Tratamento do câncer de mama

No âmbito do sistema único de saúde brasileiro as opções terapêuticas incluem a remoção cirúrgica do tumor primário com avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local, e o tratamento medicamentoso sistêmico envolvendo a quimioterapia e

hormonioterapia, o qual pode ser realizado previamente à cirurgia (tratamento neoadjuvante) ou após a cirurgia e radioterapia (tratamento adjuvante) (BRASIL, 2018).

O principal meio de tratamento local do câncer de mama é a intervenção cirúrgica. Durante a primeira metade do século 20, as mulheres diagnosticadas com câncer de mama eram comumente tratadas com mastectomia radical, e posteriormente a cirurgia conservadora da mama foi introduzida (MCDONALD et al., 2016). A cirurgia conservadora da mama, também denominada quadrantectomia, mastectomia parcial ou mastectomia segmental, promove a remoção apenas da região da mama acometida pelo câncer; o objetivo é remover o câncer e parte do tecido circundante. Para algumas mulheres a mastectomia total ou radical, na qual há remoção completa do tecido mamário, pode ser a melhor opção devido ao tipo do câncer de mama, o tamanho dele, histórico de tratamentos prévios ou outros fatores associados. A cirurgia de remoção dos linfonodos axilares é necessária quando ocorre o acometimento destas estruturas, fazendo parte do tratamento cirúrgico para remoção do câncer de mama na maioria das vezes, ou podendo ser realizada separadamente (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a).

A mortalidade em longo prazo e sobrevida geral de pacientes com câncer de mama submetidos à cirurgia conservadora da mama associada à radioterapia são comparáveis ao tratamento cirúrgico de mastectomia total da mama (ANDERSON et al., 2009). A radioterapia consiste em um tratamento com radiações ionizantes (como os raios X) ou partículas que destroem as células cancerosas, sendo subdivididas em dois tipos: radiação externa, proveniente de um acelerador linear, de fonte externa ao organismo (longa distância); e radiação interna, produzida pela introdução de uma fonte radioativa próxima à lesão tumoral (curta distância) (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a). A radioterapia adjuvante é um tipo de tratamento local complementar, usualmente indicada após ao tratamento cirúrgico conservador ou de mastectomia radical, nos casos de cânceres de mama classificados em estádios I e II. Pode ainda ser indicada a mulheres em estágio III em combinação com o tratamento cirúrgico, ambos após a realização de um tratamento sistêmico neoadjuvante (na maioria das vezes, quimioterapia) (BRASIL, 2018).

O tratamento quimioterápico consiste em uma das modalidades de tratamento sistêmico, a partir do uso de medicações anticâncer, administradas via endovenosa ou via oral em pacientes nos mais variados estádios da doença (BRASIL, 2018). É denominada quimioterapia adjuvante a modalidade aplicada após a cirurgia de remoção do câncer, e tem por objetivo tentar eliminar qualquer célula cancerosa que porventura não tenha sido removida, podendo reduzir o risco de recidiva. A quimioterapia neoadjuvante é a modalidade terapêutica aplicada antes da cirurgia de remoção do câncer, no sentido de reduzir o tamanho do mesmo, necessitando assim de um tratamento cirúrgico menos extenso; ademais, por eliminar células cancerosas que possam não ter sido identificadas nos exames de imagem, este tipo de tratamento também pode reduzir o risco de

recidivas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a). A ausência de ER, PR, Her2, tumores de grande porte, e linfonodos positivos pode indicar a necessidade da realização do tratamento quimioterápico; a decisão acerca do uso da quimioterapia deve ser baseada no balanço entre o potencial benefício em relação à sobrevida, e as comorbidades e risco de complicações da paciente (MCDONALD et al., 2016).

A hormonioterapia adjuvante é uma forma de tratamento sistêmico recomendada para mulheres com cânceres de mama ER+ e/ou PR+, e não indicada para mulheres negativas para estes receptores (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a). Os agentes mais comumente utilizadas na hormonioterapia adjuvante são o tamoxifeno, os inibidores de aromatase, e a ablação ovariana; a escolha do agente a ser utilizado depende do *status* menopausal, estadiamento do câncer, comorbidades, risco de recidiva, interações medicamentosas, possíveis efeitos colaterais, e preferência da paciente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA, 2017).

Os mecanismos de ação da hormonioterapia se baseiam na redução dos níveis hormonais ou no bloqueio da ação dos hormônios sobre as células cancerosas (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021a). Já os tratamentos baseados em agentes quimioterápicos e radioterápicos atuam a partir da ativação de vias de estresse oxidativo que promovem o aumento da síntese de EROs, as quais têm por objetivo acarretar a morte de células cancerosas (SIMIZU et al., 1998; MCKEAGUE et al., 2003; LEACH et al., 2001; PRISE E O’SULLIVAN, 2009).

2.2. ESTRESSE OXIDATIVO E CÂNCER DE MAMA

2.2.1. Definição e conceitos em estresse oxidativo

O conceito clássico de estresse oxidativo compreende o desequilíbrio entre moléculas com ação oxidantes e antioxidantes em favor das oxidantes, levando à interrupção na sinalização e controle redox e/ou danos moleculares (SIES E JONES, 2007). As espécies reativas, moléculas com ação oxidante, podem ser classificadas em quatro diferentes grupos baseados no principal átomo envolvido: as espécies reativas de oxigênio (EROs), as espécies reativas de nitrogênio (ERNs), as espécies reativas de enxofre (EREs), e as espécies reativas de cloreto (ERCs). Dentre todos os componentes derivados do metabolismo oxidativo, as EROs são as mais abundantes (SOSA et al., 2013).

As EROs são espécies químicas derivadas do oxigênio que apresentam elétron não emparelhado, formadas em todos os organismos aeróbicos, as quais possuem o potencial de provocar dano oxidativo a macromoléculas como proteínas, lipídios, carboidratos e ácidos nucleicos quando em elevadas concentrações (TURRENS, 2003; GUTTERIDGE E HALLIWELL, 2018). No

entanto, sabe-se que as EROs desempenham funções importantes nos processos fisiológicos, regulando o crescimento, apoptose, e outras funções de sinalização intracelular; nos sistemas, contribuem para funções complexas como a regulação da pressão arterial, funções cognitivas e imunológicas (BRIEGER et al., 2012). Considerando a dualidade dos papéis desempenhados pelas EROs, recentemente Sies (2018) propôs que o estresse oxidativo pode ser classificado de acordo com a intensidade, variando de estresse oxidativo fisiológico (*eustress*) ao estresse oxidativo “tóxico”, o qual danifica macromoléculas (*distress*).

As influências externas, fontes exógenas de EROs, incluem oxidantes diretos como a fumaça de cigarro, poluição ambiental, radiação ionizante ou solar, ou exposição mais sutil como à alimentação (SIES, 2018). A respiração celular e os processos metabólicos constituem as principais fontes endógenas de EROs. Durante o processo de respiração celular o oxigênio é reduzido por uma sucessiva transferência de elétrons isolados, e os intermediários com elétrons ímpares podem escapar da cadeia de transferência de elétrons. Os processos metabólicos geram EROs como subprodutos a partir de reações de enzimas como xantina oxidase, óxido nítrico sintetase, e citocromo p-450, e organelas como por exemplo os peroxissomos e mitocôndrias. No contexto de produção de EROs, as enzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase possuem como função principal a produção destas moléculas (BRIEGER et al., 2012).

O oxigênio molecular em seu estado fundamental é um bi radical, contendo dois elétrons não emparelhados na camada exterior, os quais apresentam o mesmo sentido de rotação, sendo pouco reativo; a mudança de rotação de um dos dois elétrons, devido à excitação, dá origem ao oxigênio *singlet* (1O_2), tornando-se um oxidante. A redução do oxigênio por um elétron por vez produz intermediários relativamente estáveis: o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o qual é precursor da maior parte das EROs, e mediador em reações oxidativas em cadeia. A dismutação do ânion superóxido (espontâneas ou catalisadas pelas enzimas superóxido dismutases) produz o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que pode ser totalmente reduzido à água ou parcialmente reduzido ao radical hidroxila (OH^{\cdot}), um dos oxidantes mais potentes da natureza (TURRENS, 2003). A formação do OH^{\cdot} é catalisada por metais de transição reduzidos, como o ferro e o cobre, que por sua vez podem ser reduzidos pelo ânion superóxido, propagando esse processo (LIOCHEV E FRIDOVICH, 1999). Além disso, o $O_2^{\cdot-}$ pode reagir com outros radicais, incluindo o óxido nítrico (NO^{\cdot}) gerando peroxinitrito ($OONO^{\cdot}$), uma molécula oxidante poderosa (TURRENS, 2003).

Considerando a reatividade das EROs com macromoléculas alvo e seus potenciais efeitos deletérios, as células aeróbicas possuem um sistema de neutralização do dano oxidativo, denominado sistema antioxidante (SIES et al., 2017). É definido como antioxidante qualquer substância enzimática e não enzimática que, quando em menor concentração em relação ao substrato oxidável, promove o atraso ou inibição da oxidação do mesmo (SIES, 1997).

Sies e colaboradores (1993) propõem a divisão das estratégias de defesa antioxidante em três categorias: prevenção, interceptação e reparação. São consideradas estratégias de prevenção enzimas sintetizadas para evitar a liberação de radicais, como por exemplo a citocromo *c* oxidase, contendo ferro heme e cobre, assim como enzimas que controlam os níveis de EROs nas células e fluidos corporais, como, por exemplo, as enzimas glutathione S-transferases, responsáveis pela detoxificação de intermediários biologicamente reativos gerados pela via do citocromo p-450. No âmbito de interceptação, enzimas antioxidantes são responsáveis por manter as EROs em níveis fisiológicos, uma vez formadas (SIES et al., 2017). As superóxido dismutases são enzimas responsáveis por catalisar a conversão do superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio; as catalases decompõem o peróxido de hidrogênio em água; as tioredoxinas possibilitam a redução de proteínas oxidadas por troca de cisteína tio-dissulfeto; As glutathione peroxidases reduzem os hidroperóxidos lipídicos em álcoois, e o peróxido de hidrogênio em água; a glutathione sintetase é responsável pela síntese do principal antioxidante celular, a glutathione, e assim desempenha um importante papel na detoxificação de EROs; e as peroxiredoxinas controlam as concentrações de peróxidos induzidas por citocinas, afetando a transdução de sinal. A interceptação não enzimática ocorre por antioxidantes dietéticos como o α -tocoferol (vitamina E), o ácido ascórbico (vitamina C), os carotenóides, e os polifenóis (BRIEGER et al., 2012; SIES et al., 2017). Considerando a imperfeição dos sistemas de prevenção e interpretação, principalmente por períodos prolongados de danos moleculares, o sistema de reparação pode ser ativado, como é o caso da apoptose da célula atingida (SIES et al., 2017).

O excesso na produção de EROs em detrimento das defesas antioxidantes caracteriza o estresse oxidativo, o qual pode resultar em adaptação celular ou injúria. A adaptação ocorre por meio do incremento nos sistemas de defesa antioxidante, que recupera o balanço redox; no processo de injúria o ataque das EROs à biomoléculas gera produtos como bases oxidadas do DNA, adutos de DNA, peróxidos lipídicos e aminoácidos oxidados, acarretando na perda da integridade, função e viabilidade de células, na dependência da severidade do estresse oxidativo e na localização deste evento. Sugere-se que o estresse oxidativo esteja envolvido na etiologia de muitas doenças como os cânceres, bem como no processo de envelhecimento (HALLIWELL E GUTTERIDGE, 1999; GUTTERIDGE E HALLIWELL, 2018).

2.2.2. Estresse oxidativo no câncer de mama

A carcinogênese é um processo complexo que envolve uma sequência de eventos responsáveis por transformar uma célula normal em uma célula cancerosa; estes eventos envolvem a aquisição de características específicas como o estímulo permanente à proliferação, evasão do

controle mitótico, resistência à morte celular, imortalidade replicativa, evasão da vigilância imune, formação de metástases, angiogênese, instabilidade genética e desregulação metabólica (HANAHAHAN E WEINBERG, 2011). Sugere-se que as EROs estejam envolvidas nos três estágios do processo de carcinogênese: iniciação, promoção e progressão (HETCH et al., 2016).

Muitos fatores de risco para o câncer de mama estão associados à produção de EROs, suportando o envolvimento do estresse oxidativo no surgimento da doença. Alguns fatores de risco são modificáveis, como ingestão de álcool, obesidade, tabagismo, e uso de medicações contendo hormônios. Por outro lado, alguns fatores de risco como idade, predisposição genética, menarca precoce, menopausa tardia, e elevada densidade do tecido mamário não são modificáveis, e estão associados à produção de EROs, provendo evidências do envolvimento do estresse oxidativo no surgimento do câncer de mama (GURER-ORHAN et al., 2018).

Quando o equilíbrio entre substâncias oxidantes e antioxidantes é perdido, ocorre o dano às macromoléculas intracelulares como proteínas, lipídeos, carboidratos e o nucleotídeos (VESKOUKIS et al., 2012). No contexto do câncer de mama, o ataque das EROs ao DNA induz à injúria do mesmo, podendo promover a inibição ou indução da transcrição, vias de transdução de sinal, erros de replicação celular e instabilidade genômica; sabe-se que todos esses efeitos estão associados à carcinogênese (COOKE et al., 2003; VALKO et al., 2006).

Um dos principais produtos formados a partir da oxidação do DNA é a 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OH-dG), a qual é capaz de provocar mutações no mesmo, promovendo envelhecimento e carcinogênese. Mulheres com câncer de mama apresentaram elevadas concentrações de 8-OH-dG no tecido mamário, quando comparadas às concentrações em amostras de outros tecidos (MATSUI et al., 2000), e essa associação se mostrou mais forte em relação ao câncer de mama positivo para receptores estrogênicos quando comparado aos casos negativos (MUSARRAT et al., 1996). Em estágios avançados do câncer de mama as concentrações de 8-OH-dG se mostraram reduzidas em comparação aos estágios iniciais, indicando a importância das EROs nas fases iniciais do processo de carcinogênese (OKOH et al., 2011).

É provável que alterações no genoma das células mamárias sejam promovidas pelo ataque das EROs gerado pelo estresse oxidativo induzido por estrogênio, em combinação com a proliferação mediada por receptor de células danificadas. Estrogênios naturais e sintéticos podem induzir o dano ao DNA e aberrações cromossômicas *in vitro* e *in vivo* em diversos tecidos sensíveis ao estrogênio como o tecido mamário (CAVALIERI et al., 2000; OKOH et al., 2011).

Recentemente a ausência da expressão de enzimas antioxidantes tem sido vinculada ao desenvolvimento do câncer de mama. A expressão do gene SOD2 em um tipo de células cancerosas metastáticas é de 2 a 3 vezes menor do que a expressão em células não tumorais, o que pode estar associado ao acúmulo de EROs e dano ao DNA mitocondrial; hipotetiza-se que este dano ao DNA

mitocondrial induzido por EROs esteja associado ao aumento da progressão do câncer, e ao surgimento de metástases (YUZEFOVYCH et al., 2016). O papel preciso desta supressão enzimática não é totalmente compreendido, mas propõe-se que a perda dos sistemas de eliminação de EROs pode contribuir para o processo de carcinogênese (HETCH et al., 2016).

Além de estar associado ao risco de desenvolvimento do câncer de mama, o estresse oxidativo parece ser acentuado pela presença da doença, e estimula sua progressão. Roque e colaboradores (2015) observaram que as células cancerosas do tecido mamário apresentam maior nível de dano ao DNA, um marcador de estresse oxidativo, bem como de expressão de genes associados à síntese de citocinas inflamatórias, quando comparado à amostras de tecido mamário saudáveis; os autores hipotetizaram que esse dano ao DNA possa ser induzido pela inflamação instalada no processo da doença, o qual está positivamente associado ao grau de estadiamento do câncer. Corroborando com estes autores, evidências indicam que mulheres com câncer de mama apresentam maiores níveis de dano ao DNA de células sanguíneas e da mucosa bucal no momento do diagnóstico, quando comparadas à mulheres que não apresentam a doença (GOMES JUNIOR et al., 2015; PAZ et al., 2018); estes mesmos pesquisadores observaram que tanto o tratamento quimioterápico quanto radioterápico ocasionam incremento do dano ao DNA nestas mulheres em comparação ao período basal, com a doença já instalada.

2.2.3. Tratamento adjuvante para o câncer de mama, estresse oxidativo e surgimento de aversões alimentares

Um dos mais importantes fatores envolvidos no surgimento do câncer de mama é a presença de EROs, e paradoxalmente, altas doses destes mediadores possuem a capacidade de danificar células cancerosas (MITRA et al., 2019). Rockenbach e colaboradores (2011) observaram incremento das concentrações de hidroperóxidos lipídicos, proteínas carboniladas e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico em 40 mulheres após o tratamento de quimioterapia e radioterapia adjuvante. Galvan e colaboradores (2013) observaram aumento das concentrações nos mesmos biomarcadores, em 66 mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante. Taherkhani e colaboradores (2017) observaram que o tratamento quimioterápico adjuvante promoveu aumento da peroxidação lipídica e a redução da capacidade antioxidante plasmática em mulheres com câncer de mama, sendo estas alterações positivamente associadas à idade e ao estadiamento da doença.

O aumento dos biomarcadores de estresse oxidativo em resposta aos tratamentos adjuvantes para o câncer de mama, observados pelos autores anteriormente citados, podem ser explicados pela produção de EROs induzida por estas intervenções, com o objetivo de causar morte celular nas

células cancerosas (SANGEETHA et al., 1990; WEIJL et al., 1997; CORDOBA et al., 2016). No entanto, a maior parte dos agentes quimioterápicos não agem apenas especificamente sobre as células neoplásicas, mas também afetam as células normais, o que resulta em um grande número de reações adversas em todos os tecidos corporais como supressão da medula óssea, alopecia, fadiga, erupção cutânea generalizada e tontura (ALMEIDA, GUTIÉRREZ E ADAMI, 2004; SÁNCHEZ-SUÁREZ et al., 2008; WALKO E GRANDE, 2014), bem como efeitos sobre o trato gastrointestinal, gerando alterações como diarreia, náuseas, disgeusia, disosmia, e odinofagia pela presença de mucosite oral (COMEAU, et al., 2001; DAHLGREN et al., 2021), as quais estão ligadas às aversões alimentares (HINKELMANN et al., 2021). As mudanças no consumo alimentar ocasionadas por sintomas gastrintestinais contribuem para a mudança no consumo energético e proteico, levando ao risco aumentado de desnutrição, sarcopenia, e pior prognóstico (PLANAS et a., 2016), quadro agravado pela característica da doença e tratamento, em que existe um quadro inflamatório crônico subjacente, inclusive em mulheres obesas, nas quais pode ocorrer sarcopenia associada (IWASE et al., 2021). Em longo prazo, o tratamento quimioterápico para o câncer de mama pode promover aumento do risco cardiovascular devido à elevada produção de EROs e redução das defesas antioxidantes, promovendo citotoxicidade, e contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, ou agravamento destas condições clínicas quando pré-existentes (CHEN et al., 2007; ZHAO et al., 2010; SILVA et al., 2017).

2.3. CONSUMO ALIMENTAR, AVERSÕES ALIMENTARES, ESTRESSE OXIDATIVO E CÂNCER DE MAMA

De acordo com o *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research – WCRF/AICR* (2018), a dieta e outros hábitos de vida podem afetar o risco de câncer de mama de maneiras diferentes, conforme o status hormonal, nos períodos pré e pós-menopausa. Existem evidências limitadas que o consumo de hortaliças e alimentos ricos em carotenóides pode reduzir o risco de câncer de mama para mulheres com receptores hormonais negativo (ER-), provavelmente devido ao efeito antioxidante dos compostos bioativos presentes nestes alimentos. Sugere-se que o cálcio pode influenciar negativamente a proliferação de células neoplásicas, e parece que dietas ricas em cálcio estão inversamente associadas ao risco de câncer de mama pré e pós-menopausa. Com base em evidências científicas, foram elaboradas recomendações gerais sobre estilo de vida, que indicam que manter o peso saudável, ser fisicamente ativa, manter uma dieta rica em fibras e soja, e limitar a ingestão de gorduras (especialmente saturadas), pode melhorar a sobrevida geral de mulheres após o diagnóstico de câncer de mama (WCRF/AICR, 2018).

Em revisão de literatura, concluiu-se que o estilo de vida sedentário e os maus hábitos alimentares, caracterizados pela ingestão excessiva de alimentos com elevada densidade calórica (ricos em açúcares e gorduras saturadas), bem como a baixa ingestão de alimentos ricos em ácidos graxos da série ômega-3, antioxidantes e fibras, podem levar à obesidade; esta condição clínica contribui para o aumento do processo inflamatório no tecido adiposo, dando origem a um microambiente favorável ao desenvolvimento e progressão do câncer de mama, além do risco de recorrência e mortalidade pela doença no período pós-menopausa. Com base em estudos epidemiológicos e pré-clínicos, a ingestão excessiva de carboidratos de alta carga glicêmica, gorduras saturadas, carnes vermelhas e processadas são fatores de risco potenciais para o câncer de mama, já que aumentam os níveis circulantes de estrogênio, fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1 – *insuline-like grow factor*), e citocinas pró-inflamatórias; por outro lado, a ingestão de fibras, ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3, vitaminas C e E, frutas e vegetais podem ter um papel protetor, reduzindo o estresse oxidativo e a inflamação crônica (DE CICCIO et al., 2019).

Pesquisas têm demonstrado que uma dieta saudável, composta por diversos tipos de vegetais, frutas e plantas comestíveis pode ser benéfica na prevenção da progressão do câncer devido ao elevado conteúdo de compostos bioativos com atividade antioxidante, anti-inflamatória e antiproliferativa (PIERCE et al., 1997; YAO et al., 2004; GROSSO et al., 2013; POTENTAS et al., 2015).

A ingestão de vegetais, especialmente as folhas verdes escuras e frutas, mostrou associação inversa com a instabilidade genômica, consequente do estresse oxidativo, reduzindo as atividades replicativas e proliferativas das células tumorais (PAZ et al., 2018). Yeon e colaboradores (2011) observaram associação inversa entre a ingestão de carboidratos e a capacidade antioxidante sérica, bem como a associação positiva entre este biomarcador e a ingestão de vitamina A e vitamina C; ainda, as concentrações de 8-OHdG, um biomarcador de estresse oxidativo, se mostraram inversamente associadas à ingestão de vitamina A e β -caroteno em mulheres com diagnóstico de câncer de mama quando comparadas a mulheres controle. Em investigação com 55 mulheres com diagnóstico de câncer de mama, Vieira e colaboradores (2011) mostraram que a ingestão de frango e produtos lácteos ricos em gorduras se associaram positivamente, enquanto a ingestão de vitamina E se associou inversamente às concentrações de hidroperóxidos lipídicos; a ingestão de óleos se associou positivamente aos níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS do inglês), e o consumo de gorduras de origem animal, produtos lácteos, e doces se mostrou inversamente associado à capacidade antioxidante plasmática. Thomson e colaboradores (2005) observaram em estudo de *coorte* com 179 mulheres submetidas previamente ao tratamento para o câncer de mama, que o aumento no consumo de vitamina E após o tratamento se associou

inversamente às concentrações de 8-OHdG e 8-iso-Postraglandina F2 α (8-iso-PGF2 α), além disso, ambos biomarcadores de estresse oxidativo se associaram positivamente ao consumo de ácidos graxos poli-insaturados (proveniente principalmente da carne), respectivamente. Os autores sugerem que estes resultados provêm mecanismos potenciais relacionados ao estresse oxidativo, pelos quais a elevada ingestão de frutas e vegetais, e uma dieta pobre nessas gorduras pode reduzir a taxa de recorrência ou a progressão do câncer de mama em estágios iniciais.

Considerando que o estresse oxidativo gerado pela quimioterapia adjuvante pode ser um fator influenciador do surgimento de aversões alimentares, Hinkelmann e colaboradores (2021) em seu estudo concluíram que possivelmente as aversões alimentares observadas estavam ligadas aos sintomas gastrintestinais em pacientes submetidos ao tratamento de quimioterapia, radioterapia e transplante de células hematopoéticas. Ainda, de acordo com os autores supracitados, as intolerâncias desenvolvidas mais frequentemente durante o tratamento quimioterápico foram a carne vermelha e frango (HINKELMAN et al., 2021). Em estudo que avaliou as aversões alimentares adquiridas por mulheres em quimioterapia adjuvante, Verde e colaboradores (2009) identificaram que os alimentos que provocaram maior desconforto no período de tratamento foram: alimentos gordurosos (38%), laticínios (23%), café preto (15%), chá (15%), chocolate (7%) e carne vermelha (7%). Os autores explicitam que é possível que as aversões decorram dos sintomas gastrintestinais gerados pela quimioterapia (HINKELMANN et al., 2021; VERDE et al., 2009), e estes por sua vez têm íntima relação com o estresse oxidativo (DAHLGREN et al., 2021). O quadro 2 sumariza os estudos que investigaram as alterações no paladar e aquisição de aversões alimentares em pacientes em quimioterapia.

Quadro 2: Matriz de síntese de estudos que investigaram alterações no paladar e a aquisição de aversões alimentares em pacientes com câncer, durante o tratamento quimioterápico.

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Método de avaliação	Desfechos analisados	Principais resultados
MATTES et al., 1992 (Estados Unidos)	<i>Coorte</i> com 53 pacientes em quimioterapia (32 com diagnóstico de câncer de mama), avaliados para o desenvolvimento de aversões em 28, 56, 112 e 168 dias após o início do tratamento	Aplicação de recordatório 24 horas antes e após a primeira sessão de quimioterapia, e aplicação da escala <i>Food Action - FACT</i> para testar a aceitabilidade a respeito destes alimentos a cada entrevista. Adicionalmente foi feito um questionamento sobre alimentos e bebidas que o paciente apresentou aversão no período, a cada entrevista	Surgimento de aversões alimentares	56% dos pacientes apresentaram aversões alimentares (em média 2,7 alimentos por paciente). Os alimentos com maior frequência de aversões foram: carne (26%) e bebidas cafeinadas (20,8%)
JACOBSEN et al., 1993 (Estados Unidos)	Estudo de <i>coorte</i> com 22 mulheres submetidas à quimioterapia adjuvante para o câncer de mama	Questionário de aversões alimentares aplicados antes de todos os ciclos de quimioterapia, a partir do segundo ciclo	Surgimento de aversões alimentares	46% das mulheres desenvolveram aversões alimentares, com uma média de 3,2 alimentos nestes participantes. Os principais alimentos aos quais as mulheres desenvolveram aversões foram: café (n=4), refrigerante de cola (n=2), mingau de aveia (n=2), e cereal matinal (n=2)

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Método de avaliação	Desfechos analisados	Principais resultados
HOLMES, 1993 (Estados Unidos)	Estudo transversal com 72 pacientes em tratamento de quimioterapia para diversos tipos de câncer	Entrevista utilizando questionário semiestruturado para identificar o surgimento de aversão alimentar (definida como a recusa de alimentos bem aceitos anteriormente ao tratamento)	Surgimento de aversões alimentares	82% dos pacientes relataram o desenvolvimento de uma ou mais aversões alimentares durante o tratamento. Dos participantes, 57% desenvolveram aversão ao café, 36% à chás, 26% ao chocolate, 29% a frutas cítricas, e 22% à carne.
BOAKES et al., 1993 (Austrália)	Estudo transversal com 93 pacientes com diagnóstico de câncer (diversos tipos), em tratamento de quimioterapia	Questionário que envolvia perguntas sobre: náusea antecipatória, vômito antecipatório, ansiedade e mudanças no consumo alimentar	Surgimento de aversões alimentares	As aversões alimentares mais frequentes foram: carne (17% dos pacientes), café (13% dos pacientes) e chá (9% dos pacientes). As principais causas das aversões apontadas pelas pacientes foram mudanças no sabor dos alimentos, perda do paladar e gosto metálico (41%), e perda de apetite (17%).
VERDE et al., 2009 (Brasil)	Ensaio clínico do tipo antes e depois, com 25 mulheres submetidas à quimioterapia adjuvante para o câncer de mama	Aplicação da escala <i>Food Action</i> - FACT antes do início do tratamento quimioterápico, e após o fim do último ciclo de quimioterapia. Adicionalmente, ao final do tratamento quimioterápico	Surgimento de aversões alimentares	Na avaliação da escala FACT, as aversões aumentaram significativamente para os alimentos: carne bovina, arroz branco, Laranja e mexerica, mamão, biscoitos e sorvete ($p < 0,05$).

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Método de avaliação	Desfechos analisados	Principais resultados
		<p>as pacientes responderam ao seguinte questionamento:</p> <p>“Há algum alimento de que você não goste e que comê-lo ou pensar nele faça você sentir-se desconfortável? ”</p>		<p>52% das pacientes desenvolveram algum tipo de aversão alimentar durante o tratamento quimioterápico. As aversões mais frequentes foram: alimentos gordurosos (38%), leite e derivados (23%), café preto (15%), chá (15%), chocolate (7%) e carne vermelha (7%).</p>
MARINHO et al., 2018 (Brasil)	Estudo prospectivo com 55 mulheres submetidas a quimioterapia adjuvante para o câncer de mama	Participantes foram questionadas quanto às preferências e aversões alimentares em dois momentos do estudo: antes do início do tratamento e 21 dias após o fim do último ciclo de quimioterapia	Surgimento de aversões alimentares	Ao final do tratamento, as aversões alimentares mais frequentes foram: Carnes (27,3%), leguminosas (16,4%), e café (14,5%). As aversões à vegetais reduziram durante o tratamento (p=0,0002), e as aversões à carne (p=0,024) e café aumentaram (p=0,005)
KIM et al., 2020 (Coréia)	Estudo de caso-controle com 119 mulheres, sendo 59 delas submetidas à quimioterapia adjuvante	Questionário coreano de preferência de refeições, aplicado em 4 momentos: visita 1: antes do primeiro	Preferências e aversões alimentares dentre as refeições constantes no questionário	Durante o tratamento foram identificadas aversões estatisticamente significativas pelas

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Método de avaliação	Desfechos analisados	Principais resultados
	para câncer de mama, e 60 controles saudáveis	ciclo de quimioterapia, visita 2: no dia do segundo ciclo, visita 3: no dia do quarto ciclo, visita 4: aproximadamente 1 mês após o fim da quimioterapia adjuvante		seguintes refeições: batatas cozidas e grelhadas, peixes, carnes grelhadas e marinadas, ovos cozidos, e nozes assadas. Na última visita essas alterações foram significativamente revertidas ao padrão encontrado na primeira visita.
DRARENI et al., 2020 (França)	Estudo transversal com 89 pacientes com câncer (17% câncer de mama) submetidos à QT em diferentes estágios	Versão modificada do questionário CiTAS <i>scale</i>	Percepções em relação aos alimentos	Pacientes com alterações quimiossensoriais severas (n=18) relataram mais frequentemente modificações no sabor dos alimentos (p=0,002), tudo apresenta gosto ruim (p=0,002), e dificilmente percebem o gosto dos alimentos (p<0,001)
HINKELMANN et al., 2021 (Brasil)	Estudo longitudinal, qualitativo, exploratório, e descritivo, com 146 indivíduos submetidos à quimio e radioterapia adjuvante, e transplante de células hematopoiéticas, nos 3 meses anteriores à pesquisa	Pacientes foram questionados diariamente durante a internação hospitalar: “Você experienciou algum gosto estranho na sua boca, aversão alimentar ou preferência alimentar que	Surgimento de aversões alimentares	Os pacientes responderam na mediana de 3 vezes (IIQ: 1-7) aos questionamentos. As palavras "carne", "bife", e "frango", foram citadas mais frequentemente em se tratando de aversão alimentar. A palavra

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Método de avaliação	Desfechos analisados	Principais resultados
		<p>não existia antes do início do tratamento?"</p> <p>Foi realizada escuta ativa e transcrição da informação para o prontuário médico do paciente</p>		<p>"carne", englobando carne suína, bovina e de frango foi mencionada 47 vezes, seguida de "frango", "carne" e "feijão"</p>

FACT: Food Action; CiTAS: *Chemotherapy-induced Taste Alteration Scale*.

Conforme exposto acima, uma dieta equilibrada, rica em compostos bioativos e nutrientes com ação antioxidante pode ser um fator influenciador na atenuação do estresse oxidativo gerado pelo tratamento; ao mesmo tempo, ao atenuar o estresse oxidativo, pode indiretamente reduzir a frequência de aversões alimentares durante esse processo. No entanto, até o momento não foram encontradas publicações científicas que explorem a conexão entre a capacidade antioxidante e qualidade da dieta com o surgimento de aversões alimentares durante a quimioterapia, bem como a influência destes parâmetros de avaliação do consumo alimentar sobre biomarcadores de estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama.

2.3.1. Índices de Qualidade da Dieta e câncer de mama

Os índices de qualidade da dieta são ferramentas que fornecem informações sobre o padrão alimentar de indivíduos e populações, refletindo a dieta em sua globalidade, em detrimento da determinação da ingestão de componentes ou nutrientes isolados. A aplicação sistemática dos índices de qualidade da dieta na epidemiologia nutricional por meio de guias alimentares pode levar a melhorias na saúde coletiva (REEDY E SUBAR, 2018). Chuve e colaboradores (2012), observaram em sua investigação que os índices de qualidade da dieta desenvolvidos para a população americana, *Healthy Eating Index-2005* (HEI 2005) e *Alternative Healthy Eating Index-2010* (AHEI-2010), associaram-se positivamente com a redução significativa do risco de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes e cânceres.

A associação entre índices de qualidade da dieta e o risco de câncer de mama tem sido investigada. O quadro 3 sumariza estudos que investigaram índices de qualidade da dieta sobre diferentes desfechos, em mulheres com câncer de mama.

Quadro 3: Matriz de síntese de estudos que investigaram a influência da capacidade antioxidante e índices de qualidade da dieta sobre o risco de câncer de mama, risco de recorrência da doença, sobrevida e mortalidade.

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Índice de qualidade da dieta/Método de análise da CaD	Desfechos analisados	Principais resultados
IZANO et al., 2013 (Estados Unidos)	Coorte com 4.103 mulheres com diagnóstico de câncer de mama	Índices de qualidade da dieta: DASH e AHEI-2010	Mortalidade por outras causas	Mulheres com câncer de mama no quinto quintil para DASH e AHEI-2010 apresentaram menor mortalidade por outras causas (RR= 0,72; IC95%= 0,53-0,99; p= 0,03 para DASH, e RR= 0,57; IC95%= 0,42-0,77; p<0.0001 para AHEI-2010)
KARIMI et al., 2015 (Irã)	Caso-controle com 175 controles e 100 casos de mulheres com câncer de mama	Método de CaD: ORAC (USDA, 2010)	Risco de câncer de mama	Associação inversa e não significativa entre CaD e risco de câncer de mama. CaD proveniente de frutas reduziu o risco de câncer de mama (OR= 0,16; IC95%=0,06–0,44). CaD proveniente de verduras (3o e 4o quartil) reduziu o risco de câncer de mama (OR=0,32; IC95%=0,15–0,71 e OR= 0,29; IC95%=0,13–0,68 respectivamente).

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Índice de qualidade da dieta/Método de análise da CaD	Desfechos analisados	Principais resultados
PANTAVOS et al., 2015 (Holanda)	<i>Coorte</i> com 3.209 mulheres sem diagnóstico prévio de câncer de mama	Método de CaD: FRAP (CARLSEN et al., 2010)	Risco de câncer de mama	Associação significativamente inversa entre a CaD e risco de câncer de mama no seguimento de 17 anos (HR=0,68; IC95%= 0,49-0,96].
SEDAGHAT et al., 2018 (Irã)	Caso-controle com 272 controles e 136 casos de mulheres com câncer de mama	Índice de qualidade da dieta: AHEI-2010	Risco de câncer de mama	Associação significativamente inversa na pré menopausa (OR= 0,27; IC 95%: 0,10-0,69; p=0,02)
HARIDASS et al., 2018 (Estados Unidos)	<i>Coorte</i> com 97.000 mulheres sem diagnóstico prévio de câncer de mama	Índices de qualidade da dieta: AHEI-2010, aMED e DASH	Risco de câncer de mama	Associação significativamente inversa, comparando o quinto quintil com o primeiro (referência) para: AHEI-2010 (HR= 0,87; IC 95%= 0,78- 0,97; p = 0,004; aMED (HR=0,9; IC 95%=0,82-1,02; p= 0,03), e DASH (HR=0,89; IC 95%= 0,80 - 1.00; p= 0,03)
SUN et al., 2018 (Estados Unidos)	<i>Coorte</i> com 2.295 mulheres pós menopausadas com	Índice de qualidade da dieta: HEI-2010	Mortalidade por câncer de mama	Nos 12 anos de acompanhamento da coorte,

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Índice de qualidade da dieta/Método de análise da CaD	Desfechos analisados	Principais resultados
	diagnóstico de câncer de mama			as mulheres que apresentaram redução de 15% ou mais no <i>score</i> do HEI-2010 apresentaram maior risco de mortalidade por câncer de mama (RR=1,66; IC95%=1,09-2,52).
JANG et al., 2018 (Coreia)	511 mulheres com diagnóstico de câncer de mama, com consumo avaliado antes da cirurgia oncológica	Índice de qualidade da dieta: IID	Taxa de sobrevivência livre da doença Sobrevida	IID associou positivamente ao risco de recorrência da doença em 213 meses (RR= 2,347; IC95%= 1,17–4,71) e morte por todas as causas (RR= 3,049; IC95%=1,08–8,83)
PETIMAR et al., 2019 (Estados Unidos)	Coorte com 51.000 mulheres sem diagnóstico prévio de câncer de mama	Índices de qualidade da dieta: DASH e AHEI-2010	Risco de câncer de mama	Mulheres no maior quartil de DASH = menor risco de câncer de mama <i>versus</i> menor quartil (HR= 0,78; IC95%= 0,67- 0,90; p=0,001). AHEI-2010 foi inversamente associado ao risco de câncer de mama receptor hormonal negativo para estrogênio e progesterona (HR= 0,64; IC95%=0,42-

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Índice de qualidade da dieta/Método de análise da CaD	Desfechos analisados	Principais resultados
				0,98; p= 0.04)
OBÓN-SANTACANA et al., 2019 (Espanha)	Caso-controle com 1567 casos de câncer de mama e 1486 controles saudáveis	Índice de qualidade da dieta: IID Método de CaD: TEAC-ABTS (AMIANO et al., 2018)	Risco de câncer de mama	Não houve associação entre IID e CaD, e risco de câncer de mama
SAFABAKHSH et al., 2020 (Irã)	Caso-controle com 150 casos de câncer de mama e 150 controles saudáveis	Método de CaD: ORAC (USDA, 2010)	Risco de câncer de mama	Não houve associação entre a CaD e risco de câncer de mama
SASANFAR et al., 2021 (Irã)	Caso-controle com 412 casos de câncer de mama e 456 controles saudáveis	Método de CaD: FRAP (CARLSEN et al., 2010)	Risco de câncer de mama	CaD reduziu significativamente o risco de câncer de mama (OR=0,61; IC95 %= 0,38-0,99, p<0,05). As mulheres pós-menopausadas com maior CaD apresentaram menor risco de câncer de mama (OR=0,28; IC95%=0,11-0,72; p< 0,05), e não foram observadas associações significativas em mulheres pré-menopausa.
HAN et al., 2022 (Coreia)	<i>Coorte</i> com 603 mulheres com diagnóstico de câncer	Método de CaD: FRAP (CARLSEN et al., 2010)	Mortalidade e recorrência do câncer de mama	CaD foi inferior nas mulheres que tiveram

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Índice de qualidade da dieta/Método de análise da CaD	Desfechos analisados	Principais resultados
	de mama			recidiva do câncer de mama (p<0,05). CaD não se associou à mortalidade.
JALALI et al., 2022 (Irã)	Caso-controle com 136 casos de câncer de mama e 272 controles saudáveis	Método de CaD: ORAC (USDA, 2010) e FRAP (CARLSEN et al., 2010)	Risco de câncer de mama	Não houve associação entre a CaD e risco de câncer de mama

AHEI-2010: *Alternative Healthy Eating Index-2010*; aMED: *Alternate Mediterranean Diet Score*; DASH: *Dietary Approach to Stop Hypertension*; IID: *Índice Inflamatório da Dieta*; TEAC-ABTS: *Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*; HEI-2010: *Healthy Eating Index-2010*; ORAC: *Oxygen Radical Absorbance Capacity*; CaD: *Capacidade antioxidante da Dieta*; FRAP: *Ferric Reducing Antioxidant Power*; OR: *Odds ratio*; RR: *Risco Relativo*; HR: *Hazard Ratio*. IC95%: *Intervalo de confiança de 95%*.

Wang e colaboradores (2019) em meta análise com 319.993 participantes concluíram que o Índice Inflamatório da Dieta (IID) associou-se positivamente ao risco de câncer de mama. Resultados semelhantes foram observados por Moradi e colaboradores (2018), especificamente para o risco de câncer de mama em mulheres no período pré-menopausa. Em estudo de *coorte* com aproximadamente 51.000 mulheres americanas, Petimar e colaboradores (2019) observaram que os índices *Dietary Approaches to Stop Hypertension diet* (DASH) e *Alternative Mediterranean Diet* (AMED) associaram-se inversamente ao risco de câncer de mama não relacionados à receptores hormonais. Diferentes versões do índice de qualidade da dieta mediterrânea associaram-se inversamente ao risco de câncer de mama não associado a receptores estrogênicos (DU et al., 2017); o *Alternative Healthy Eating Index–2010* (AHEI-2010) associou-se inversamente ao risco de câncer de mama em estudo prospectivo com aproximadamente 97.000 mulheres americanas (HARIDASS et al., 2018), e em estudo de caso-controle com 408 mulheres iranianas (SEDAHGAT et al., 2018), no período pré-menopausal.

Entre as mulheres com diagnóstico de câncer de mama, a redução da qualidade da dieta após o diagnóstico parece associar-se com o risco aumentado de morte pela doença (SUN et al., 2018). Izano e colaboradores (2013) observaram que a adesão a uma dieta mais saudável, identificada por maiores pontuações para os índices DASH e AHEI-2010, associou-se inversamente à mortalidade por outras causas, em mulheres com câncer de mama. Em investigação com 511 mulheres coreanas com diagnóstico de câncer de mama, Jang e colaboradores (2018) concluíram que as taxas de sobrevivência livre da doença e de sobrevida foram significativamente menores dentre as pacientes que apresentaram maiores pontuações para o Índice Inflamatório da Dieta (IID).

A partir de uma adaptação e validação do *Healthy Eating Index* (HEI) para a população brasileira, Fisberg e colaboradores (2004) desenvolveram o Índice de Qualidade da Dieta. Após a publicação do Guia Alimentar para a População Brasileira em 2006 (BRASIL, 2006), Previdelli e colaboradores (2011) atualizaram este instrumento, dando origem ao Índice de Qualidade da Dieta Revisado para a população brasileira (IQD-R), o qual foi posteriormente validado (ANDRADE et al., 2013). O IQD-R contempla 12 componentes baseados na densidade energética (porção/1.000 kcal) ou no percentual calórico de participação na dieta, e vem sendo aplicada a investigação da qualidade da dieta de grupos populacionais saudáveis e enfermos (ANDRADE et al., 2016; MARTINS et al., 2017; RODRIGUES et al., 2017).

O IQD-R tem sido utilizado na investigação da qualidade da dieta em mulheres com câncer de mama. Ceccatto e colaboradores (2014) observaram em seu estudo que a pontuação total do IQD-R não foi alterada significativamente durante o tratamento adjuvante para o câncer de mama. No entanto observaram alterações importantes no consumo alimentar: mulheres classificadas no

último tercil para qualidade da dieta tinham menor *score* proveniente do menor consumo dos alimentos dos componentes "Frutas totais", "Vegetais totais", "Vegetais verde escuros e alaranjados e leguminosas", "Cereais totais", e do maior consumo dos componentes "Gorduras sólidas", "álcool e açúcares de adição". Em investigação com 55 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, Custódio e colaboradores (2016) mostraram que não ocorreram alterações significativas na pontuação do IQD-R após a quimioterapia. Entretanto, ao fim do tratamento, a maioria das mulheres apresentaram inadequação dietética e redução significativa na pontuação dos componentes Frutas totais, e Vegetais verde escuros e alaranjados e legumes.

2.3.2 Índices de qualidade da dieta e estresse oxidativo

As associações entre índices de qualidade da dieta e estresse oxidativo vem sendo investigadas em diferentes populações, no entanto, as publicações são escassas até o momento, e estão descritas no quadro 4.

Kim e colaboradores (2018) observaram que o índice de qualidade da dieta "*Recommended Food Score*" se associou positivamente às concentrações de carotenoides plasmáticos, em especial com o beta-caroteno, em uma *coorte* com 1229 indivíduos coreanos adultos e idosos saudáveis, e que apresentavam comorbidades associadas ao aumento do estresse oxidativo, incluindo os cânceres de mama, fígado, cólon, estômago, próstata e pulmão. Parece que este índice de qualidade da dieta pode indicar o consumo de antioxidantes dietéticos, ainda que a análise isolada de marcadores de capacidade antioxidante plasmática não reflita totalmente a complexidade do processo de homeostase redox (KIM et al., 2018). Um estudo de *coorte* com 976 adultos coreanos saudáveis que analisou índices de qualidade da dieta e parâmetros bioquímicos de oxidação, mostrou associação inversa entre os índices "*Recommended food score*" e "*Alternate Mediterranean Diet Score*" e as concentrações de Malondialdeído (MDA) urinário (KIM et al., 2011).

Em estudo com 33 adolescentes brasileiros, sendo 18 atletas de voleibol e 15 não atletas, observou-se que 72% da amostra foi classificada com baixo índice de qualidade da dieta pelo *Healthy Eating Index-2010*. No entanto, apesar de os atletas apresentarem maiores índices de oxidação da dicloroflurosceína e menores concentrações de glutatona reduzida plasmática, esses biomarcadores de estresse oxidativo não se associaram à qualidade da dieta (ZANELLA et al., 2019).

A fim de analisar associações entre índices de qualidade da dieta, biomarcadores de estresse oxidativo e de inflamação, e composição da microbiota fecal, Ruiz-Saavedra e colaboradores (2020) observaram em uma amostra de 73 indivíduos com idade acima de 50 anos, que o IID e o

Índice Inflamatório Empírico da Dieta (IIED) se mostraram positivamente associados ao MDA plasmático.

Recentemente, Santos e colaboradores (2020) observaram em seu estudo o aumento do IID e redução da glutathione redutase (GR) após o tratamento adjuvante, indicando uma pior qualidade da dieta e possivelmente uma piora na capacidade antioxidante endógena, em 55 mulheres com câncer de mama; as alterações no IID e na GR foram significativamente diferentes entre mulheres com excesso de peso e eutróficas.

Ainda que as publicações que investigaram as associações entre índices de qualidade da dieta e biomarcadores de estresse oxidativo sejam escassas, os resultados são controversos.

Quadro 4: Matriz de síntese de estudos que investigaram a influência da capacidade antioxidante e qualidade da dieta sobre biomarcadores de estresse oxidativo.

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Índice de qualidade da dieta/Método de análise da CaD	Desfechos analisados	Principais resultados
KIM et al., 2011 (Coreia)	<i>Coorte</i> com 976 adultos saudáveis	Índices de qualidade da dieta: RFS e aMDS	Malondialdeído plasmático (MDA)	As concentrações de MDA se associaram inversamente aos índices RFS e aMDS ($p=0,032$ e $p=0,043$, respectivamente)
HERMSDORFF et al., 2011 (Brasil)	Estudo transversal com 266 indivíduos adultos saudáveis	Método de CaD: FRAP (HALVORSEN et al., 2006; HALVORSEN et al., 2002; PELLEGRINI et al., 2003; PELLEGRINI et al., 2006)	LDL-oxidada	CaD foi inversamente associada à LDL-oxidada em dois modelos de regressão linear multivariada (Modelo 1: coeficiente= -2.772; IC95%=-3.226/-2.318; Modelo 2: coeficiente: -1.976; IC95%=-2.422/-1.531)
KIM et al., 2018 (Coreia)	<i>Coorte</i> com 1229 adultos e idosos, saudáveis e com condições clínicas associadas ao estresse oxidativo	Índices de qualidade da dieta: RFS	Carotenoides plasmáticos	RFS se associou positivamente aos carotenoides plasmáticos ($\beta=0,007$ e $\beta=0,006$ a cada incremento de 1 <i>score</i> para o grupo saudável e grupo dos indivíduos com condições clínicas associadas ao estresse oxidativo, respectivamente)

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Índice de qualidade da dieta/Método de análise da CaD	Desfechos analisados	Principais resultados
BACHETTI et al., 2019 (Itália)	Estudo transversal com 83 indivíduos adultos saudáveis	Método de CaD: ORAC (USDA, 2010)	LDL-oxidada	Foi encontrada uma correlação inversa entre o CaD e as concentrações de LDL-oxidada (coeficiente: -0.42; p<0,05)
ABSHIRINI et al., 2019 (Irã)	Estudo transversal com 175 mulheres pós-menopausadas	Método de CaD: ORAC (USDA, 2010)	Malondilaldeído sérico (MDA)	MDA sérico foi significativamente menor nas mulheres no último tercil de CaD (p<0,001)
ZANELLA et al., 2019 (Brasil)	Estudo transversal com 18 adolescentes atletas e voleibol e 15 adolescentes não atletas	Índices de qualidade da dieta: HEI-2010	Índice de oxidação da dicloroflurosceína	Não houve associação entre o índice de qualidade da dieta e o biomarcador analisado
RUIZ-SAAVEDRA et al., 2020 (Espanha)	Estudo transversal com 73 adultos e idosos acima de 50 anos	Índices de qualidade da dieta: IID e Índice Inflamatório Empírico da Dieta (IIED)	Malondialdeído plasmático (MDA)	IDD e IIED se associaram positivamente ao MDA plasmático ($\beta=0,373$ e $p=0,003$ e $\beta=0,408$ e $p=0.002$ respectivamente)
SANTOS et al., 2020 (Brasil)	Estudo prospectivo com 55 mulheres submetidas ao tratamento adjuvante para o câncer de mama	Índices de qualidade da dieta: IDD Método de CaD: FRAP (CARLSEN et a., 2010)	Glutathione redutase plasmática (GR)	Houve redução da CaD e aumento do IDD (p<0,001) durante o tratamento adjuvante, paralelamente à redução da atividade da GR (p<0,05), que foi mais pronunciada nas mulheres com excesso de peso

Autoria/ano/país	Tipo de estudo/população	Índice de qualidade da dieta/Método de análise da CaD	Desfechos analisados	Principais resultados
				quando comparadas àquelas sem excesso de peso (p=0,039)

RFS: *Recommended Food Score*; aMDS: *Alternate Mediterranean Diet Score*; MDA: Malondialdeído; HEI-2010: *Healthy Eating Index-2010*; IID: Índice Inflamatório da Dieta; IIED: Índice Inflamatório Empírico da Dieta; GR: Glutathione Redutase; LDL: *Low Density Lipoprotein*; ORAC: *Oxygen Radical Absorbance Capacity*; CaD: Capacidade antioxidante da Dieta; FRAP: *Ferric Reducing Antioxidant Power*; IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

2.3.3 Capacidade antioxidante da dieta e câncer de mama

Na década de 1990 inúmeros estudos epidemiológicos demonstraram que o aumento no consumo de frutas e vegetais associou-se com a proteção contra diversas doenças incluindo câncer e doenças cardio e cerebrovasculares (GOODWIN E BRODWICK, 1995; KOHLMEIER et al., 1995; STEINMETZ E POTTER, 1996). Neste contexto, considerou-se que estes alimentos não possuem apenas vitaminas antioxidantes, mas também compostos bioativos, o que inviabiliza a determinação isolada das concentrações de compostos com ação antioxidante, na busca de associações com doenças. A partir de então surgiu o conceito de CaD, o qual contempla as interações sinérgicas e redox das moléculas presentes nos alimentos (PELEGRINI et al., 2018). A mensuração da CaD pode ser realizada por uma variedade de ensaios biológicos a partir de amostras de alimentos, sendo os mais comuns o ORAC (*oxygen radical absorbance capacity*) (HUANG, OU E PRIOR, 2005), TRAP (*total radical-trapping antioxidant parameter*) (DAKER et al., 2008), ABTS ou TEAC (*trolox equivalent antioxidant capacity*) (RE et al., 1999), DPPH (*2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl*) (BRAND-WILLIAMS et al., 1995), FRAP (*ferric reducing antioxidant potential*) (BENZIE E STRAIN, 1996), reagente de Folin-Ciocalteu (SINGLETON et al., 1999; BERKER et al., 2013), e CRUPAC (*cupric reducing antioxidant capacity*) (APAK et al., 2008).

Estudos epidemiológicos têm mostrado associações inversas entre a CaD e doenças crônicas não transmissíveis como diabetes mellitus (PSALTOPOULOU et al., 2011; MANCINI et al., 2018; VAN DER SCHAFT et al., 2019), acidente vascular cerebral e risco de doenças cardiovasculares (KIM, VANCE E CHUN, 2016; COLARUSSO et al., 2017), câncer de endométrio (GIFKINS et al., 2012), câncer de estômago (SERAFINI et al., 2012), à um perfil menos agressivo de câncer de próstata (VANCE et al., 2016), e mortalidade por todas as causas, por cânceres e doenças cardiovasculares (BASTIDE et al., 2017). Ademais, tem-se observado associação positiva da CaD com a saúde respiratória (DI GIUSEPPE et al., 2012)

A CaD tem sido positivamente associada à capacidade antioxidante plasmática e a qualidade da dieta avaliada por diferentes índices de qualidade da dieta (PUCHAU et al., 2009; PUCHAU et al., 2010; BAWAKED et al., 2017), e diversas publicações mostram que pode estar inversamente associada ao risco de câncer de mama (KARIMI et al., 2015; PANTAVOS, et al., 2015; SANSANFAR et al., 2021; HAN et al., 2022) (Quadro 1). Karimi e colaboradores (2015), em estudo caso controle com 275 mulheres iranianas, observaram associação inversa entre o consumo de frutas e vegetais com elevados valores de capacidade antioxidante e risco de câncer de mama. Em estudo de *coorte* com 3209 mulheres holandesas, Pantavos e colaboradores (2015) observaram

associação inversa entre a CaD e risco de câncer de mama, e não foram identificadas associações relacionadas à ingestão de antioxidantes isolados. Em pesquisa com mulheres iranianas, sendo 412 com diagnóstico de câncer de mama, e 456 controles saudáveis, observou-se que a CaD se associou inversamente ao risco de câncer de mama, especialmente em mulheres pós-menopausadas (SASANFAR et al., 2021). Recentemente, Han e colaboradores (2022) observaram que a CaD se associou positivamente à sobrevivência sem a doença durante o período de cinco anos, e à redução do risco de recorrência, em 602 mulheres coreanas com câncer de mama.

Apesar de das investigações citadas anteriormente observarem relação inversa com o risco de câncer de mama, alguns autores não confirmaram essa hipótese em publicações recentes. Obón-Santacana e colaboradores (2019) observaram que a CaD e o IID não se associaram com o risco de câncer de mama, em uma investigação caso-controle de base populacional com 3053 mulheres espanholas. Dois estudos de caso-controle com amostras de 300 e 408 mulheres iranianas, conduzidos nos anos de 2020 e 2022 respectivamente, não encontraram associações entre a CaD e o risco de câncer de mama, independente do *status* menopausal (SAFABAKHSH et al., 2020; JALALI et al., 2022).

2.3.4 Capacidade antioxidante da dieta e estresse oxidativo

Ainda que a associação entre a CaD e o risco de câncer de mama seja controversa, este método de avaliação do consumo de antioxidantes considera a combinação entre as concentrações e sinergia destes na dieta, o que não é possível observar quando se avalia a ingestão de antioxidantes isolados (PANTAVOS et al., 2015). Neste contexto, a CaD pode ser um indicador do estado redox orgânico, já que se associou previamente à capacidade antioxidante plasmática em indivíduos adultos saudáveis (PUCHAU et al., 2010). O quadro 3 sumariza os estudos que investigaram as associações entre a CaD e biomarcadores de estresse oxidativo em diferentes populações.

Baccheti e colaboradores (2019) observaram associação inversa entre a CaD e os biomarcadores de estresse oxidativo LDL-oxidada e hidroperóxidos lipídicos, em seu estudo com 83 indivíduos saudáveis. Resultados semelhantes foram encontrados por Hermsdorff e colaboradores (2011), em sua investigação com 266 indivíduos adultos brasileiros e espanhóis, em que se observou associação inversa entre a CaD e a LDL-oxidada. Em estudo com 243 indivíduos italianos saudáveis, Brighenti e colaboradores (2005) mostraram associação inversa entre a CaD e biomarcadores inflamatórios; corroborando para estes achados, Puchau e colaboradores (2010) observaram que dentre 153 indivíduos adultos saudáveis avaliados, a CaD mostrou associação inversa com componente 3 do sistema complemento, e tendência à associação inversa com os

biomarcadores inflamatórios homocisteína e inibidor 1 do ativador do plasminogênio. Ainda, Hermsdorff e colaboradores (2010) em sua investigação com 120 adultos saudáveis, observaram que a CaD se associou inversamente aos biomarcadores inflamatória proteína C reativa (PCR_a), e a expressão gênica do fator nuclear kappa-B (NF-kB), interleucina-1, interleucina-6, e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Em estudo transversal com 175 mulheres saudáveis pós-menopausadas, Abshirini e colaboradores (2019) observaram associação inversa entre a CaD e as concentrações de MDA. Recentemente, Tel Adigüzel e colaboradores (2022) mostraram associação positiva entre a CaD e o *status* antioxidante total, em investigação com 30 mulheres diagnosticadas com fibromialgia e 30 mulheres saudáveis controle.

Parece que os alimentos ricos em compostos com ação antioxidante, expressos pelos valores de CaD, apresentam um efeito protetor contra o estresse oxidativo (BACCHETI et al., 2019), e um papel na ligação entre este fenômeno e a inflamação (HERMSDORFF et al., 2010).

3. MÉTODO

3.1. INSERÇÃO DO ESTUDO

A presente tese faz parte de dois projeto-chapéu intitulados “Influência do consumo alimentar no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama”, contemplado com financiamento pelo Edital Universal do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/MCT) número 14/2008, e “Intervenção nutricional em pacientes com câncer de mama: impacto em indicadores de progressão e recorrência da doença e na qualidade de vida”, contemplado com financiamento pelo Edital sob número de outorga 15.952/2009-2 da Fundação de Amparo a Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (FAPESC). Ambos os projetos são coordenados pela Professora Dr^a Patrícia Faria Di Pietro, e desenvolvidos entre os anos de 2006 e 2011 pelo Grupo de Estudos em Nutrição e Estresse Oxidativo (GENEO), que investiga temas relacionados ao câncer de mama, estresse oxidativo e consumo alimentar desde o ano de 2002, produzindo oito dissertações de mestrado descritas abaixo:

- 1- MEDEIROS, N. I. Consumo alimentar e níveis de antioxidantes plasmáticos em mulheres com câncer de mama. 2004.
- 2- VIEIRA, F.G.K. Características sociodemográficas, reprodutivas, clínicas, nutricionais e de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama. 2008.
- 3- ROCKENBACH, G. Alterações no consumo alimentar e no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama no período de tratamento antineoplásico. 2008.
- 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.
- 5- GALVAN, D. Efeito da quimioterapia sobre o peso corporal e o estresse oxidativo em mulheres com câncer de mama. 2011.
- 6- CESA, C. Intervenção nutricional educativa em mulheres com câncer de mama: efeito sobre fatores nutricionais e biomarcadores de estresse oxidativo. 2012.

- 7- CECCATTO, V. Índice de qualidade da dieta de mulheres antes e durante o tratamento adjuvante para o câncer de mama. 2012.
- 8- DE LIZ, S. Qualidade da dieta de mulheres em tratamento adjuvante para o câncer de mama submetidas a um programa de intervenção nutricional educativa. 2015.
- 9- SCHROEDER, J. 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. 2021.

O objetivo desta tese no contexto dos demais trabalhos anteriormente desenvolvidos foi identificar as interações da capacidade antioxidante e qualidade da dieta com as alterações observadas nos biomarcadores de estresse oxidativo, e no surgimento de aversões alimentares.

3.2. CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente projeto foi desenvolvido a partir de dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos, de consumo alimentar, e de estresse oxidativo coletados entre outubro de 2006 e agosto de 2011. Caracteriza-se assim, por um estudo prospectivo, do tipo antes e depois, desenvolvido em dois momentos: antes do tratamento adjuvante, período basal (P0), e após o tratamento adjuvante (P1).

3.3. POPULAÇÃO, LOCAL DO ESTUDO E AMOSTRAGEM

A amostra do estudo foi obtida por conveniência, considerando as mulheres admitidas na Maternidade Carmela Dutra, na cidade de Florianópolis, no estado de Santa Catarina, para o tratamento cirúrgico para o câncer de mama entre os anos de 2006 e 2011. Após serem avaliadas para os critérios de elegibilidade (item 3.4), as mulheres que tiveram dados completos e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO 1) foram incluídas na primeira fase deste estudo (P0 e P1).

3.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO ESTUDO

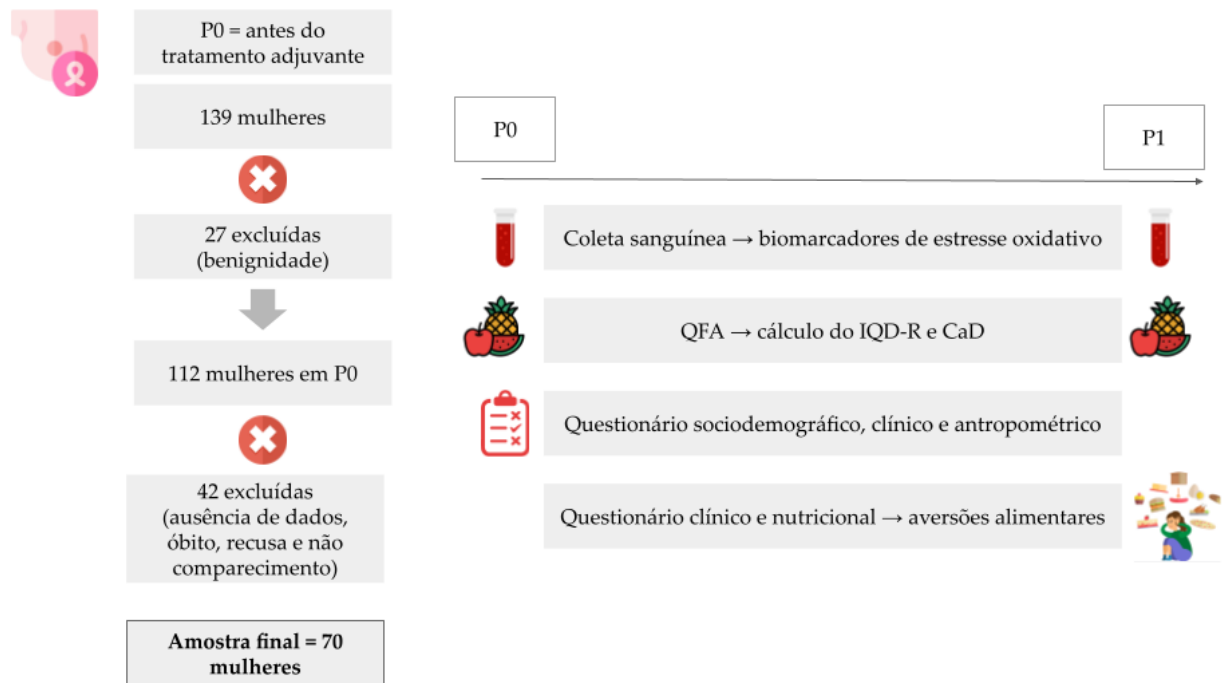
Foram elegíveis para a coleta do P0 do estudo todas as mulheres adultas e idosas admitidas na Maternidade Carmela Dutra, na cidade de Florianópolis, no estado de Santa Catarina, para o tratamento cirúrgico para o câncer de mama entre os meses de outubro de 2006 e agosto de 2011. A suspeita de malignidade foi confirmada após a cirurgia, a partir da avaliação anatomopatológica. Os critérios de exclusão foram mulheres com histórico de câncer ou que foram submetidas a qualquer procedimento cirúrgico no período igual ou inferior a um ano; confirmação de tumor benigno sem suspeita de malignidade; gestantes ou lactantes; pacientes positivas para o vírus da imunodeficiência humana; em mulheres anteriormente submetidas à terapia antineoplásica neoadjuvante (VIEIRA, 2008). Participaram da amostra no P1 apenas as pacientes que finalizaram o tratamento radioterápico e/ou quimioterápico adjuvante, com dados completos de ambos os períodos (P0 e P1).

Com base nos critérios de elegibilidade, foram coletados até maio de 2010 dados de 139 mulheres referentes ao P0, e destas, foram excluídas 27 mulheres com diagnóstico benigno, o que resultou em uma amostra de 112 mulheres (em P0). Após o tratamento houve perda de 42 mulheres: 8 não apresentaram biomarcadores de estresse oxidativo em ambos os momentos do estudo, 21 não foram localizadas, sete não compareceram à coleta, três se recusaram a participar, uma não completou o questionário, uma apresentou recidiva da doença, e uma foi a óbito, resultando ao final 70 participantes de ambos momentos.

3.5. ETAPAS DO ESTUDO

A coleta de dados do presente estudo foi realizada entre os anos de 2006 a 2011, que compreendeu a coleta de dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos, de consumo alimentar e biomarcadores de estresse oxidativo, P0 e P1 (figura 3).

Figura 3: Fases da coleta de dados do estudo.



CaD: Capacidade antioxidante da Dieta; IQD-R: Índice de Qualidade da Dieta Revisado.

O presente estudo foi composto por três etapas, correspondentes às publicações realizadas e pretendidas, apresentadas no item resultados.

A etapa 1 compreendeu o período de análise das associações entre a qualidade da dieta e os biomarcadores de estresse oxidativo coletados e analisados, P0 e P1 nas mulheres com câncer de mama que compõem a amostra; estas análises deram origem ao artigo 1 publicado no ano de 2020.

A etapa 2 compreendeu o desenvolvimento de um protocolo de tomada de decisões para o cálculo da CaD, descrito em detalhes no item 3.7.5 da presente tese, culminando com a publicação dos resultados no artigo 2, que objetivou analisar as associações entre a CaD e os biomarcadores de estresse oxidativo em P0 e P1, nas mulheres com câncer de mama que compuseram a amostra.

Após a compreensão das associações encontradas entre a qualidade da dieta, o consumo de antioxidantes, e os biomarcadores estresse oxidativo, a etapa 3 correspondeu às análises das associações entre a CaD e IQD-R, biomarcadores de estresse oxidativo, e o surgimento de aversões alimentares decorrentes da quimioterapia adjuvante para o câncer de mama.

3.6. MODELO DE ANÁLISE

O quadro 5 descreve as variáveis do estudo, suas devidas dimensões (unidades de medidas e/ou categorias), e suas classificações teóricas para o tratamento e análises propostas.

Quadro 5: Variáveis do estudo, dimensões e classificações teóricas.

Variável	Unidade de medida/categoria	Classificação teórica
Idade	Anos	Contínua
Peso corporal	Quilogramas (kg)	Contínua
Circunferência da cintura (CC)	Centímetros (cm)	Contínua
Índice de Massa Corporal (IMC)	kg/m ²	Contínua
Raça	Branca/Negra/Parda/Outra	Categórica
Grau de escolaridade	Analfabeto/1º grau incompleto/1º grau completo/2º grau incompleto/ 2º grau completo/superior incompleto/superior completo/pós-graduação	Categórica
Idade da menarca	Anos	Contínua
Filhos	Sim/Não	Categórica
Idade ao nascimento do primeiro filho	Anos	Contínua
Amamentação por tempo ≥ 6 meses	Sim/Não	Categórica
Uso atual de contraceptivos orais	Sim/Não	Categórica
Uso pregresso de contraceptivos orais	Sim/Não	Categórica
Tempo de uso de contraceptivos orais	Anos	Contínua
Menopausa	Sim/Não	Categórica
Idade menopausa	Anos	Contínua
Uso de terapia de reposição hormonal	Sim/Não	Categórica
Nível de atividade física (NAF)	Sim/Não	Categórica
Tabagismo	Sim/Não	Categórica
Etilismo	Sim/Não	Categórica
Classificação do câncer	Carcinoma ductal infiltrante/carcinoma <i>in situ</i>	Categórica
Tipo de cirurgia	Quadrantectomia ou mastectomia parcial/mastectomia radical/setorectomia	Categórica
Estadiamento do câncer	Estádio 0/estádio I/estádio IIA/ estágio IIB/ estágio IIIA/ estágio IIIB/estádio IIIC	Categórica
Comprometimento de linfonodos	Sim/não	Categórica
Tipo de tratamento	Radioterapia/quimioterapia/radioterapia + quimioterapia	Categórica
Tipo de hormonioterapia	Tamoxifeno/inibidor de aromatase/nenhum	Categórica
Desenvolvimento de aversões alimentares durante a quimioterapia adjuvant	Sim/Não	Categórica
Qualidade da dieta (IQD-R)	Pontuação (0-100)	Contínua
Capacidade antioxidante da dieta (CaD)	mmol/dia	Contínua
Substâncias reativas ao ácido	µmol/L	Contínua

tiobarbitúrico (TBARS)		
Glutathiona reduzida (GSH)	μmol/L	Contínua
Potencial antioxidante redutor férrico (FRAP)	μmol/L	Contínua
Hidroperóxidos lipídicos (HL)	μmol/L	Contínua
Proteínas carboniladas	nmol/mg	Contínua

TBARS do inglês *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*; GSH do inglês: *Reduced Glutathione*; FRAP do inglês *Ferric Reducing Antioxidant Power*.

3.7. INSTRUMENTOS E TÉCNICAS DE COLETA DE DADOS

3.7.1. Dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos

A coleta de dados sociodemográficos, clínicos e antropométricos ocorreu em P0, mediante a aplicação presencial de um questionário desenvolvido por Di Pietro (2007) e adaptado por Rockenbach (2008) (ANEXO 2). Em P1 foi aplicado o questionário clínico nutricional pós-tratamento (ANEXO 3), bem como foram coletados os mesmos dados antropométricos aferidos em P0 (ROCKENBACH, 2008).

A fim de calcular o Índice de Massa Corporal (IMC), a partir do peso (kg) dividido pela altura (m) ao quadrado, foram aferidos peso e altura em balança mecânica com régua antropométrica (Filizola[®]), capacidade de 150 kg e precisão de 100 g. As pacientes foram orientadas a vestirem roupas leves e estarem descalças ou com meias finas. Para a aferição das medidas, foram solicitadas a ficarem em pé sobre a plataforma da balança, com pés unidos e peso distribuído igualmente em ambos os pés, braços estendidos lateralmente ao corpo, colocando as superfícies posteriores dos calcanhares, as nádegas e a região occipital em contato com a régua; a cabeça foi posicionada conforme o plano de Frankfurt (FRISANCHO, 1984). No momento da aferição, as mulheres foram orientadas a respirar profundamente e a manter-se nesta posição quando a régua móvel atingiu o ponto mais alto da cabeça, comprimindo o cabelo (WHO, 1995). O IMC foi classificado conforme os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 1998) e Organização Pan americana da Saúde (OPAS, 2002).

A Circunferência da cintura (CC) foi aferida a partir da medição do ponto médio entre a costela inferior e a crista ilíaca, utilizando uma fita métrica inelástica com precisão de 0,1 cm. As participantes foram orientadas a permanecerem em pé, eretas, com os pés juntos, braços pendentes lateralmente ao corpo, utilizando vestimentas leves; a aferição foi realizada ao final da expiração. Ao final da aferição, a CC foi classificada de acordo com os pontos de corte preconizados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2008).

O nível de atividade física (NAF) foi calculado pela razão entre a estimativa de gasto energético total e basal, que pôde ser aferido a partir do autorrelato das participantes do estudo, que foram questionadas quanto à prática de atividade física, frequência semanal e duração de cada sessão; posteriormente o NAF foi classificado de acordo com os pontos de corte da *National Academy of Sciences* (IOM, 2005): sedentária (NAF <1,4) ou ativa (NAF ≥1,4).

A confirmação do câncer foi realizada mediante exame anatomopatológico. O estadiamento da doença foi classificado conforme o sistema TNM, proposto pela União Internacional Contra o Câncer (BRASIL, 2004).

3.7.2. Avaliação do desenvolvimento de aversões alimentares

Os dados sobre o desenvolvimento de aversões alimentares foram coletados por meio do questionário clínico-nutricional aplicado após o término do tratamento de quimioterapia adjuvante (ROCKENBACH, 2008; ROCKENBACH et al., 2011). O questionário incluía a pergunta: "Você desenvolveu algum tipo de aversão alimentar durante o tratamento?"; a resposta foi dicotomizada em "sim" e "não", e quando a participante respondeu "sim", havia um espaço em branco para escrever a qual alimento ocorreu a aversão. Todas as participantes foram orientadas pelo entrevistador sobre a definição de aversão alimentar resultante do tratamento adjuvante como um alimento que era previamente consumido e passou a ser mal ou não tolerado ou não palatável após o início da quimioterapia adjuvante.

3.7.3. Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar habitual foi avaliado a partir da aplicação de um questionário de frequência alimentar (QFA) validado para a população brasileira adulta (SICHERI E EVERHART, 1998) e adaptado por Vieira (2008) a partir da inclusão de alimentos regionais habitualmente consumidos e substituição de tamanhos pré-estabelecidos de porções para um espaço livre no qual a entrevistada redigiu a medida caseira habitualmente consumida (ANEXO 4). Foram incluídos na versão adaptada cereais matinais, chimarrão, banha de porco, nata, caqui, kiwi, morango, óleo vegetal, oleaginosas, mel, geleias, suco artificial e chá (VIEIRA, 2008), resultando em uma lista com 112 alimentos. As participantes do estudo contaram com o auxílio de um guia fotográfico para inquéritos alimentares (ZABOTTO, 1996), e utensílios domésticos utilizados na alimentação (pratos, talheres, copos, xícaras etc.), com diversas medidas diferentes. Após a coleta dos registros, as medidas caseiras registradas pelas participantes foram convertidas para peso (em grama) e

volume (em mL) (PINHEIRO et al., 2008; BEN, 2007). Para os alimentos: frutas, bolinho de padaria, banha de porco, nata e chimarrão, as medidas caseiras foram convertidas em peso e volume com base na técnica desenvolvida por Griswold (1972).

As categorias de frequência de consumo alimentar foram distribuídas em: raro (R), mensal (M), quinzenal (Q), trimensal (T), de 1 a 6 vezes na semana e diário (D), e as opções no número de ingestões no dia de consumo são distribuídas de 1 a 6 vezes. A fim de determinar o consumo alimentar habitual, as categorias de frequências descritas foram transformadas em frequência diária, como o exemplo a seguir: 3 vezes por mês: 0,1 ($3 \div 30 = 0,1$); para as frequências que apresentam intervalos, utilizou-se a média, como o exemplo: a frequência de 5 a 6 vezes por semana foi transformada em 5,5, a qual foi dividida pelos 7 dias da semana para se obter o consumo diário (SICHERI E EVERHART, 1998). O consumo habitual foi estimado pela multiplicação das frequências diárias pelo peso ou volume estimado, resultando no consumo quantitativo diário para cada alimento. Para os alimentos que apresentam variação sazonal, a frequência de consumo no período de safra foi registrada, e posteriormente transformada em frequência diária para este período específico, como descrito anteriormente; para se ter um resultado mais próximo ao real, calculou-se a razão entre o número de dias do período de safra pelo número de dias do ano, e este resultado foi multiplicado pela frequência de consumo diária obtida para o período de safra, obtendo-se assim a frequência média de consumo diário, a qual foi multiplicada pelo valor quantitativo da medida caseira do alimento, e por fim se obteve o consumo quantitativo habitual do alimento sazonal. O período de safra dos alimentos sazonais foi estimado a partir da tabela de safra da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo (ANEXO 5).

Os dados de consumo alimentar habitual obtidos pelo QFA foram transformados em informações nutricionais quantitativas, utilizando o software Microsoft Excel®, a partir da Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos - TACO (NEPA, 2011), e do banco de dados de composição de alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA, 2005).

3.7.4. Avaliação da Qualidade da Dieta

A qualidade da dieta foi avaliada em relação aos dados de consumo alimentar coletados em P0 e P1, a partir do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R), validado para a população brasileira (PREVIDELLI et al., 2011), considerando as recomendações do Guia Alimentar Para a População Brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Para esse fim, os itens do QFA foram agrupados de acordo com os componentes do IQD-R: “Frutas totais” (incluindo frutas e sucos de frutas naturais), “Frutas integrais”, “Vegetais totais”, “Vegetais verdes escuros e alaranjados, e

leguminosas” (inclui leguminosas apenas após a pontuação máxima do componente “Carnes, ovos e leguminosas” ser atingida), “Cereais totais” (incluindo cereais, raízes e tubérculos), “Cereais integrais”, “Leites e derivados” (incluindo leite de soja), “Carnes, ovos e leguminosas”, “Óleos” (inclui gorduras mono e poli-insaturadas, oleaginosas e óleo de peixe), “Gorduras saturadas”, “Sódio”, e “Calorias provenientes da gordura sólida, álcool, e açúcar de adição – Gord_AA” (PREVIDELLI et al., 2011).

O número de porções de cada componente do IQD-R foi expresso pela densidade energética, assim como o sódio (número de porções ou mg de sódio/1000 kcal), buscando-se coerência com o preconizado pelo Guia Alimentar Para a População Brasileira (BRASIL, 2006). O consumo de gorduras saturadas e Gord_AA foi expresso como percentual do total de energia consumido (PREVIDELLI et al., 2011).

O IQD-R se baseia em um sistema de pontuação para avaliação do consumo alimentar qualitativo. Para os componentes: “Frutas totais”, “Frutas integrais”, “Vegetais verdes escuros e alaranjados, e leguminosas”, “Cereais totais”, e “Cereais integrais” a pontuação varia de 0 a 5 pontos; para os grupos “Leites e derivados”, “Carnes, ovos e leguminosas”, e “Óleos”, a pontuação varia de 0 a 10 pontos. Para todos os componentes acima descritos, a ausência de consumo é equivalente à zero, e o cálculo proporcional foi realizado para estimar o consumo intermediário. A pontuação para os componentes “Gorduras saturadas” e “Sódio” varia de 0 a 10, e é inversamente proporcional ao consumo; as pontuações máxima e mínima foram definidas como 7% e $\geq 15\%$ do valor energético total (VET) para “Gorduras saturadas”, e $\leq 0,7$ g/1000 kcal e $\geq 2,0$ g/1000 kcal para “Sódio”, respectivamente. A pontuação proveniente do componente “Gord_AA” varia de 0 a 20, e é inversamente associada ao consumo, considerando como valores mínimo e máximo $\leq 10\%$ e $\geq 35\%$ do VET, respectivamente.

A soma das pontuações de todos os componentes resulta na pontuação final do IQD-R, que pode variar de 0 a 100. A pontuação total de 100 reflete a adequação do consumo alimentar conforme as recomendações do Guia Alimentar Para a População Brasileira (BRASIL, 2006). As pontuações do IQD-R foram categorizadas em tercís para fins de análises estatísticas descritivas.

3.7.5. Avaliação da Capacidade antioxidante da dieta (CaD)

A CaD foi calculada a partir das informações quantitativas dos alimentos consumidos habitualmente, obtidas por meio da transformação dos itens do QFA referentes a P0 e P1, utilizando a base de dados que utiliza como método o Poder redutor antioxidante férrico (FRAP) acerca de 3139 alimentos provenientes da Escandinávia, Estados Unidos da América, Europa, América do

Sul, África e Ásia (CARLSEN et al., 2010). Os dados sobre o Poder redutor antioxidante férrico (FRAP) acerca de cada alimento foram transformados em informação para 1 grama do alimento e posteriormente multiplicados pelo consumo diário quantitativo em gramas; a soma destes produtos resultou na CaD (mmol/dl).

Diante das dificuldades na escolha do alimento que representasse o alimento descrito no QFA, devido à: diversidade de opções de um mesmo alimento na base de dados, ausência da forma de preparo descrita tanto no QFA quanto na base de dados, e em alguns casos à ausência do alimento, principalmente no tocante alimentos tipicamente brasileiros, fez parte da etapa do cálculo da CaD o desenvolvimento de um protocolo para tomada de decisões acerca da escolha do item alimentar da base de dados e seu respectivo valor de capacidade antioxidante.

A criação do protocolo se deu por meio da participação como discente nas disciplinas "Tópicos Especiais em Nutrição: Capacidade Antioxidante Total da Dieta (NTR410143)" no segundo semestre do ano de 2018 e "Cálculo da Capacidade Antioxidante Total da Dieta (NTR410147)" no segundo semestre de 2019, coordenadas e ministradas pela Professora Patricia Faria Di Pietro, das quais participaram oito e seis alunos do curso de Pós Graduação em Nutrição nível Mestrado e Doutorado do PPGN, respectivamente. Especificamente na disciplina NTR410143 ocorreu a participação na organização do conteúdo programático e ministração das aulas "Bases teóricas da metodologia aplicada no cálculo da Capacidade Antioxidante Total da Dieta", como conteúdo teórico de forma expositiva, e "Cálculo da Capacidade Antioxidante Total da Dieta em bases de dados", constituindo a parte prática da disciplina. Ainda, fez parte da etapa de desenvolvimento do protocolo, a ministração do "Curso de Extensão Bases Teóricas da Metodologia Aplicada no Cálculo da Capacidade Antioxidante Total da Dieta (CaD)", juntamente com a aluna de Doutorado do PPGN Jaqueline Schroeder, e a Professora Doutora Patricia Faria Di Pietro, descrito em detalhes no item 5.1.1 da presente tese. A fim de sistematizar a parte prática das disciplinas e curso descritos acima, foi desenvolvida uma planilha no software Microsoft Excel[®] para cálculo da CaD utilizando a base de dados publicada por Carlsen e colaboradores (2010). Após a realização da atividade prática individual de cálculo da CaD de um QFA extraído da presente tese (pertencente à uma mulher da amostra selecionada aleatoriamente), foi realizada uma discussão em grupo acerca das decisões tomadas para cada alimento, e por conseguinte foi criado o protocolo de tomada de decisões para o cálculo da CaD (Apêndice 1), considerando o consenso coletivo dos alunos de Pós-Graduação em Nutrição do PPGN.

O protocolo de tomada de decisões para o cálculo da CaD (Apêndice 1) considerou inicialmente o alimento constante na base de dados com a mesma descrição apresentada no QFA. Na ausência de detalhes sobre forma de preparo ou condições de apresentação do alimento no QFA,

foi utilizada a média de capacidade antioxidante das versões constantes; no caso da ausência de opções para os alimentos em relação ao método de preparo ou apresentação na base de dados, foi utilizado o valor apresentado para o alimento, independentemente da forma de preparo descrita no QFA. Para os alimentos que apresentaram mais de uma opção nas tabelas (como por exemplo diferentes fabricantes do mesmo produto alimentício), a média da capacidade antioxidante foi o valor utilizado. Para os casos de alimentos não disponíveis nas bases de dados foram utilizados os dados de um item alimentar com composição nutricional semelhante, em relação à vitaminas e/ou compostos bioativos com ação antioxidante (USDA, 2005; NEPA 2011; USDA 2013; USDA, 2015a; USDA, 2015b), ou de alimentos que pertençam ao mesmo grupo botânico. Para fins de análises, os alimentos de origem vegetal foram agrupados de acordo com o Guia alimentar para população brasileira: cereais integrais, leguminosas, raízes e tubérculos, frutas totais e vegetais totais (BRASIL, 2014). Em relação ao principal tipo de antioxidante, esses alimentos foram agrupados como: vegetais crucíferos, ricos em isotiocianatos (ABBOUI et al., 2018); vegetais alaranjados e verde escuros, ricos em betacaroteno (NEPA, 2011); frutas cítricas, ricas em vitamina C (NEPA, 2011); e vegetais e frutas vermelhos, ricos em licopeno (MORITZ E TRAMONTE, 2006); e alimentos e bebidas ricos em polifenóis (PÉREZ-JIMÉNEZ et al., 2010; BOADO, FRETES E BRUMOVSKI, 2015).

3.7.6. Coleta do material biológico

Para a análise dos biomarcadores de estresse oxidativo, a coleta sanguínea foi realizada por profissionais capacitados, da área de enfermagem da Maternidade Carmela Dutra, durante a fase 1 do estudo. Foram coletadas amostras de 15 mL de sangue em jejum por meio de punção venosa no antebraço, em P0 e P1, os quais foram armazenados em dois tipos de tubos: um com separador para obtenção do soro, que foi utilizado para a avaliação da capacidade antioxidante sérica, e outro com EDTA (ácido etileno-diaminoacético), para a obtenção do plasma, destinado à análise dos demais biomarcadores de estresse oxidativo. A partir do sangue coletado em tubo contendo EDTA, separou-se uma alíquota do sangue para preparo do extrato ácido, por meio da adição de 300 µL de água deionizada gelada em eppendorfs contendo 300 µL de sangue, os quais foram agitados em vortex, e deixados em repouso por 10 minutos (no gelo); subsequentemente foram adicionados 150 µL de ácido tricloroacético (TCA) 20%, e os eppendorfs foram centrifugados a 12000 x g, a 4°C por 10 minutos. O sobrenadante foi coletado e armazenado a -80°C para posterior análise das concentrações de glutathiona reduzida (GSH). Após o preparo do extrato ácido, os tubos inicialmente preparados para coleta de plasma e soro foram centrifugados a 1000 x g por 10 minutos, permitindo

a separação das alíquotas destes materiais biológicos; subsequentemente analisou-se as concentrações de hidroperóxidos lipídicos plasmáticos, e as demais alíquotas de plasma e soro coletadas foram armazenadas a -80°C para as demais análises.

3.7.7. Análise bioquímica dos biomarcadores de estresse oxidativo

3.7.7.1. Glutathiona reduzida

As concentrações de glutathiona reduzida (GSH do inglês *Reduced Glutathione*) foram determinadas a partir do método descrito por Beutler e colaboradores (1963). Foram adicionados à 50 μL da amostra reservada em extrato ácido, 50 μL de ácido 3-ditionitrobenzóico 10 mM (DTNB) em tubos contendo 800 μL de tampão fosfato 0,2 M; após 3 minutos obteve-se a máxima formação do ânion tiolato (TNB), absorvância máxima em 412 nm; para o preparo do branco, substituiu-se a amostra em extrato ácido por água deionizada. Para cálculo das concentrações de GSH em $\mu\text{mol/L}$ utilizou-se a equação da reta com os valores da concentração e da absorvância da curva-padrão elaborada à partir do branco, preparada com diferentes concentrações de GSH. Considerando a diluição realizada para a obtenção do extrato ácido no início do experimento, o resultado final da fórmula descrita acima foi multiplicado por 2,5, para obtenção dos valores corrigidos das concentrações de GSH.

3.7.7.2. Capacidade antioxidante sérica

A capacidade antioxidante sérica foi determinada a partir do potencial antioxidante redutor férrico (FRAP do inglês *Ferric Reducing Antioxidant Power*) descrito por Benzie e Strain (1996). Os antioxidantes séricos são redutores do Fe^{3+} a Fe^{2+} , quelado pela 2,4,6-Tri(2-pyridil)-s-triazina (TPTZ) para formar o complexo Fe^{2+} , -TPTZ, com absorção máxima em 593 nm. Uma alíquota de 10 μL de soro foi misturada a 1 mL de 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. As amostras foram incubadas a 37°C por 15 minutos, para a subseqüente leitura da absorvância a 593 nm contra o branco da reação. Para cálculo da capacidade antioxidante sérica utilizou-se a equação de reta com os valores da concentração e da absorvância da curva-padrão produzida com diferentes concentrações de trolox. A capacidade antioxidante sérica foi expressa em $\mu\text{mol/L}$.

3.7.7.3. Hidroperóxidos lipídicos

O método da oxidação do ferro com alaranjado de xinelol (FOX do inglês Ferrous Oxidation-xylene orange) foi empregado na determinação das concentrações de hidroperóxidos lipídicos (HL) (NOUROOZ-ZADEH et al., 1994), o qual se baseia na rápida oxidação do Fe^{2+} a Fe^{3+} em meio ácido, mediada pelos hidroperóxidos lipídicos. O Fe^{3+} forma um complexo em combinação com alaranjado de xilenol, o que tem a sua absorvância determinada por espectrofotômetro a 560 nm. Para realização do ensaio, alíquotas de 130 μL de plasma foram misturadas a 20 μL de metanol ou 20 μL de trifenilfosfina (TPP) 20 mM em eppendorfs, os quais foram agitados em vortex e mantidos em temperatura ambiente, no escuro, por 30 minutos. Em seguida os tubos foram agitados a cada 10 minutos em vortex, e após esse procedimento 1,4 mL de reagente de trabalho FOX, contendo alaranjado de xilenol 1 mM, 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, foram adicionados aos tubos, agitados em vortex e, novamente, mantidos em temperatura ambiente, no escuro, por 60 minutos. Posteriormente os tubos foram agitados a cada 10 minutos em vortex, e ao fim desse período foram centrifugados a 16000 x g por 10 minutos. A absorvância das amostras foi lida em 560 nm contra um branco preparado com água. Os brancos foram preparados, substituindo a trifenilfosfina (TPP) 20 mM por metanol grau HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência). As concentrações de HL ($\mu\text{mol/L}$) nas amostras foi calculada com base na equação de reta elaborada com os valores da concentração e da absorvância da curva padrão, preparada com diferentes concentrações de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e da diferença entre as absorvâncias do branco e das amostras tratadas com TPP.

3.7.7.4. Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

A dosagem das concentrações de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS do inglês *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) é um marcador de peroxidação lipídica plasmática (ESTERBAUER, 1989). O ensaio se baseia na reação de uma molécula de malondialdeído (MDA do inglês *Malondialdehyde*), uma das principais TBARS, com duas moléculas de ácido tiobarbitúrico (TBA), resultando em duas moléculas de H_2O e a formação de um pigmento rosa. Alíquotas de 250 μL de amostra foram misturadas com 0,5 mL de ácido tricloroacético (TCA) a 20% em HCl 0,5 N, e com 50 μL de BHT 10 mM. Em seguida foram adicionados 0,5 mL de TBA a 1%, e esta mistura foi incubada a 100°C em banho-maria por 1 hora; após a incubação foi realizado o resfriamento em água com gelo, e foi adicionado 2,5 mL de butanol. Os tubos contendo a mistura foram agitados em vortex por 30 segundos, e em seguida foram centrifugados a 1000 x g

por 5 minutos. O sobrenadante foi separado, e sua absorvância foi determinada em 532 nm, acertando-se o zero do espectrofotômetro com o branco da reação, o qual foi elaborado a partir de água deionizada ao invés de amostra. A concentração de TBARS foi calculada utilizando-se a equação da reta com os valores da concentração e da absorvância da curva-padrão, preparada com diferentes concentrações de 1,1,3,3-tetramethoxypropano (TMP); os valores de TBARS foram expressos em $\mu\text{mol/L}$.

3.7.7.5. Proteínas carboniladas

Para dosar a oxidação de proteínas (proteínas carboniladas - PC) foi utilizado o método descrito por Levine e colaboradores (1990), que se baseia no princípio de que os radicais livres atacam resíduos de proteínas para produzir produtos com o grupo carbonil, o qual pode ser medido através da reação com 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH). Alíquotas de 100 μL de plasma foram misturadas a 600 μL de DNPH 10 mM e 600 μL de HCl 0,2 N em tubos Eppendorf. Os tubos foram agitados em vortex e em seguida, mantidos em temperatura ambiente no escuro por 60 minutos; ao longo desse período, os tubos foram agitados novamente utilizando o mesmo equipamento, a cada 10 minutos. Ao fim do período de 60 minutos, foram adicionados aos tubos 600 μL de TCA 20%, o quais foram agitados em vortex e novamente mantidos nas mesmas condições de temperatura e iluminação por 10 minutos. Ao fim do período de 10 minutos os tubos foram centrifugados a 11000 x g por 5 minutos a 4°C. O sobrenadante foi descartado e o precipitado foi lavado três vezes com 800 μL de etanol-acetato de etila (1:1). Após cada lavagem os tubos foram incubados a temperatura ambiente pelo período de 10 minutos, e posteriormente centrifugados a 15000 x g por 5 minutos, a 4°C. Ao fim do processo de centrifugação, foram adicionados 900 μL de guanidina 6,0 M (preparada em KH_2PO_4 20 mM) ao precipitado, que foi incubado em banho-maria a 37°C, por 60 minutos, sendo agitado continuamente. Após a incubação, os tubos foram centrifugados a 15000 x g por 10 minutos a 4°C e a absorvância foi lida em 360 nm para zerar o espectrofotômetro. Os brancos foram preparados com HCl 2 M em substituição ao DNPH. A fim de determinar as concentrações de proteínas totais, os brancos (100 μL) foram diluídos em 900 μL de solução de guanidina 6,0 M (1:9 g/v) e lidos em 280 nm. A concentração de proteínas totais (mg/L) foi calculada, utilizando-se a equação da reta com os valores da concentração e da absorvância em 280 nm da curva-padrão, preparada com diferentes concentrações de albumina bovina sérica. O conteúdo de proteínas carboniladas foi determinado pelo coeficiente de extinção molar de 22 mM e expresso em nmol/mg de proteínas.

3.8. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram organizados e digitados em planilhas do Microsoft Office Excel® versão 2016 e analisados no *software* estatístico Stata® versão 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). As variáveis contínuas foram submetidas ao teste de normalidade de Shapiro-Wilk, skewness, curtose e análise de histograma, e descritas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram descritas como valores absolutos e percentuais.

Os dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos e de estresse oxidativo contínuos foram descritos conforme os diferentes tercís de IQD-R e CaD, e tiveram suas diferenças avaliadas a partir da aplicação do teste ANOVA (dados simétricos) ou Kruskal Wallis (dados assimétricos). As variáveis categóricas foram descritas a partir dos valores absolutos e percentuais nos diferentes tercís de IQD-R e CaD, sendo testadas por meio do teste Qui-quadrado. Para verificar as diferenças nas variáveis contínuas entre P0 e P1, foi utilizado o teste t pareado ou Wilcoxon, de acordo com a normalidade dos dados. Ainda, as diferenças entre os dados descritivos da amostra foram analisados entre as mulheres que desenvolveram aversões alimentares durante a quimioterapia adjuvante (P1), e aquelas que não desenvolveram, a partir dos testes *t*-student or Mann-Whitney, e Qui-quadrado de Pearson.

A CaD foi ajustada para o consumo de energia de acordo com o método residual (WILLET, HOWE E KUSHI, 1997). Os biomarcadores TBARS, HL, e proteínas carboniladas foram transformados em logaritmo para serem incluídos nos modelos de regressão linear múltipla, que foi utilizada para investigar a associação entre a CaD, o IQD-R e os biomarcadores de estresse oxidativo em P0 e P1. Para avaliar se as mudanças na CaD e qualidade da dieta promoveram mudanças nos biomarcadores de estresse oxidativo entre P0 e P1, foram aplicados modelos de regressão logística a partir da dicotomização das variáveis dependentes e independentes. Modelos de regressão logística também foram utilizados para avaliar a associação entre a capacidade antioxidante, qualidade da dieta, biomarcadores de estresse oxidativo, e o surgimento de aversões alimentares, nos quais os scores do IQD-R, as concentrações de FRAP em mmol por dia (capacidade antioxidante da dieta), e as concentrações dos biomarcadores em P0 foram considerados as variáveis independentes, e o desenvolvimento de aversões alimentares o desfecho. Foram consideradas variáveis de confusão nos modelos de regressão ajustados: estágio do tumor, tipo do tumor, acometimento de linfonodos, raça, escolaridade, ingestão de álcool, tabagismo, utilização de suplementos nutricionais, IMC, CC, NAF em P0. Em P1, os modelos ajustados incluíram como variáveis confundidoras: tipo de cirurgia mamária, tipo de tratamento, tipo de hormonioterapia, e número de sessões de quimioterapia e radioterapia. Em todos os modelos ajustados, foram

adicionadas apenas as variáveis que apresentaram o coeficiente de regressão de $p \leq 0,20$, exceto a idade, que foi incluída em todos os modelos. Foi considerado como significativo o valor de $p < 0,05$.

3.9. ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Todas as pacientes participantes receberam orientações necessárias ao entendimento do protocolo da pesquisa, e participaram apenas aquelas que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (ANEXO 1), de acordo com a resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética da Maternidade Carmela Dutra (ANEXO 6), do Centro de Pesquisas Oncológicas - CEPON (ANEXO 7), e da Universidade Federal de Santa Catarina (ANEXOS 8 e 9).

4. RESULTADOS

4.1. ARTIGO 1: *Diet Quality Is Associated With Serum Antioxidant Capacity In Women With Breast Cancer: A Cross Sectional Study*

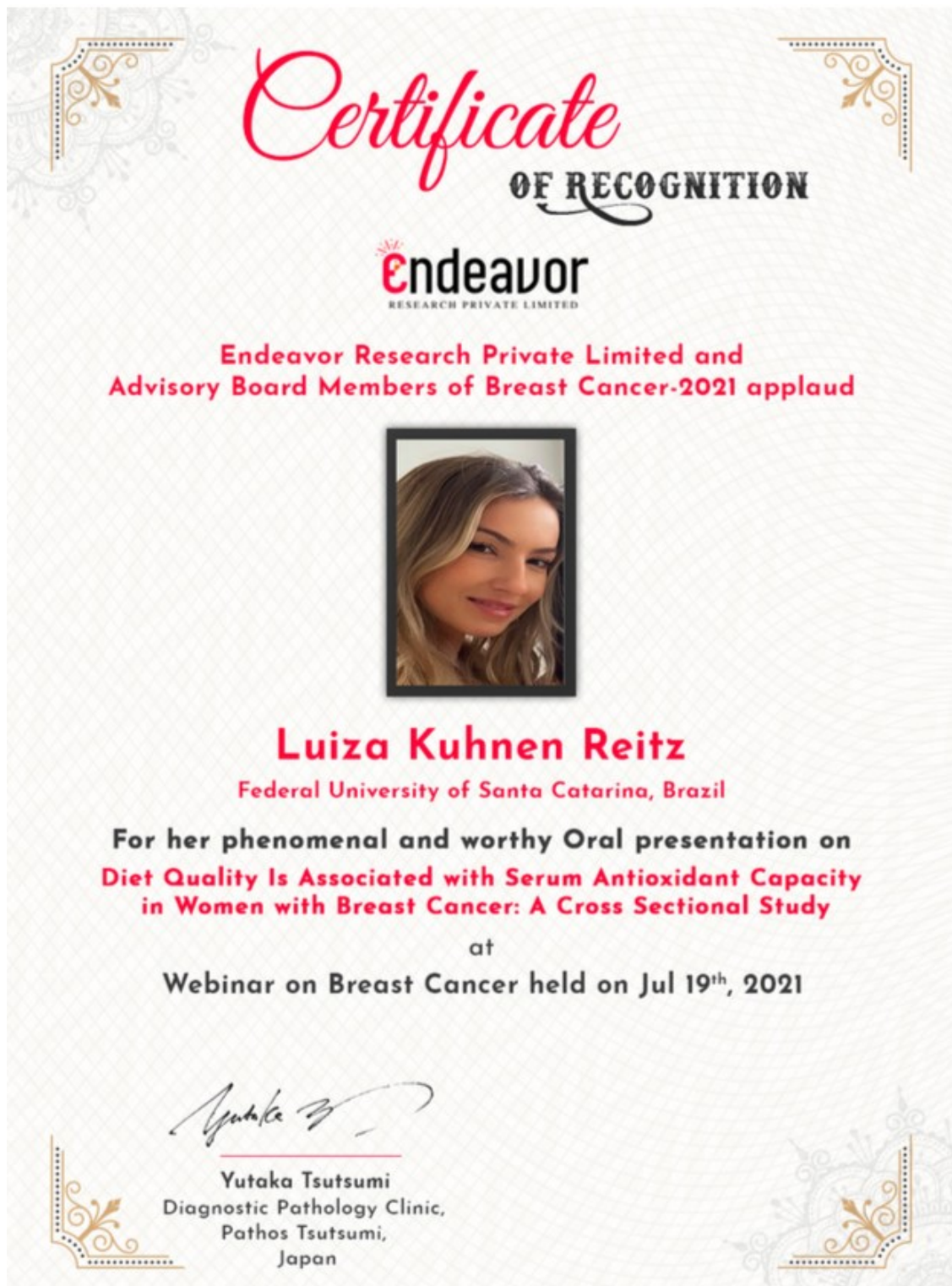
Periódico: Artigo publicado no periódico *Nutrients*

Versão publicada: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/115/htm>

Referência: REITZ, L. K.; BAPTISTA, S. L.; SANTOS, E. D. S.; HINNIG, P. F.; ROCKENBACH, G.; VIEIRA, F. G. K.; DE ASSIS, M. A. A.; DA SILVA, E. L.; BOAVENTURA, B. C. B.; PIETRO, P. F. D. Diet Quality Is Associated with Serum Antioxidant Capacity in Women with Breast Cancer: A Cross Sectional Study. **Nutrients**, v.13, n.1, 115, 2020.

Doi: <https://doi.org/10.3390/nu13010115>

4.1.1. Certificado da apresentação oral do resumo do artigo 1 "Diet Quality Is Associated With Serum Antioxidant Capacity In Women With Breast Cancer: A Cross Sectional Study" no evento internacional online "Webinar on breast cancer".



4.1.2. Certificado da apresentação do resumo do artigo 1 "A qualidade da dieta está associada a capacidade antioxidante sérica em mulheres com câncer de mama", no 16º Congresso Nacional da SBAN.

O resumo está disponível em: <https://www.sban2022.com.br/trabalhos/aprovados.php#menuanais>



4.2. ARTIGO 2: *Dietary Antioxidant Capacity Promotes A Protective Effect against Exacerbated Oxidative Stress in Women Undergoing Adjuvant Treatment for Breast Cancer in A Prospective Study*

Periódico: Artigo publicado no periódico *Nutrients*

Versão publicada: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/12/4324/htm>

Referência: REITZ, L. K.; SCHROEDER, J.; LONGO, G. Z.; BOAVENTURA, B. C. B.; DI PIETRO, P. F. Dietary Antioxidant Capacity Promotes a Protective Effect against Exacerbated Oxidative Stress in Women Undergoing Adjuvant Treatment for Breast Cancer in a Prospective Study. **Nutrients**, v.13, n.12, p.4324, 2021.

Doi: <https://doi.org/10.3390/nu13124324>

4.2.1. Certificado da apresentação do resumo "Capacidade antioxidante da dieta de mulheres com câncer de mama submetidas ao tratamento adjuvante" no Congresso Nacional Online de Nutrição Oncológica (CONUT ON).



4.2.2. Certificado da apresentação do resumo do artigo 2 "A Capacidade antioxidante da dieta promove efeito protetor contra o estresse oxidativo em mulheres submetidas ao tratamento adjuvante para o câncer de mama", apresentado no 16º Congresso Nacional da SBAN.

O resumo está disponível em: <https://www.sban2022.com.br/trabalhos/aprovados.php#menuanais>



4.3. ARTIGO 3: *Diet quality influences the occurrence of food aversions in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer*

Periódico: *International Journal of Environmental Research and Public Health*

Versão publicada: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/21/13915>

Referência: REITZ, L. K.; SCHROEDER, J.; RAICK, M.; DE FRAGAS HINNIG, P.; VIEIRA, F. G. K.; DE ASSIS, M. A. A.; DA SILVA, E. L.; DI PIETRO, G.; DI PIETRO, P. F. Diet Quality Influences the Occurrence of Food Aversions in Women Undergoing Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. **International journal of environmental research and public health**, v.19, n.21, 13915, 2020.

Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph192113915>

5. PRODUTOS TÉCNICOS

5.1. Ministração do Curso de Extensão Bases Teóricas da Metodologia Aplicada no Cálculo da Capacidade Antioxidante Total da Dieta (CaD)

O Curso de Extensão Bases Teóricas da Metodologia Aplicada no Cálculo da Capacidade Antioxidante Total da Dieta (CaD) foi ministrado pelas alunas de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Nutrição Luiza Kuhnen Reitz e Jaqueline Schroeder, e pela Professora Dra. Patrícia Faria Di Pietro, nos dias 10/03/22 e 17/03/2022, com carga horária total de 8 horas. Participaram deste curso 18 alunos do PPGN, e o objetivo deste foi paramentá-los tecnicamente na realização do cálculo da CaD.



5.2. Outubro rosa 2021: Participação como convidada da live "Alimentação para prevenção e tratamento do câncer de mama", com a Mastologia e Dra. Rebeca Neves Heinzen (via instagram)

A participação na live com a mastologista Dra. Rebeca Neves Heinzen, no dia 25/10/2021 teve por objetivo instruir as participantes à respeito das interações entre a alimentação e o risco de câncer de mama, bem como da alimentação adequada ao período de tratamento da doença. Ademais, foram respondidas dúvidas do público enviadas anteriormente à realização da live, bem como àquelas enviadas simultaneamente à atividade. Conforme as imagens abaixo, a live obteve 673 visualizações desde a data de sua realização. A íntegra da live pode ser visualizada no link: <https://www.instagram.com/tv/CVeJ306jWHY/?igshid=NDc0ODY0MjQ=>





673 visualizações · Curtido por lolazumblick
drarebecaheinzen Alimentação x câncer · Uma
conversa agradabilíssima com minha amiga a
nutricionista @luizakuhnenreitz!!!

5.4. Outubro rosa 2021: Projeto voluntário de realização de orientações nutricionais gratuitas de forma remota para prevenção e tratamento do câncer de mama

A atividade foi realizada no âmbito do outubro rosa do ano de 2021, pelas Doutorandas do PPGN Luiza Kuhnen Reitz e Jaqueline Schroeder, e teve por objetivo orientar individualmente e de forma gratuita as mulheres interessadas na prevenção ou aquelas que estavam em tratamento para o câncer de mama, à respeito da alimentação e nutrição específica para cada caso. A atividade foi realizada no período de 18/10/2021 a 25/10/2021, por meio de atendimentos individualizados com duração de uma hora via google meet, nos quais as participantes receberam orientações nutricionais verbalmente e por escrito, enviadas via whatsapp. Participaram 21 mulheres no total.



OUTUBRO ROSA

Orientação nutricional online
para prevenção e tratamento
do câncer de mama



Nut. Luiza K. Reitz
Doutoranda em
Nutrição UFSC
@luizakuhnenreitz



Nut. Jaqueline Schroeder
Doutoranda em
Nutrição UFSC
@jaqueschroeder

Agende seu horário
 (48) 99611-9984
(47) 99903-9018

GENE
Grupo de Estudos em Nutrição
e Estresse Oxidativo - UFSC



Evento gratuito

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese atendeu aos objetivos propostos de: 1-Investigar a associação entre a qualidade da dieta e biomarcadores de estresse oxidativo; 2-Criar um protocolo de tomada de decisões para o cálculo da capacidade antioxidante da dieta, permitindo a sua aplicação na investigação das associações com os biomarcadores de estresse oxidativo; 3-Investigar a influência da capacidade antioxidante, qualidade da dieta e biomarcadores de estresse oxidativo sobre o surgimento de aversões alimentares, em mulheres submetidas ao tratamento adjuvante para o câncer de mama.

De acordo com as publicações realizadas, foi possível observar que a qualidade da dieta promoveu impacto positivo em um biomarcador de capacidade antioxidante sérica, antes do início do tratamento adjuvante, e, no entanto, não mostrou influência nos biomarcadores de estresse oxidativo na vigência do tratamento adjuvante para o câncer de mama. Adicionalmente, a qualidade da dieta antes do tratamento adjuvante se mostrou inversamente associada ao desenvolvimento de aversões alimentares, o que pode abrir oportunidade para o desenvolvimento de intervenções nutricionais precoces, objetivando melhores desfechos do tratamento adjuvante para o câncer de mama.

Ainda que os resultados sejam promissores para a prática clínica, é importante salientar que o método para avaliação da capacidade antioxidante da dieta e de avaliação do consumo alimentar (QFA) possuem limitações:

1. Os alimentos constantes na base de dados para cálculo da CaD geralmente não provêm da região em que estas mulheres habitavam na ocasião da coleta, podendo ser passível de erros nas concentrações de antioxidantes;
2. As informações utilizadas no cálculo da CaD na presente pesquisa foram por vezes adaptadas, conforme o protocolo desenvolvido para o cálculo da CaD;
3. A metodologia aplicada para a análise da capacidade redutora férrica dos alimentos pelos pesquisadores que desenvolveram a base de dados para CaD é passível de erros de aferição;
4. O QFA é uma lista fixa de alimentos, o que pode omitir o consumo de alimentos ricos em antioxidantes;
5. O QFA não considera o consumo de suplementos alimentares com ação antioxidante, podendo ser um viés nos resultados.

Mesmo com as limitações dos métodos descrita acima, a capacidade antioxidante da dieta antes e durante o tratamento adjuvante promoveu um efeito atenuador da exacerbação do estresse oxidativo, e parece que a variedade de fontes de antioxidantes influenciou nesses resultados, já que

as diferentes moléculas com ação antioxidante proveniente dos alimentos agem em sinergismo. Considerando que o estresse oxidativo é um fator central no desenvolvimento de toxicidade e efeitos colaterais do tratamento, os quais estão ligados ao aumento da mortalidade e piores desfechos, esses resultados podem trazer informações importantes para o desenvolvimento de estratégias nutricionais a serem aplicadas à mulheres com câncer de mama, antes e após a adjuvância, sem contudo afetar a eficácia do tratamento, fenômeno observado em resposta ao consumo de suplementos antioxidantes, podendo ser por sua vez promissora na melhora dos desfechos no tratamento de mulheres com neoplasia mamária.

REFERÊNCIAS

ABBAOUI, B.; LUCAS, C.R.; RIEDL, K.M.; CLINTON, S.K.; MORTAZAVI, A. Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates, and Bladder Cancer Prevention. **Molecular Nutrition Food & Research**, v.62, 2018.

ABSHIRINI, M.; SIASSI, F.; KOOHDANI, F.; QORBANI, M.; MOZAFFARI, H.; ASLANI, Z.; et al. Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with depression, anxiety and some oxidative stress biomarkers in postmenopausal women: a cross-sectional study. **Annals of General Psychiatry**, 2019.

ALMEIDA, E.P.M.; GUTIÉRREZ, M.G.R.; ADAMI, N.P. Monitoramento e avaliação dos efeitos colaterais da quimioterapia em pacientes com câncer de cólon. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.12, n.5, p.760–766, 2004.

ALTHUIS, M.D.; FERGENBAUM, J.H.; GARCIA-CLOSAS, M.; BRINTON, L.A.; MADIGAN, M.P.; SHERMAN, M.E. Etiology of hormone receptor-defined breast cancer: A systematic review of the literature. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, v. 13, n.10, p.1558–1568, 2004.

AMERICAN BREAST CANCER FOUNDATION. **Types of breast cancer**. Disponível em: <<https://www.abcf.org/about-breast-cancer/types-of-breast-cancer/>>. Acesso em: 10 de agosto de 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast cancer early detection and diagnosis (2022a)**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-biopsy.html>>. Acesso em: 06 de agosto de 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Breast Biopsy (2022b)**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/screening-tests-and-early-detection/breast-biopsy.html>>. Acesso em: 07 de agosto de 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Types of breast cancer (2021b)**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>>. Acesso em: 08 de agosto de 2021.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Understanding a breast cancer diagnosis (2021a)**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>>. Acesso em: 06 de agosto de 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **What is breast cancer?** Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>>. Acesso em: 08 de agosto de 2019a.

AMIANO, P.; MOLINA-MONTES, E.; MOLINUEVO, A.; HUERTA, J.-M.; ROMAGUERA, D.; GRACIA, E.; et al. Association study of dietary non-enzymatic antioxidant capacity (NEAC) and colorectal cancer risk in the Spanish Multicase-Control Cancer (MCC-Spain) study. **European Journal of Nutrition**, 2018.

ANDERSON, S.J.; WAPNIR, I.; DIGNAM, J.J.; FISHER, B.; MAMOUNAS, E.P.; JEONG, J.H.; et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v.27, n.15, p.2466–2473, 2009.

ANDERSON, W.F.; ROSENBER, P.S.; PRAT, A.; PEROU, C.M.; SHERMAN, M.E. How many etiological subtypes of breast cancer: Two, three, four, or more? **Journal of The National Cancer Institute**, v.106, n.8, p.1-11, 2014.

ANDRADE, S.C.; PREVIDELLI, A.N.; MARCHIONI, D.M.L.; FISBERG, R.M. Evaluation of the reliability and validity of the Brazilian Healthy Eating Index Revised. **Rev Saúde Pública**, v.47, n.4, p.675–683, 2013.

APAK, R.; GUCLU, K.; OZYUREK, M.; CELIK, S.E. Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay. **Microchimica Acta**, v.160, p.413–419, 2008.

BACCHETTI, T.; TURCO, I.; MORRESI, C.; FERRETTI, G. Relationship of fruit and vegetable intake to dietary antioxidant capacity and markers of oxidative stress: A sex-related study. **Nutrition**, 61:164-172, 2019.

BALMANA, J.; DIEZ, O.; RUBIO, I.T.; CARDOSO, F. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v.6, p.31-34, 2011.

BASTIDE, N.; DARTOIS, L.; DYEVE, V.; DOSSUS, L.; FAGHERAZZI, G.; SERAFINI, M.; ET AL. Dietary antioxidant capacity and all-cause and cause-specific mortality in the E3N/EPIC cohort study. **European Journal of Nutrition**, v.56, p.1233–1243, 2017.

BAWAKED, R.A.; SCHRODER, H.; RIBAS-BARBA, L.; IZQUIERDO-PULIDO, M.; PÉREZ-RODRIGO, C.; FÍTO, M.; SERRA-MAJEM, L. Association of diet quality with dietary inflammatory potential in youth. **Food & Nutrition Research**, n. 61, v.1, 2017.

BEN, M. L. **Quanto pesa?: tabela de pesos e medidas de alimentos**. Porto Alegre: Ediplat, 2007.120p.

BENZIE, I.F.; STRAIN, J.J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, v.239, n.1, p.70-76, 1996.

BERKER, K.I.; OZDEMIR, O.F.A.; OZYURT, D.; DEMIRATA, B. APAK R. Modified Folin–Ciocalteu antioxidant capacity assay for measuring lipophilic antioxidants. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.61, n.20, p.4783-4791, 2013.

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

BOADO, L.S.; FRETES, R.M.; BRUMOVSKY, L.A. Bioavailability and antioxidant effect of the *Ilex Paraguariensis* polyphenols. **Nutrition & Food Science**, v.45, p.326–335, 2015.

BOAKES, R.A.; TARRIER, N.; BARNES, B.W.; TATTERSALL, M.H. Prevalence of anticipatory nausea and other side-effects in cancer patients receiving chemotherapy. **European Journal of Cancer**, v.29A, n.6, p.866-870, 1993.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M.E.; BERSSET, C. Use of free-radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie**, v.28, p.25-30, 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Câncer de mama**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 08 de agosto de 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estatísticas de câncer**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em 05 de agosto de 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta número 4, de 23 de janeiro de 2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. Diário Oficial da União, 23 de janeiro de 2018.

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. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2018-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em 04 de agosto de 2019b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>>. Acesso em 04 de julho de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição (2006). **Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável**. Ministério da Saúde, Brasília.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **TNM: classificação de tumores malignos**. 6. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.L.; TORRE, L.A.; JEMAL, A. 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.

BRAY, F.; MCCARRON, P.; PARKIN, D.M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. **Breast Cancer Research**, v.6, n.6, p.229-239, 2004.

BRIEGER, K.; SCHIAVONE, S.; MILLER, F.J.; KRAUSE, K.H. Reactive oxygen species: from health to disease. **Swiss Medical Weekly**, v.142, 2012.

BRIGHENTI, F.; VALTUEÑA, S.; PELLEGRINI, N.; ARDIGÒ, D.; DEL RIO, D.; SALVATORE, S.; et al. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related

to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. **British Journal of Nutrition**, v.93, n.5, p.619-25, 2005.

CARLSEN, M. H. et al. The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. **Nutrition Journal**, v. 9, n. 3, p. 2-11, 2010.

CAVALIERI E, FRENKEL K, LIEHR JG, ROGAN E, ROY D. Estrogens as endogenous genotoxic agents–DNA adducts and mutations. **J Natl Cancer Inst Monographs**, v.27, p.75–93, 2000.

CECCATTO, V.; DI PIETRO, P.F.; PREVIDELLI, A.N.; VIEIRA, F.G.K.; SCHIAVON, C.C.; ENGEL, R.; et al. Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) of women before and during adjuvant treatment for breast cancer. **Nutrición Hospitalaria**, v.30, n.5, p.1101-1109, 2014.

PEROU, C. M.; SØRLIE, T.; EISEN, M.B.; VAN DE RIJN, M.; JEFFREY, S. S.; REES, C. A.; et al. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, v.406, n.6797, p.747–752, 2000.

CHEN, Y.; JUNGSUWADEE, P.; VORE, M.; BUTTERFIELD, D.A.; ST CLAIR, D.K. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. **Molecular Interventions**, v.7, n.3, p.147–156, 2007.

CHEN, X.; WANG, Q.; ZHANG, Y.; XIE, Q.; TAN, X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. **Value Health**, v.22, n.1, p.104-128, 2019.

COLARUSSO, L.; SERAFINI, M.; LAGERROS, Y.T.; NYREN, O.; LA VECCHA, C.; ROSSI, M.; et al. Dietary antioxidant capacity and risk for stroke in a prospective cohort study of Swedish men and women. **Nutrition**, v.33, p.234-239, 2017.

COMEAU, T.B.; EPSTEIN, J.B.; MIGAS, C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. **Supportive Care in Cancer**, v.9, n.8, p.575-580, 2001.

COOKE, M.S.; EVANS, M.D.; DIZDAROGLU, M.; LUNEC, J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. **The FASEB Journal**, v.17, n.10, p.1195-1214, 2003.

CORDOBA, E.E.; ABBA, M.C.; LACUNZA, E.; FERNÁNDEZ, E.; GUERCI, A.M. Polymorphic variants in oxidative stress genes and acute toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy. **Cancer Research and Treatment**, v.48, n.3, p.948-954, 2016.

CUSTODIO, I.D.; MARINHO EDA, C.; GONTIJO, C.A.; PEREIRA, T.S.; PAIVA, C.E.; MAIA, Y.C. Impact of Chemotherapy on Diet and Nutritional Status of Women with Breast Cancer: A Prospective Study. **PLoS One**, v. 11, n. 6, 2016.

DAKER, M.; ABDULLAH, N.; VIKINESWARY, S.; GOH, P.C.; KUPPUSAMY, U.R.; Antioxidant from maize and maize fermented by *Marasmiellus* sp. as stabiliser of lipid-rich foods. **Food Chemistry**, v.107, n.3, p.1092-1098, 2008.

DAHLGREN, D.; SJOBLOM, M.; HELLSTROM, P.M.; LENNERNAS, H. Chemotherapeutics-Induced Intestinal Mucositis: Pathophysiology and Potential Treatment Strategies. *Frontiers in pharmacology*, v.12, p.681417, 2021.

DE CICCO, P.; CATANI, M.V.; GASPERI, V.; SIBILANO, M.; QUAGLIETTA, M.; SAVINI, I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. **Nutrients**, v.11, n.7, 2019.

DE PERGOLA, G.; SILVESTRIS, F. Obesity as a major risk factor for cancer. **Journal of Obesity**, 2013.

DESNOYERS, A.; RIESCO, E.; FULOP, T.; PAVIC, M. Physical activity and cancer: Update and literature review. **Revue de Médecine Interne**, v.37, n.6, p.399-405, 2016.

DI GIUSEPPE, R.; ARCARI, A.; SERAFINI, M.; DI CASTELNUOVO, A.; ZITO, F.; DE CURTIS, A. et al. Total dietary antioxidant capacity and lung function in an Italian population: a favorable role in premenopausal/never smoker women. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.66, p.61–68, 2012.

DI PIETRO, P.F.; MEDEIROS, N.I.; VIEIRA, F.G.; FAUSTO, M.A.; BELLÓ-KLEIN, A. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. **Nutrición Hospitalaria**, v.22, n.5, p.565-572, 2007.

DOSSUS, L.; BOUTRON-ROUULT, M.C.; KAAKS, R.; GRAM, I.T.; VILIER, A.; FERVERS, B.; et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. **International Journal of Cancer**, v.134, n.8, p.1871-1888, 2014.

DRARENI, K.; BENSAFI, M.; GIBOREAU, A.; DOUGKAS, A. Chemotherapy-induced taste and smell changes influence food perception in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v.29, n.4, p. 2125-2132, 2021.

DU, M.; LIU, S.H.; MITCHELL, C.; FUNG, T.T. Associations between Diet Quality Scores and Risk of Postmenopausal Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer: A Systematic Review. **Journal of Nutrition**, v.148, n.1, p.100-108, 2017.

ESTERBAUER, H.; ZOLLNER, H. Methods for determination of aldehydic lipid peroxidation products. **Free Radical Biology Medicine**, v.7, n.2, p.197-203, 1989.

FISBERG, R.M.; SLATER, B.; BARROS, R.R.; LIMA, F.D.; CESAR, C.L.G.; CARANDINA, L.; et al. Índice de Qualidade da Dieta: avaliação da adaptação e aplicabilidade. **Revista de Nutrição**, v.17, n.3, p.301-318, 2004.

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.

GABAI-KAPARA, E.; LAHAD, A.; KAUFMAN, B.; FRIEDMAN, E.; SEGEV, S.; RENBAUM, P.; et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.111, n.39, p.14205-14210, 2014.

GALVAN, D.; PIETRO, P.F.; VIEIRA, F.G.; AMBROSI, C.; CESA, C.; CARDOSO, A.L.; et al. Increased body weight and blood oxidative stress in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. **Breast Journal**, v.19, n.5, p.555-557, 2013.

GAUDET, M.M.; GAPSTUR, S.M.; SUN, J.; DIVER, W.R.; HANNAN, L.M.; THUN, M.J. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v.105, n.8, p.515-525, 2013.

GEBREMEDHIN, T.K.; CHERIE, A.; TOLERA, B.D.; ATINAFY, B.T.; DEMELEW, T.N. Prevalence and risk factors of malnutrition among adult cancer patients receiving chemotherapy treatment in cancer center, Ethiopia: Cross-sectional study. **Heliyon**, p. e07362, 2021.

GEORGE, S.M.; NEUHouser, M.L.; MAYNE, S.T.; IRWIN, M.L.; ALBANES, D.; GALI, M.H.; et al. Postdiagnosis diet quality is inversely related to a biomarker of inflammation among breast cancer survivors. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, v.19, n.9, p.2220-2228, 2010.

GÉRARD, C.; BROWN, K.A. Obesity and breast cancer - Role of estrogens and the molecular underpinnings of aromatase regulation in breast adipose tissue. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v.466, p.15-30, 2018.

GIFKINS, D.; OLSON, S.H.; DEMISSIE, K.; LU, S.E.; KONG, A.N.; BANDERA, E.V. Total and individual antioxidant intake and endometrial cancer risk: results from a population-based case-control study in New Jersey. **Cancer Causes and Control**, v.23, n.6, p.887-895, 2012.

GOMES JUNIOR, A.L.; PAZ, M.F.C.J.; SILVA, L.I.S.; CARVALHO, S.C.; SOBRAL, A.L., MACHADO, K.C.; et al. Serum oxidative stress markers and genotoxic profile induced by chemotherapy in patients with breast cancer: a pilot study. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2015, p.1-11, 2015.

GOODWIN, J.S.; BRODWICK, M. Diet, aging, and cancer. **Clin Geriatr Med**, v.11, p.577-589, 1995.

GRISWOLD, R. M. **Estudo Experimental dos Alimentos**. São Paulo: Edgard Blücher, 1972, 461p.

GORAYA, J. S. Vitamin B12 deficiency in Indian infants and children. **Pediatrics and international child health**, v. 40, n. 2, p. 75-77, 2020.

GROSSO, G.; BUSCEMI, S.; GALVANO, F.; MISTRETTA, A.; MARVENTANO, S.; LA VELA, V.; et al. Mediterranean diet and cancer: epidemiological evidence and mechanism of selected aspects. **BMC Surgery**, v. 13, p. 1-9, 2013.

GUNTER, M.J.; WANG, T.; CUSHMAN, M.; XUE, X.; WASSERTHEIL-SMOLLER, S.; STRICKER, H.D.; et al. Circulating Adipokines and Inflammatory Markers and Postmenopausal Breast Cancer Risk. **Journal of the National Cancer Institute**, v.107, n.9, 2015.

GURER-ORHAN, H.; INCE, E.; KONYAR, D.; SASO, L.; SUZEN, S. The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer. **Current Medicinal Chemistry**, v.25, n.33, p.4084-4101, 2018.

GUTTERIDGE, J.M.C.; HALLIWELL, B. Mini-Review: Oxidative stress, redox stress or redox success? **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.502, n.2, p.183-186, 2018.

HALLIWELL B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? **The Biochemical journal**, v. 401, n. 1, p.1-11, 2007.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free Radicals in Biology and Medicine**. New York: Oxford University Press: 1999.

HALVORSEN, B.L.; CARLSEN, M.H.; PHILLIPS, K.M.; BOHN, S.K.; HOLTE, K.; JACOBS, D.R.JR.; et al. Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.84, p.95–135, 2006.

HALVORSEN, B.L.; HOLTE, K.; MYHRSTAD, M.C.; BARIKMO, I.; HVATTUM, E.; REMBERG, S.F.; et al. A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. **Journal of Nutrition**, v.132:461–71, 2002.

HAN, D.; CHUNG, M.; PARK, Y. Association of Dietary Total Antioxidant Capacity with Cancer Recurrence and Mortality among Breast Cancer Survivors: A Prospective Cohort Study. **Nutrition and Cancer**, v.74, n.9, p.3253-3262, 2022.

HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v.144, p.646–74, 2011.

HARIDASS, V.; ZIOGAS, A.; NEUHAUSEN, S.L.; ANTON-CULVER, H.; ODEGAARD, A.O. Diet Quality Scores Inversely Associated with Postmenopausal Breast Cancer Risk Are Not Associated with Premenopausal Breast Cancer Risk in the California Teachers Study. **Journal of Nutrition**, v.148, n.11, p.1830-1837, 2018.

HERMSDORFF, H.H.; PUCHAU, B.; VOLP, A.C.; BARBOSA, K.B.; BRESSAN, J.; ZULET, M.A.; et al. Dietary total antioxidant capacity is inversely related to central adiposity as well as to metabolic and oxidative stress markers in healthy young adults. **Nutrition and metabolism**, p. 1-8, 2011.

HERMSDORFF, H.H.; ZULET, M.A.; PUCHAU, B.; MATÍNEZ, J.A. Fruit and vegetable consumption and proinflammatory gene expression from peripheral blood mononuclear cells in young adults: a translational study. **Nutrition and Metabolism**, v.7, p.1-11, 2010.

HETCH, F.; PESSOA, C.F.; GENTILE, L.B.; ROSENTHAL, D.; CARVALHO, D.P.; FORTUNATO, R.S. 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.

HILDEBRAND, J.S.; GAPSTUR, S.M.; CAMPBELL, P.T.; GAUDET, M.M.; PATEL, A.V. Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, v.22, n.10., p.1906-1912, 2013.

HINKELMANN, J.V.; POSSA, L.O.; DE OLIVEIRA, C.A.; FARIA, B.S.; HERMSDORFF, H.H.M.; ROSA, C.O.B. Food preferences and aversions of patients undergoing chemotherapy, radiotherapy and/or hematopoietic stem cell transplantation. **Clinical Nutrition ESPEN**, v.44, p.331-336, 2021.

HOLMES, S. Food avoidance in patients undergoing cancer chemotherapy. **Supportive Care Cancer**, v.1, n.6, p.326-330, 1993.

HUANG, D.; OU, B.; PRIOR, R.L.; The chemistry behind antioxidant capacity assay. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.53, p.1841–1856, 2005.

IOM. Institute of Medicine of the National Academies. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids**. Washington, DC: The National Academies Press, 2005.

IWASE, T.; WANG, X.; SHRIMANKER, T.V.; KOLONIN, M.G.; UENO, N.T. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.186, p.273–283, 2021.

IZANO, M.A.; FUNG, T.T.; CHIUVE, S.S.; HU, F.B.; HOLMES, M.D. Are Diet Quality Scores After Breast Cancer Diagnosis Associated with Improved Breast Cancer Survival? **Nutrition and Cancer**, v. 65, n. 6, p. 820–826, 2013.

JACOBSEN, P.B.; BOVBJERG, D.H.; SCHWARTZ, M.D.; ANDRYKOWSKI, M.A.; FUTTERMAN, A.D.; GILEWSKI, T.; et al. Formation of food aversions in cancer patients receiving repeated infusions of chemotherapy. **Behaviour Research and Therapy**, v.31, n.8, p.739-748, 1993.

JALALI, S.; HEIDARI, Z.; DE COURTEN, B.; RASHIDKHANI, B. Dietary Total Antioxidant Capacity and Odds of Breast Cancer: A Case-Control Study. **Nutrition and Cancer**, p.1-8, 2022.

JANG, H.; CHUNG, M.S.; KANG, S.S.; PARK, Y. Association between the Dietary Inflammatory Index and Risk for Cancer Recurrence and Mortality among Patients with Breast Cancer. **Nutrients**, v.10, n.8, 2018.

JAYASEKARA, H.; MACINNIS, R.J.; HODGE, A.M.; ROOM, R.; MILNE, R.L.; HOPPER, J.L.; et al. Is breast cancer risk associated with alcohol intake before first full-term pregnancy? **Cancer Causes and Control**, v.27, n.9, p.1167-1174, 2016.

JIANG, Y. ; GU, L.; ZHANG, Z.; ZHAO, J.; WAN, C. Severe Zinc Deficiency Causes the Loss and Apoptosis of Olfactory Ensheathing Cells (OECs) and Olfactory Deficit. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 71, n. 4, p. 869-878, 2021.

JONES, R.L.; CONSTANTINIDOU, A.; REIS-FILHO, J.S. Molecular Classification of Breast Cancer. **Surgical Pathology Clinics**, v.5, n.3, p.701-717, 2012.

KARIMI, Z.; BAHADORAN, Z.; ABEDINI, S.; HOUSHYAR-RAD, A.; RASHIDKHANI, B. Dietary total antioxidant capacity and the risk of breast cancer: a case–control study. **Eastern Mediterranean Health Journal = La revue de santé de la Méditerranée orientale**, v. 21, n. 8, p. 564-571, 2015.

KEY, T.; APPLEBY, P.; BARNES, I.; REEVES, G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. **Journal of the National Cancer Institute**, v.94, n.8, p.606-616, 2002.

KIM, J.Y.; YANG, Y.J.; YANG, Y.K.; OH, S.Y.; HONG, Y.C.; LEE, E.K.; et al. Diet quality scores and oxidative stress in Korean adults. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.65, n.12, p.1271-1278, 2011.

- KIM, K.; VANCE, T.M.; CHUN, O.K. Estimated intake and major food sources of flavonoids among US adults: changes between 1999-2002 and 2007-2010 in NHANES. **European Journal of Nutrition**, v.55, n.2, p.833-843, 2016.
- KIM, Y.; KIM, Y.J.; LIM, Y.; OH, B.; KIM, J.Y.; BOUWMAN, J.; et al. Combination of Diet Quality Score, Plasma Carotenoids, and Lipid Peroxidation to Monitor Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2018.
- KIM, Y.H.; KIM, G.M.; SON, S.; SONG, M.; PARK, S.; CHUNG, H.C.; et al. Changes in taste and food preferences in breast cancer patients receiving chemotherapy: a pilot study. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 3, p. 1265-1275, 2020.
- KOHLMEIER, L.; SIMONSEN, N.; MOTTUS, K. Dietary modifiers of carcinogenesis. **Environ Health Perspectives**, v.103, p.177-184, 1995.
- KUCHENBAECKER, K.B.; HOPPER, J.L.; BARNES, D.R.; PHILLIPS, K.A.; MOOJU, T.M.; ROOS-BLOM, M.J.; et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. **JAMA**, v.317, p.2402-2416, 2017.
- LEACH, J.K.; VAN TUYLE, G.; LIN, P.S.; SCHMIDT-ULLRICH, R.; MIKKELSEN, R.B. Ionizing radiation-induced, mitochondria-dependent generation of reactive oxygen/nitrogen. **Cancer Research**, v.61, n.10, p.3894-390, 2001.
- LEVINE, R. L.; GARLAND, D.; OLIVER, C.N.; AMICIM A.; CLIMENT, I.; LENZ, A.G.; et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. **Methods Enzymol**, v. 186, p. 464-478, 1990.
- LIOCHEV, S.I.; FRIDOVICH, I. The relative importance of HO* and ONOO- in mediating the toxicity of O*- . **Free Radical Biology and Medicine**, v.26, n.5-6, p.777-778.
- LIU, Y.; NGUYEN, N.; COLDITZ, G.A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. **Women's Health**, v.11, n.1, p.65-77, 2015.
- MACACU, A.; AUTIER, P.; BONIOL, M.; BOYLE, P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.154, n.2, p.213-224, 2015.
- MANCINI, F.R.; AFFRET, A.; DOW, C.; BALKAU, B.; BONNET, F.; BOUTRON-RUAULT, M.C.; et al. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes in the large prospective E3N-EPIC cohort. **Diabetologia**, v.61, n.2, p.308-316, 2018.
- MARINHO, E.D.C.; CUSTÓDIO, I.D.D.; FERREIRA, I.B.; CRISPIM, C.A.; PAIVA, C.E.; MAIA, Y.C.P. Relationship between food perceptions and health-related quality of life in a prospective study with breast cancer patients undergoing chemotherapy. **Clinics (Sao Paulo)**, v.73, e411, 2018.
- MARTINS, A.M.; BELLO MOREIRA, A.S.; CANELLA, D.S.; RODRIGUES, J.; SANTIN, F.; WANDERLEY, B.; et al. Elderly patients on hemodialysis have worse dietary quality and higher consumption of ultraprocessed food than elderly without chronic kidney disease. **Nutrition**, v.41, p.73-79, 2017.

MATTES, R.D.; CURRAN, W.J. JR.; ALAVI, J.; POWLIS, W.; WHITTINGTON, R. Clinical implications of learned food aversions in patients with cancer treated with chemotherapy or radiation therapy. **Cancer**, v.7, n1., p.192-200, 1992.

MATSUI, A.; IKEDA, T.; ENOMOTO, K.; HOSODA, K.; NAKASHIMA, H.; OMAE, K.; et al. Increased formation of oxidative DNA damage, 8- hydroxy-2' -deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes. **Cancer Letters**, v.151, p.87-95, 2000.

MCDONALD, E.S.; CLARK, A.S.; TCHOU, J.; ZHANG, P.; FREEDMAN, GM. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. **The Journal of Nuclear Medicine**, v.57, p.9S-16S, 2016.

MCKEAGUE, A.; WILSON, D.; NELSON, J. Staurosporine-induced apoptosis and hydrogen peroxide-induced necrosis in two human breast cell lines. **British Journal of Cancer**, v.88, n.1, p.125-131, 2003.

MITRA, S.; NGUYEN, L.N.; AKTER, M.; PARK, G.; CHOI, E.H.; KAUSHIK, N.K. Impact of ROS Generated by Chemical, Physical, and Plasma Techniques on Cancer Attenuation. **Cancers**, v.11, n.7, 2019.

MONGARET, C.; ALEXANDRE, J.; THOMAS-SCHOEMANN, A.; BERMUDEZ, E.; CHÉREAU, C.; NICCO, C.; et al. Tumor invasion induced by oxidative stress is dependent on membrane ADAM 9 protein and its secreted form. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 4, p.791-798, 2011.

MORADI, S.; ISSAH, A.; MOHAMMADI, H.; MIRZAEI, K. Associations between dietary inflammatory index and incidence of breast and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition**, v.55-56, p.168-178, 2018.

MORITZ, B.; TRAMONTE, V.L.C. Bioavailability of lycopene. **Revista de Nutrição**, v.19, p. 265-273, 2006.

MUNSELL, M.F.; SPRAGUE, B.L.; BERRY, D.A.; CHISHOLM, G.; TRENTHAM-DIETZ, A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. **Epidemiologic Reviews**, v.36, p. 114-136, 2014.

MUSARRAT, J.; AREZINA-WILSON, J.; WANI, A.A. Prognostic and aetiological relevance of 8-hydroxyguanosine in human breast carcinogenesis. **European Journal of Cancer**, v.32A, n.7, p.1209-1214, 1996.

NATIONAL BREAST CANCER FOUNDATION. **Types of breast cancer (2020)**. Disponível em: <<https://www.nationalbreastcancer.org/types-of-breast-cancer>>. Acesso em: 10 de agosto de 2022.

NEPA. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação. **Tabela brasileira de composição de alimentos**. 4.ed. Campinas, São Paulo: NEPA-UNICAMP, 2011. 161p.

NIELSON, H.K.; FARRIS, M.S.; STONE, C.R.; VASKA, M.M.; BRENNER, D.R.; FRIEDENREICH, C.M. Moderate-vigorous recreational physical activity and breast cancer risk, stratified by menopause status: a systematic review and meta-analysis. **Menopause**, v.24, n.3, p.322-344, 2017.

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, n. 2, p. 403–409, 1994.

OBÓN-SANTACANA, M.; ROMAGUERA, D.; GRACIA-LAVEDAN, E.; MOLINUEVO, A.; MOLINA-MONTES, E.; SHIVAPPA, N.; et al. Dietary Inflammatory Index, Dietary Non-Enzymatic Antioxidant Capacity, and Colorectal and Breast Cancer Risk (MCC-Spain Study). **Nutrients**, v.11, n.6, 2019.

OKAYAMA, T.; WATANABE, H. Association between taste perception, nutrient intake, and mental health in young Japanese women. **Nutrition research and practice**, v. 13, n. 1, p. 41-46, 2019.

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

ORCHARD, T.S.; ANDRIDGE, R.R.; YEE, L.D.; LUSTBERG, M.B. Diet Quality, Inflammation, and Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Analysis of Pilot Study Data. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v.118, n.4, p.578-588 2018.

PALUCH-SHIMON, S.; CARDOSO, F.; SESSA, C.; BALMANA, J.; CARDOSO, M.J.; GILBERT, F.; et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. **Annals of Oncology**, v.27, p.103-110, 2016.

PANTAVOS, A.; RUITER, R.; FESKENS, E.F.; DE KEYSER, C.E.; HOFMAN, A.; STRICKER, B.H.; et al. Total dietary antioxidant capacity, individual antioxidant intake and breast cancer risk: the Rotterdam study. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 9, p. 2178-2186, 2015.

PAZ, M.F.C.J.; GOMES JUNIOR, A.L.; ALENCAR, M.V.O.B.; TABREZ, S.; TOREQUL, I.; JABIR, N.R.; et al. Effect of Diets, Familial History, and Alternative Therapies on Genomic Instability of Breast Cancer Patients. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, 2018.

PELLEGRINI, N.; DEL RIO, D.; COLOMBI, B.; BIANCHI, M.; BRIGHENTI, F. Total antioxidant capacity of plants foods, beverages and oil consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.51, p.260–264, 2003.

PELLEGRINI, N.; SERAFINI, M.; SALVATORE, S.; DEL RIO, D.; BIANCHI, M.; BRIGHENTI, F. Total antioxidant capacity of spices, dried fruits, nuts, pulses, cereals and sweets consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.50, p.1030–1038, 2006.

PELLEGRINI, N.; VITAGLIONE, P.; GRANATO, D.; FOGLIANO, V. Twenty-five years of total antioxidant capacity measurement of foods and biological fluids: merits and limitations. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 2018.

PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; NEVEU, V.; VOS, F.; SCALBERT, A. Identification of the 100 richest dietary sources of polyphenols—An application of the Phenol-Explorer database. **European Journal of Clinical Nutrition**, v.64, s112–s120, 2010.

PETIMAR, J.; PARK, Y.M.; SMITH-WARNER, S.A.; FUNG, T.T.; SANDLER, D.P. Dietary index scores and invasive breast cancer risk among women with a family history of breast cancer. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.109, n.5, p.1393-1401, 2019.

PICON-RUIZ, M.; MORATA-TARIFA, C.; FRIEDMAN, E.R.; SINGERLAND, J.M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v.67, n.5, p.378-397, 2017.

PIERCE, J.P.; FAERBER, S.; WRIGHT, F.A.; NEWMAN, V.; FLATT, S.W.; KEALEY, S.; et al. Feasibility of a randomized trial of a high-vegetable diet to prevent breast cancer recurrence. **Nutrition and cancer**, v. 28, p. 282-288, 1997.

PINHEIRO, A.B. *Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras*. São Paulo: Atheneu, 2008.

PIZOT, C.; BONIOL, M.; MULLIE, P.; KOECHLIN, A.; BONIOL, M.; BOYLE, P.; et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. **European Journal of Cancer**, v.52, p.138-154, 2016.

PLANAS, M.; ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, J.; LEÓN-SANZ, M.; CELAYA-PÉREZ, S.; ARAUJO, K.; LORENZO, A.G. et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES® study. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, p.429–435, 2016.

POLEDNÍKOVÁ, Ľubica et al. Malnutrition in older people in clinical nursing diagnosis. **Kontakt**, v. 21, n.4, p.337-343, 2019.

POTENTAS, E.; WITKOWSKA, A.M.; ZUJKO, E. Mediterranean diet for breast cancer prevention and treatment in postmenopausal women. **Menopause Review**, v. 14, n. 4, p. 247-253, 2015.

PREVIDELLI, A.N.; ANDRADE, S.C.; PIRES, M.M.; FERREIRA, S.R.G.; FISBERG, R.M. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira. **Revista de Saúde Pública**, v.45, n.4, p.794-798, 2011.

PRISE, K.M.; O'SULLIVAN, J.M. Radiation-induced bystander signalling in cancer therapy. **Nature Reviews Cancer**, v.9, n.5, p.351–360, 2009.

PSALTOPOULOU, T.; PANAGIOTAKOS, D.B.; PITSAVOS, C.; CHRYSOCHOOU, C.; DETOPOULOU, P.; SKOUMAS, J.; et al. Dietary antioxidant capacity is inversely associated with diabetes biomarkers: the ATTICA study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v.21, n.8, p.561-567, 2011.

PUCHAU, B.; ZULET, M.A.; DE ECHÁVARRI, A.G.; HERMSDORFF, H.H.; MARTÍNEZ, J.A. Dietary total antioxidant capacity: a novel indicator of diet quality in healthy young adults. **The Journal of the American College of Nutrition**, v. 28, n. 6, p. 648-656, 2009.

PUCHAU, B.; ZULET, M.A.; DE ECHÁVARRI, A.G.; HERMSDORFF, H.H.; MARTÍNEZ, J.A. Dietary total antioxidant capacity is negatively associated with some metabolic syndrome features in healthy young adults. **Nutrition**, v.26, n.5, p.534-41, 2010.

REEDY, J.; SUBAR, A.F. 90th Anniversary Commentary: Diet Quality Indexes in Nutritional Epidemiology Inform Dietary Guidance and Public Health. **The Journal of Nutrition**, v. 148, n. 10, p. 1695-1697, 2018.

RENEHAN, A.G.; TYSON, M.; EGGER, M.; HELLER, R.F.; ZWAHLEN, M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **Lancet**, v.371, n.9612, p. 569-578, 2008.

ROCKENBACH, G. **Alterações no consumo alimentar e no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama no período de tratamento antineoplásico**. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

ROCKENBACH, G.; DI PIETRO, P.F.; AMBROSI, C.; BOAVENTURA, B.C.; VIEIRA, F.G.; CRIPPA, C.G.; et al. Dietary intake and oxidative stress in breast cancer: before and after treatments. **Nutrición Hospitalaria**, v.26, n.4, p.737-744, 2011.

RODRIGUES, P.R.M.; LUIZ, R.R.; MONTEIRO, L.S.; FERREIRA, M.G.; GONÇALVES-SILVA, R.M.V.; PEREIRA, R.A. Adolescents' unhealthy eating habits are associated with meal skipping. **Nutrition**, v.42, p.114-120, 2017.

ROQUE, A.T.; GAMBELONI, R.Z.; FELITTI, S.; RIBEIRO, M.L.; SANTOS, J.C. Inflammation-induced oxidative stress in breast cancer patients. **Medical Oncology**, v.32, n.12, p.263, 2015.

RUIZ-SAAVEDRA, S.; SALAZAR, N.; SUÁREZ, A.; DE LOS REYES-GAVILÁN, C.G.; GUEIMONDE, M.; GONZÁLEZ, S. Comparison of Different Dietary Indices as Predictors of Inflammation, Oxidative Stress and Intestinal Microbiota in Middle-Aged and Elderly Subjects. **Nutrients**, v.12, n.12, e3828, 2020.

SAFABAKHSH, M.; IMANI, H.; SHAB-BIDAR, S. Higher dietary total antioxidant capacity is not associated with risk of breast cancer in Iranian women. **Breast Cancer**, v.27, n.4, p.652-661, 2020.

SÁNCHEZ-SUÁREZ, P.; OSTROSKY-WEGMAN, P.; GALLEGOS-HERNÁNDEZ, F.; PEÑARROIA-FLORES, R.; TOLEDO-GARCIA, J.; BRAVO, J.L. et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes in patients during combined chemotherapy for breast cancer. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v.640, n.1-2, p 8–15, 2008.

SANGEETHA, P.; DAS, U.N.; KORATKAR, R.; SURYAPRABHA, P. Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer. **Free Radical Biology and Medicine**, v.8, n.1, p.15–19, 1990.

SANTOS, L.D.L.; CUSTÓDIO I.D.D.; SILVA, A.T.F.; FERREIRA, I.C.C.; MARINHO, E.C.; C CAIXETA D.C.; et al. Overweight Women with Breast Cancer on Chemotherapy Have More Unfavorable Inflammatory and Oxidative Stress Profiles. **Nutrients**, v.12, n.11., e3303, 2020.

SASANFAR, B.; TOORANG, F.; MALEKI, F.; ESMAILLZADEH, A.; ZENDEHDEL, K. Association between dietary total antioxidant capacity and breast cancer: a case-control study in a Middle Eastern country. **Public Health Nutrition**, v.24, n.5, p.965-972, 2021.

SEDAGHAT, F.; HEIDARI, Z.; JALALI, S.; DOUSTMOHAMMADIAN, A.; EHTESHAMI, M.; RASHIDKHANI, B. Healthy Eating Index 2010 and Breast Cancer Risk. **Nutrition and Cancer**, v.70, n.6, p.860-866, 2018.

SERAFINI, M.; JAKSZYN, P.; LUJÁN-BARROSO, L.; AGUDO, A.; BAS BUENO-DE-MESQUITA, H.; VAN DUIJNHOFEN, F.J.; et al. Dietary total antioxidant capacity and gastric cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. **International Journal of Cancer**, v.31, n.4, p.E544-554, 2012.

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.1649–59, 1998.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, v.67, n.1, p.7-30, 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.

SIES, H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology**, v.82, p.291-295, 1997.

SIES, H. Strategies of antioxidant defense. **European Journal of Biochemistry**, v.215, n.2, p.213–219, 1993.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D.P. Oxidative stress. **Annual Review of Biochemistry**, v.86, p.715-748, 2017.

SIES, H.; JONES, D.P. **Oxidative stress**. In: FINK, G. Encyclopedia of stress, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2007. p.45–48.

SILVA, F.B.; ROMERO, W.G.; CARVALHO, A.L.R.A.; SOUZA, G.A.A.; CLAUDIO, E.R.G.; ABREU, G.R. Effects of treatment with chemotherapy and/or tamoxifen on the biomarkers of cardiac injury and oxidative stress in women with breast cancer. **Medicine**, v.96, n.47, 2017.

SIMIZU, S.; TAKADA, M.; UMEZAWA, K.; IMOTO, M. Requirement of caspase-3 (-like) protease-mediated hydrogen peroxide production for apoptosis induced by various anticancer drugs. **Journal of Biological Chemistry**, v.273, n.41, p.26900–26907, 1998.

SINGH, S.; RAJENDRAN, R.; KURODA, K.; ISOGAI, E.; KRSTIC-DEMONACOS, M.; DEMONACOS, C. Oxidative stress and breast cancer biomarkers: The case of the cytochrome P450 2E1. **Journal of Cancer Metastasis and Treatment**, v.2 p.268–276, 2016.

SINGLETON, V.; ORTHOFER, R. LAMUELA-RAVENTOS, R.M. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. **Methods in Enzymol**, v.299, p.152-178, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia (2017). Disponível em : <<https://sbmastologia.com.br/wp-content/uploads/2021/08/Ca%CC%82ncer-de-Mama-Consenso-da-SBM-Regional-Piaui%CC%81-2017.pdf>>. Acesso em 8 de agosto de 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. O Câncer de mama. Disponível em: <<https://sbmastologia.com.br/o-cancer-de-mama/>>. Acesso em: 11 de agosto de 2022.

SOSA, V.; MOLINÉ, T.; SOMOZA, R.; PACIUCCI, R.; KONDOH, H.; LEONART, M.E. Oxidative stress and cancer: an overview. **Ageing Research Reviews**, v.12, n.1, p.376-90, 2013.

STEINMETZ, K.A.; POTTER, J.D. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. **Journal of American Dietetic Association**, v.96, p.1027-1039, 1996.

SUN, Y.; BAO, W.; LIU, B.; CAAN, B.J.; LANE, D.S.; MILLEN, A.E.; et al. Changes in Overall Diet Quality in Relation to Survival in Postmenopausal Women with Breast Cancer: Results from the Women's Health Initiative. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v.118, n.10, p.1855-1863, 2018.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R.L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Cancer Journal for Clinicians**, v.71, p.209-249, 2021.

TAHERKHANI, M.; MAHJOUR, S.; MOSLEMI, D.; KARKHAH, A. Three cycles of AC chemotherapy regimen increased oxidative stress in breast cancer patients: A clinical hint. **Caspasian Journal of Internal Medicine**, v.8, n.4, p.264-268, 2017.

TAMIMI, R.M.; SPIEGELMAN, D.; SMITH-WARNER, S.A.; WANG, M.; PAZARIS, M, WILLET W.C.; et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. **American Journal of Epidemiology**, v.184, p.884-893, 2016.

TEL ADIGÜZEL, K.; KÖROĞLU, Ö.; YAŞAR, E.; TAN, A.K.; SAMUR, G. The relationship between dietary total antioxidant capacity, clinical parameters, and oxidative stress in fibromyalgia syndrome: A novel point of view. **Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, v.68, n.2, p.262-270, 2022.

THOMSON, C.A.; GIULIANO, A.R.; SHAW, J.W.; ROCK, C.L.; RITENBAUGH, C.K.; HAKIM, I.A.; et al. Diet and biomarkers of oxidative damage in women previously treated for breast cancer. **Nutrition and Cancer**, v.51, n.2, p.146-154, 2005.

TORRE, L.A.; BRAY, F.; SIEGEL, R.L.; FERLAY, J.; LORTET-TIEULENT, J.; JEMAL, A. Global cancer statistics, 2012. CA: **A Cancer Journal for Clinicians**, v.65, n.2, p.87-108, 2015.

TURRENS, J.F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. **The Journal of Physiology**, v.552, p.335-344, 2003.

URBAN, L.A.B.D.; SCHAEFER, M.B.; DUARTE, D.L.; DOS SANTOS, R.P.; MARANHÃO, N.M.A.; KEFALAS, A.L.; 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 rastreamento do câncer de mama por métodos de imagem. **Radiologia Brasileira**, v.45, n.6, p.334-339, 2012.

USDA. U.S. Department of Agriculture: Agricultural Research Service. **Database for the Flavonoid Content of Selected Foods**, Release 3.1. Nutrient Data Laboratory, 2013.

USDA. U.S. Department of Agriculture: Agricultural Research Service. **Database for the Isoflavone Content of Selected Foods**, Release 2.1. Nutrient Data Laboratory, 2015a.

USDA. U.S. Department of Agriculture: Agricultural Research Service. **Database for the Proanthocyanidin Content of Selected Foods**, Release 2. Nutrient Data Laboratory, 2015b.

USDA. U.S. Department of Agriculture: Agricultural Research Service. **National nutrient database for standard reference**, Release 18. Nutrient Data Laboratory, 2005. Disponível em: <<http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>>. Acesso em: 04 de julho de 2019.

VALKO, M.; RHODES, C.J.; MONCOL, J.; IZAKOVIC, M.; MAZUR, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemical Biological Interactions**, v.160, n.1,p.1-40 2006.

VAN DER SCHAFT, N.; SCHOUFOUR, J.D.; NANO, J.; KIEFTE-DE JONG, J.C.; MUKA, T.; SIJBRANDS, E.J.G.; et al. Dietary antioxidant capacity and risk of type 2 diabetes mellitus, prediabetes and insulin resistance: the Rotterdam Study. **European Journal of Epidemiology**, v.34, n.9, p.853-861, 2019.

VANCE, T.M.; WANG, Y.; SU, L.J.; FONTHAM, E.T.; STECK, S.E.; ARAB, L.; et al. Dietary Total Antioxidant Capacity is Inversely Associated with Prostate Cancer Aggressiveness in a Population-Based Study. **Nutrition and Cancer**, v.68, n.2, p.214-224, 2016.

VERDE, S.M.M.L.; SÃO PEDRO, B.M.O.; NETTO, M.M.; DAMASCENO, N.R.T. Aversão alimentar adquirida e qualidade de vida em mulheres com neoplasia mamária. **Revista de Nutrição**, v.22, n.6, p.795-807, 2009.

VESKOUKIS, A.S.; TSATSAKIS, A.M.; KOURETAS, D. Dietary oxidative stress and antioxidant defense with an emphasis on plant extract administration. **Cell Stress and Chaperones**, v.17, p.11–21, 2012.

VIEIRA, F.G.K. **Características sociodemográficas, reprodutivas, clínicas, nutricionais e de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama**. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Programa de pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2008.

VIEIRA, F.G.; DI PIETRO, P.F.; BOAVENTURA, B.C.; AMBROSI, C.; ROCKENBACH, G.; FAUSTO, M.A.; et al. Factors associated with oxidative stress in women with breast cancer. **Nutrición Hospitalaria**, v.26, n.3, p.528-36, 2011.

WALKO, C.M.; GRANDE, C. Management of common adverse events in patients treated with Sorafenib: nurse and pharmacist perspective. **Seminars in Oncology**, v.41, p.S17–S28, 2014.

WANG, L.; LIU, C.; ZHOU, C.; ZHUANG, J.; TANG, S.; YU, J.; et al. Meta-analysis of the association between the dietary inflammatory index (DII) and breast cancer risk. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 73, n. 4, p. 509-517, 2019.

WEIJL, N.I.; CLETON, F.J.; OSANTO, S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. **Cancer Treatment Reviews**, v.23, n.4, p.209–240, 1997.

WHITE, A.J.; D'ALOISIO, A.A.; NICHOLS, H.B.; DEROO, L.A.; SANDLER, D.P. Breast cancer and exposure to tobacco smoke during potential windows of susceptibility. **Cancer Causes and Control**, v.28, n.7, p.667-675, 2017.

WHO. World Health Organization. **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry**. WHO technical report series 854. Geneva: WHO, 1995.

WHO. World Health Organization. **Waist Circumference and Waist-Hip Ratio**. Report of WHO Expert Consultation. Geneva: WHO, 2008.

WILLETT, W.C.; HOWE, G.R.; KUSHI, L.H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.65(Suppl. 4), p.1220S–1228S, 1997.

WISEMAN, M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.67, n.3, p. 253-256, 2008.

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 jul. 2021.

Xu, L., Peterson, L.L. The Impact of Diet on Breast Cancer Outcomes. **Current Nutrition Reports**, v.8, p.212–221, 2019.

YAO, L.H.; JIANG, Y.M.; SHI, J.; TOMÁS-BARBERÁN, F.A.; DATTA, N.; SINGANUSONG, R.; et al. Flavonoids in food and their health benefits. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 59, n. 3, p. 113-122, 2004.

YEON, J.Y.; SUH, Y.J.; KIM, S.W.; BAIK, H.W.; SUNG, C.J.; KIM, H.S.; et al. Evaluation of dietary factors in relation to the biomarkers of oxidative stress and inflammation in breast cancer risk. **Nutrition**, v.27, n.9, p.912-918, 2011.

YU, K.D.; HUANG, A.J.; FAN, L.; LI, W.F.; SHAO, Z.M. Genetic variants in oxidative stress-related genes predict chemoresistance in primary breast cancer: a prospective observational study and validation. **Cancer Research**, v. 72, p. 408-419, 2012.

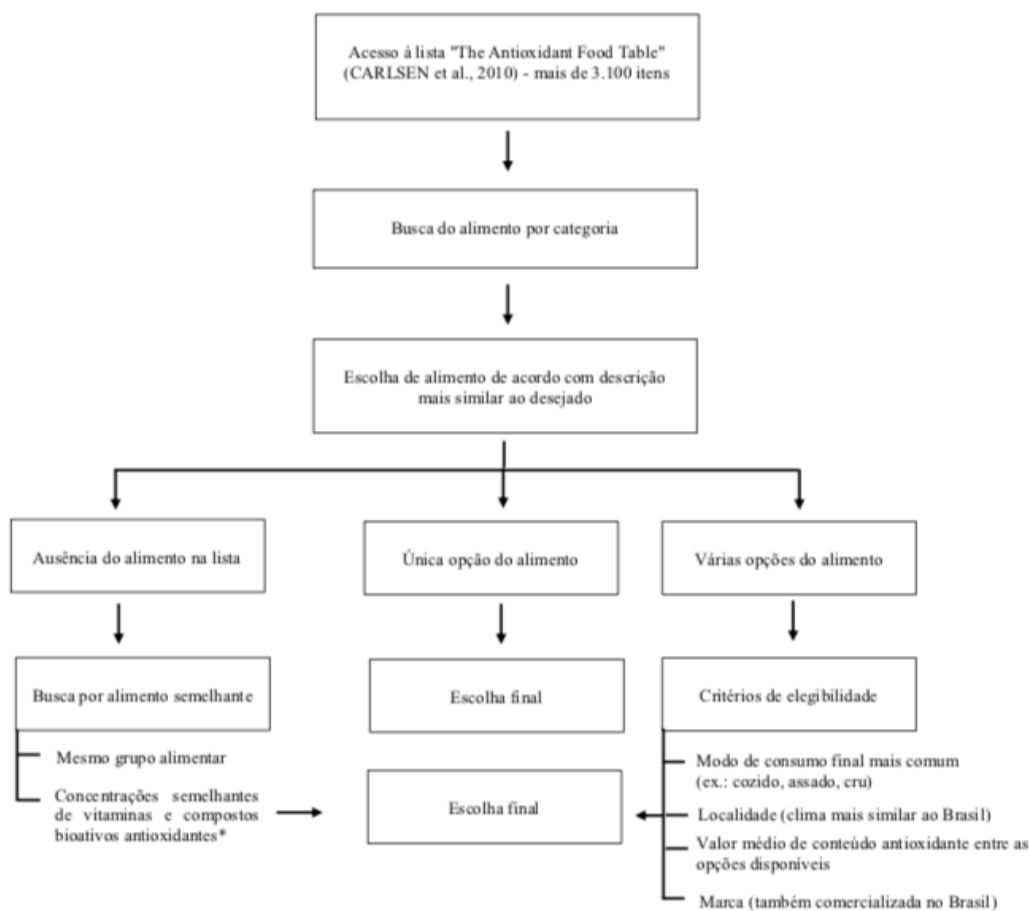
YUZEFOVYCH, L.V.; KAHN, A.G.; SCHULER, M.A.; EIDE, L.; ARORA, R.; WILSON, G.L.; et al. Mitochondrial DNA repair through OGG1 activity attenuates breast cancer progression and metastasis. **Cancer Research**, v.76, n.1, p.30-34, 2016.

ZABOTTO, C.B., VEANNA, R.P.T., GIL, M.F. **Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções**. Goiânia : NEPA-Unicamp; 1996.

ZANELLA, P.B.; AUGUST, P.M.; ALVES, F.D.; MATTÉ, C.; DE SOUZA, C.G. Association of Healthy Eating Index and oxidative stress in adolescent volleyball athletes and non-athletes. **Nutrition**, p.230-234, 2019.

ZHAO, Y.; MCLAUGHLIN, D.; ROBISON, E.; HARVEY, A.P.; HOOKHAM, M.B.; SHAH, A.M.; et al. Nox2 NADPH oxidase promotes pathologic cardiac remodeling associated with doxorubicin chemotherapy. **Cancer Research**, v.70, n.22, p.9287–9297, 2010.

**APÊNDICE 1:
PROTOCOLO DE TOMADA DE DECISÕES PARA O CÁLCULO DA CAPACIDADE
ANTIOXIDANTE DA DIETA**



*Busca por concentrações semelhantes de vitaminas e compostos bioativos antioxidantes nas seguintes bases de dados: Tabela brasileira de composição de alimentos (TACO), 2011; United States Department of Agriculture – USDA FoodData Central (disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/>).

ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



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 2: QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO (P0)

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?
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:	IMC:
Circ. Quadril:	Circ. Abdominal:	Circ. Cintura:

ANEXO 3: QUESTIONÁRIO CLÍNICO-NUTRICIONAL APÓS TRATAMENTO

Nome da paciente: _____ Data da entrevista: _____

Radioterapia () Sim () Não

Se sim, quantas sessões 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 sessões 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:** _____

**ANEXO 5: TABELA DE SAFRA DE ALIMENTOS DA SECRETARIA DE
AGRICULTURA E ABASTECIMENTO DO ESTADO DE SÃO PAULO**

PRODUTO	MESES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Abacate			X	X	X	X						
Abacaxi	X	X						X	X			X
Banana prata					X	X	X	X	X	X		
Caqui		X	X	X								
Goiaba	X	X	X	X	X							
Laranja	X			X	X	X	X	X				
Limão	X	X	X	X	X	X						
Maçã	X	X	X	X								
Mamão				X	X	X	X					
Manga	X										X	X
Maracujá Azedo	X	X	X	X	X	X	X					
Melancia	X	X	X	X	X	X						
Melão amarelo	X	X	X				X	X				
Morango							X	X	X	X	X	
Pêra	X											
Tangerina						X	X	X	X			
Uva	X	X										
Chicória	X							X	X	X	X	
Pimentão	X	X	X	X	X							
Abóbora	X	X	X	X	X	X	X	X				
Abobrinha	X	X	X	X	X							
Pepino	X	X	X	X								
Vagem	X		X	X	X					X	X	X
Quiabo	X	X	X	X	X							
Cenoura	X						X	X	X	X	X	X
Beterraba	X	X						X	X	X	X	X
Couve-flor								X	X	X		

**ANEXO 6 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES
HUMANOS MATERNIDADE CARMELA DUTRA**

	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
 SANTA CATARINA	
Rua: Imã Bernardo, 208 - Fone: (048) 251-7500 Fax: (048) 251-7506 CEP: 88015-270 - Florianópolis-SC	

**ANEXO 7 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DO CENTRO DE PESQUISAS
ONCOLÓGICAS**



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 do 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 8 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (PROTOCOLO 099/2008)**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
Pró-Reitoria de Pesquisa
Comitê de Ética na Pesquisa em Seres Humanos

CERTIFICADO 9º 082

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 conteúdo 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: 099/08 FR- 179678

TÍTULO: Influência do consumo alimentar no estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama.

AUTORES: Patricia Faria Di Pietro, Gabriele Rockenbach e Claudia Ambrosi.

DEPARTAMENTO: Nutrição/UFSC.

FLORIANÓPOLIS, 30 de Maio de 2008.


Coordenador do CEPSH - Prof.º Washington Portela de Souza

**ANEXO 9 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA (PROTOCOLO 492/2009)**

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 progresso e recorrência da doença e na qualidade de vida

AUTOR: Patricia Faria Di Pietro, Carlos Gilberto Chippa, Edson Luiz da Silva, Maria Arlene Fausto

FLORIANÓPOLIS, 30 de Novembro de 2009


Coordenador do CEPSH/UFSC