

**ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
SÍNDROME METABÓLICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM  
ADULTOS JOVENS**

São Luís - MA  
2017

**CAROLINA ABREU DE CARVALHO**

**ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E SUA ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME  
METABÓLICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM ADULTOS JOVENS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

**Orientador:** Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva

**Co-orientadora:** Profa. Dra. Maria Cecília Formoso Assunção

São Luís - MA  
2017

**ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA E SUA ASSOCIAÇÃO COM SÍNDROME  
METABÓLICA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM ADULTOS JOVENS**

Carolina Abreu de Carvalho

Tese aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva (Orientador)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Denise Petrucci Gigante  
Universidade Federal de Pelotas

---

Profa. Dra. Maria Tereza Borges Araújo Frota  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Ana Karina Teixeira da Cunha França  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Vanda Maria Ferreira Simões  
Universidade Federal do Maranhão

## AGRADECIMENTOS

Apenas um diploma não é capaz de transformar alguém em doutor. Entendo que se tornar um doutor é uma construção que depende dos seus exemplos, das suas influências, das suas habilidades para aprender mas, sobretudo, da sua capacidade de compartilhar. Agradeço muito a Deus por ter encontrado o verdadeiro sentido dentro da carreira acadêmica e por não ter vivido esses anos de doutorado apenas em busca de um título.

Foi uma longa jornada até aqui, mas Deus sempre me mostrou o caminho certo, me deu todas as ferramentas necessárias e colocou em minha vida pessoas fundamentais para que chegasse a este momento. Agora, passa um filme na minha cabeça por ver tudo que sempre sonhei se tornando realidade. Sem Deus nada seria possível.

Agradeço aos meus pais, irmãos e avó materna, que sempre acreditam em mim, torcem e me prestam todo o apoio e incentivo para realizar todos os meus sonhos. Vocês são meus maiores exemplos, aqueles a quem mais desejo honrar e orgulhar. Amo vocês e jamais poderia ter chegado aqui sem vocês, são minha base, são o principal, são o que eu preciso e sempre serão. Agradeço também a todos os meus demais familiares, por torcerem e se entusiasmarem sempre com minhas realizações e conquistas.

Agradeço aos meus amigos que fazem com que a jornada seja mais leve e feliz. Em especial, a Poli, que mais que uma amiga é uma irmã, sempre fiel e presente, apesar da distância. Olha onde chegamos amiga! Todos os nossos sonhos, que pareciam tão distantes, têm se tornado realidade.

Ao meu querido orientador, professor Antônio Augusto, toda minha gratidão. O senhor é um exemplo incrível, lhe admiro não apenas pelo professor e pesquisador que é, mas principalmente, pelo ser humano honesto, ético, verdadeiro, compartilhador. Eu, como uma entusiasta da vida acadêmica, admiro a muitos pesquisadores que nem conheço, por sua produção de conhecimento. Todavia, para mim, o senhor é o maior de todos, porque sei quem é e da grandeza do seu coração. Não canso de agradecer por todas as oportunidades que tens me dado desde a graduação, quando tive o privilégio de lhe conhecer e me tornar sua bolsista de iniciação científica. Desde então, penso como seria a minha vida se não tivesse aceitado essa proposta! Felizmente tomei a decisão certa e hoje estamos aqui concluindo mais uma etapa, e sei que ainda temos muitos e muitos anos pela frente para fazer ciência.

À profa. Maria Cecília que tão gentilmente aceitou me co-orientar nesta tese. Muito obrigada pelo apoio sempre e por me trazer mais segurança no desenvolvimento

desse trabalho. Apesar da distância entre nós quero que saibas que a admiro muito e que foi um prazer conhecê-la. Desejo que essa parceria não acabe aqui.

À profa. Vanda Simões, não só pela co-orientação no artigo apêndice a esta tese, mas pelo prazer de ter aprendido e convivido com uma pessoa tão linda e amável. A senhora é um ser iluminado e isso é notório a todos. A senhora foi um tesouro que eu tive a felicidade de encontrar na sala do professor Antônio. Obrigada pelo seu exemplo e por suas palavras, que sempre me fizeram refletir sobre qual é o nosso verdadeiro papel dentro da academia e sobre fazer uma ciência que, de fato, seja relevante.

À professora Ana Karina França que tanto me ajudou nesse trabalho e que vem sendo uma inspiração desde a graduação. Que alegria foi para mim reencontrá-la no doutorado! A senhora é do tipo de professora que a gente conhece na graduação e quer levar para vida toda. Espero tê-la sempre por perto e que possamos ser parceiras em muitos trabalhos daqui para frente.

Agradeço ao programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UFMA e a todos os professores, pela qualidade do ensino que disponibilizam e, por não deixar a desejar em nada, em relação a outros programas conceituados do Brasil. Me sinto orgulhosa por ter concluído aqui o meu doutorado.

A todos os professores que fizeram parte da minha formação, desde a educação infantil até o doutorado, cada um deixou um pouquinho de si em mim e me ajudou a construir quem sou hoje. Foi por causa de muitos de vocês que me apaixonei e decidi enveredar por essa profissão tão linda.

Agradeço a todos os meus alunos, que me fizeram crescer como professora, como pesquisadora e que fizeram parte do meu processo de formação como doutora, pois para mim, aprender a compartilhar é o sentido de fazer um doutorado.

Um agradecimento especial as minhas amigas do CEUMA, que estiveram comigo em grande parte do meu doutorado e sempre me apoiaram e me ajudaram, tornando a difícil tarefa de conciliar trabalho e estudos, mais leve.

Finalmente, considero que seja impossível agradecer nesse breve texto a todas as pessoas que merecem a minha gratidão, seja por sua participação direta ou indireta em minha vida. Peço a Deus que abençoe e recompense a todos!

Tenho certeza que o fim dessa etapa é só o começo de outra tão linda e prazerosa quanto esta foi.

“E sabemos que todas as coisas contribuem juntamente para o bem daqueles que amam a Deus, daqueles que são chamados segundo o seu propósito.”

*ROMANOS 8:28 (Bíblia Sagrada)*

CARVALHO, Carolina Abreu de. **Índice inflamatório da dieta e sua associação com síndrome metabólica e resistência insulínica em adultos jovens**, 2017, Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 143 p.

## RESUMO

**Introdução:** Diversos estudos têm documentado a associação entre inflamação e desfechos metabólicos. O Índice Inflamatório da Dieta (IID) é uma ferramenta para avaliação do potencial inflamatório da dieta. Trabalhos associando o IID à síndrome metabólica ou resistência insulínica ainda controversos. **Objetivo:** avaliar a associação do IID com resistência insulínica (RI) ou síndrome metabólica (SM). **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, realizado com 2017 adultos de 23 a 25 anos, em Ribeirão Preto, Brasil. O consumo alimentar foi avaliado a partir de um Questionário de Frequência Alimentar validado. O IID foi calculado a partir de 35 parâmetros alimentares. A RI foi avaliada a partir da classificação de valores de HOMA-IR ( $\geq 2,7$  uU mL<sup>-1</sup>). Para diagnosticar SM foi considerado o critério do *Joint Interim Statement* (JIS). A associação do IID com RI ou SM foi avaliada por análise de regressão de *Poisson* com estimativa robusta da variância. As variáveis incluídas no modelo multivariado foram selecionadas a partir de gráficos acíclicos direcionados (*Directed Acyclic Graph* – DAG). **Resultados:** A dieta dos adultos jovens estudados apresentou elevado potencial inflamatório, com média de IID de 1,10, variando de -4,69 a +5,28. A prevalência de SM foi de 12,2% e de RI 12,3%, ambas maiores no sexo masculino. Na análise ajustada, o IID não se associou com RI ou SM em ambos os sexos. **Conclusão:** Apesar da associação não ter sido encontrada nesta amostra de adultos jovens, o estudo evidencia que a dieta dos jovens estudados tem um elevado potencial inflamatório, o que pode aumentar o risco para o desenvolvimento de doenças e agravos não-transmissíveis no futuro.

**Palavras-chave:** Índice Inflamatório da Dieta, Síndrome Metabólica, Resistência Insulínica, Adultos Jovens.

CARVALHO, Carolina Abreu de. **Dietary inflammatory index and its association with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults**, 2017, Thesis (PhD in Public Health) – Postgraduate Program in Public Health, Federal University of Maranhão, São Luís, 143 p.

### ABSTRACT

**Introduction:** Several studies have documented the association between inflammation and metabolic outcomes. The Dietary Inflammatory Index (DII) is a tool to evaluate the inflammatory potential of the diet. Studies associating the DII with the metabolic syndrome or insulin resistance still controversial. **Purpose:** to assess the association of the DII with insulin resistance (IR) or metabolic syndrome (MS). **Methods:** A cross-sectional study was conducted on 2017 adults aged 23 to 25 years in Ribeirão Preto, Brazil. Food consumption was assessed using a validated Food Frequency Questionnaire. The DII was calculated from 35 available food parameters. IR was determined from the classification of HOMA-IR values ( $\geq 2.7 \text{uU mL}^{-1}$ ). MS was diagnosed based on the Joint Interim Statement (JIS) criterion. The association of DII score with IR or MS was determined by Poisson regression analysis with robust estimation of variance. The variables included in the multivariable model were selected from Directed Acyclic Graphs (DAG). **Results:** The diet of the young adults studied showed a high inflammatory potential, with a mean DII of 1.10 (range: -4.69 to +5.28). The prevalence of MS was 12.2% and of IR was 12.3%, both greater in males. In adjusted analysis, the DII was not associated with IR or MS in either sex. **Conclusions:** Although this association was not detected in this sample of young adults, the study demonstrated that their diet had a high inflammatory potential, a fact that may increase the risk for the development of non-communicable diseases in the future.

**Key-words:** Dietary Inflammatory Index; Metabolic Syndrome; Insulin Resistance; Young Adults.



## LISTA ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Quadro 1. Pesos de acordo com os desenhos dos estudos .....	23
Quadro 2. Exemplo do método utilizado para a ponderação de artigos e obtenção da “pontuação do efeito inflamatório total de um parâmetro alimentar específico”...	24
Figura 1. Fluxograma do número de indivíduos da coorte de Ribeirão Preto (1978/79) avaliados no presente estudo.....	27
<b>Artigo 1 - Índice inflamatório da dieta está associado com resistência insulínica ou síndrome metabólica em adultos jovens?</b>	
Figura 1. Gráfico acíclico direcionado ilustrando a relação do Índice Inflamatório da Dieta com Resistência à Insulina ou Síndrome Metabólica.....	54
Tabela 1. Características socioeconômicas, metabólicas e de estilo de vida de acordo com os tercís do Índice Inflamatório da Dieta (IID) por sexo, Ribeirão Preto, 2002-2004.....	55
Tabela 2. Distribuição dos parâmetros alimentares em tercís de IID de acordo com o sexo, Ribeirão Preto, 2002-2004.....	57
Tabela 3. Análise bruta e ajustada da associação entre Resistência insulínica ou Síndrome Metabólica e Índice Inflamatório da Dieta, Ribeirão Preto, 2002-2004.....	59
<b>Artigo 2 – Evolução dos indicadores de mortalidade e fatores associados à mortalidade infantil e neonatal em oito coortes de três cidades brasileiras</b>	
Figura 1. Modelo hierarquizado para análise dos fatores associados à mortalidade infantil e neonatal.....	82
Figura 2. Evolução dos coeficientes de mortalidade infantil, neonatal, perinatal e natimortalidade em Ribeirão Preto (1978/79, 1994 e 2010), Pelotas (1982, 1993 e 2004) e São Luís (1997/98 e 2010).....	83
Tabela 1. Análise hierarquizada da associação entre ano e mortalidade infantil em Ribeirão Preto (1978/79, 1994 e 2010), Pelotas (1982, 1993 e 2004) e São Luís (1997/98 e 2010).....	84
Tabela 2. Análise hierarquizada da associação entre ano e mortalidade neonatal em Ribeirão Preto (1978/79, 1994 e 2010), Pelotas (1982, 1993 e 2004) e São Luís (1997/98 e 2010).....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHEI	Índice Alimentação Saudável Alternativo
ANOVA	Análise de Variância
BRISA	<i>Brazilian Birth Cohort Studies, Ribeirão Preto and São Luís</i>
CMI	Coefficiente de mortalidade infantil
CMN	Coefficiente de mortalidade neonatal
DAG	Directed Acyclic Graph
DANT	Doenças e agravos não-transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DHA	Ácido docosahexaenóico
DP	Desvio-padrão
DUM	Data da última menstruação
EPA	Ácido eicosapentanóico
HDL-c	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HOMA	<i>Homeostatic model assessment</i>
IC	Intervalo de Confiança
IC95%	Intervalo de 95% de confiança
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IID	Índice Inflamatório da Dieta
IL-10	Interleucina-10
IL-18	Interleucina-18
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IL- $\beta$	Interleucina- beta
IMC	Índice de Massa Corporal

IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
JIS	<i>Joint Interim Statement</i>
METs	<i>Metabolic Equivalent of Task</i>
NM	Nascidos mortos
NV	Nascidos vivos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
<i>p</i>	Nível de Significância Estatística (Probabilidade)
PC	Perímetro da cintura
PCR	Proteína C reativa
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RI	Resistência insulínica
RN	Recém-nascido
SEASONS	<i>Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study</i>
SM	Síndrome metabólica
TACO	Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
VCAM-1	Molécula de adesão celular-vascular- 1
VET	Valor energético total
WHO	<i>World Health Organization</i>

# SUMÁRIO

RESUMO .....	vi
ABSTRACT .....	vii
LISTA ILUSTRAÇÕES E TABELAS .....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	ix
1. INTRODUÇÃO .....	13
2. JUSTIFICATIVA .....	14
3. OBJETO DE ESTUDO .....	15
4. OBJETIVO GERAL .....	15
4.1 Objetivos específicos .....	15
5. REFERENCIAL TEÓRICO .....	16
5.1 Inflamação e doenças crônicas .....	16
5.2 Avaliação do consumo alimentar .....	17
5.3 Efeito da dieta na inflamação .....	18
5.2.1 Padrões alimentares .....	18
5.2.2. Alimentos .....	20
5.2.3 Nutrientes isolados .....	21
5.3 Índice Inflamatório da Dieta (IID) .....	22
5.3.1 Desenvolvimento do IID .....	22
5.3.2 Cálculo do escore do efeito inflamatório total de um parâmetro alimentar .....	23
5.3.3 Padronização da ingestão, cálculo do IID de um dado parâmetro alimentar e do IID total .....	24
5.4 IID e Desfechos metabólicos .....	25
6. MATERIAIS E MÉTODOS .....	26
6.1 Delineamento do estudo .....	26
6.2 Local e amostra do estudo .....	26
6.3 Variáveis, instrumentos e procedimentos de coleta .....	28
6.3.1 Índice Inflamatório da Dieta .....	28

6.3.2 Ingestão alimentar .....	28
6.3.3 Antropometria .....	29
6.3.4 Coleta de sangue .....	29
6.3.5 Pressão arterial .....	30
6.3.6 Síndrome Metabólica .....	30
6.3.7 Resistência insulínica .....	30
6.3.8 Dados sociodemográficos e comportamentais .....	31
6.3.9 Atividade física .....	31
6.4 Análise estatística .....	31
6.5 Aspectos éticos .....	32
7. RESULTADOS .....	33
7.1 Artigo 1: Índice inflamatório da dieta está associado com resistência insulínica ou síndrome metabólica em adultos jovens? .....	33
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
APÊNDICE A - Artigo 2: Evolução dos indicadores de mortalidade e fatores associados à mortalidade infantil e neonatal em oito coortes brasileiras .....	59
APÊNDICE B - Questionário de frequência de consumo alimentar usado na quarta fase do estudo de coorte em Ribeirão Preto .....	86
APÊNDICE C - Questionário geral simplificado usado na quarta fase do estudo de coorte, Ribeirão Preto, 2002-04 .....	91
APÊNDICE D - Questionário de atividade física e exercício .....	96
ANEXO A - Tabela com valores de referência para o cálculo do índice inflamatório da dieta .....	99
ANEXO B - Normas de publicação do periódico “British Journal of Nutrition” ...	101
ANEXO C - Normas de publicação do periódico “International Journal of Epidemiology” .....	119
REFERÊNCIAS .....	131

## APRESENTAÇÃO

Inicialmente, o objetivo desta tese era “avaliar a associação entre o índice inflamatório da dieta (IID) e antecedentes perinatais, desfechos metabólicos e obesidade”. Foi elaborado um primeiro artigo sobre a associação entre IID e síndrome metabólica ou resistência insulínica. As análises mostraram que não havia associação entre o IID e esses desfechos. Após a finalização deste artigo partimos para as análises da segunda hipótese da tese, que era a associação entre fatores perinatais e o IID na vida adulta. Semelhantemente ao primeiro artigo, não foi encontrada associação.

O fato de não encontrar associação não é um problema, desde que as hipóteses testadas sejam plausíveis e relevantes. Todavia, algumas fragilidades nos fizeram repensar o uso do IID na elaboração de outros artigos desta tese. O IID não é validado para a população brasileira e apesar de já ter sido validado em diversas populações, um estudo com indivíduos de Luxemburgo mostrou que o índice não tinha aplicabilidade para sua população. O mesmo poderia estar acontecendo em nossa amostra, entretanto, como não dispomos de dados sobre marcadores inflamatórios em nosso banco, não seria possível verificar a validade do índice em nosso estudo.

Nesse contexto, ao invés de investir em outro artigo com as fragilidades destacadas anteriormente, optamos por trabalhar em um novo manuscrito. Assim, escolhemos o artigo “Evolução dos indicadores de mortalidade e fatores associados à mortalidade infantil e neonatal em oito coortes brasileiras” como segundo artigo, para cumprir o requisito de produzir dois artigos durante o período do doutorado. Esse artigo vinha sendo elaborado desde 2015, paralelamente, ao desenvolvimento da tese. Trata-se do primeiro artigo elaborado como parte do compromisso do centro São Luís com o Consórcio de Coortes RPS. Portanto, este trabalho é fruto da colaboração de grandes pesquisadores brasileiros envolvidos neste consórcio. Entretanto, este artigo não compõe a tese, sendo um apêndice da mesma, de modo que, esta tese é composta por um artigo e possui outro artigo como apêndice.

## 1. INTRODUÇÃO

A inflamação crônica de baixo grau tem sido associada à ocorrência de diversas doenças crônicas, como aterosclerose, dislipidemia, diabetes mellitus tipo II, resistência insulínica, hipertensão arterial, câncer, dentre outros (BASTARD *et al.*, 2006; ESSER *et al.*, 2014; FAROOQ *et al.*, 2015; OSTAN *et al.*, 2015). Durante a inflamação são liberados mediadores pro-inflamatórios capazes de levar a estas doenças, provavelmente, via atenuação da atividade insulínica, disfunção endotelial, mobilização de gorduras e estresse oxidativo (GERALDO; ALFENAS, 2008).

Existem evidências de que a dieta desempenha importante papel na regulação da inflamação crônica. Estudos têm demonstrado a associação entre maior concentração sanguínea de marcadores pro-inflamatórios e padrões alimentares ricos em carnes vermelhas e processados, produtos lácteos integrais, cereais refinados e refrigerantes (LOPEZ-GARCIA *et al.*, 2004; NEUSTADT, 2006). Em contrapartida, dietas ricas em frutas e hortaliças, óleos vegetais, cereais integrais, lácteos desnatados e consumo moderado de álcool são relacionadas à menor liberação de mediadores pro-inflamatórios (ESTRUCH, 2010; URPI-SARDA *et al.*, 2012). Essas associações são observadas não apenas em relação aos padrões alimentares, mas também quando se analisa a composição dessas dietas, em relação ao consumo de macro e micronutrientes.

Portanto, a literatura sugere que uma “dieta pro-inflamatória”, isto é, composta predominantemente por alimentos e nutrientes capazes de promover maior liberação de mediadores pro-inflamatórios, representa um fator de risco para o desenvolvimento de doenças e agravos não-transmissíveis (DANT) (BRESSAN *et al.*, 2009). Nesse contexto, Cavicchia *et al.* (2009) criaram e validaram o Índice Inflamatório da Dieta (IID), como uma proposta de instrumento para avaliação do potencial inflamatório da dieta de indivíduos, que varia de maximamente anti-inflamatório à maximamente pro-inflamatório. Posteriormente, Shivappa *et al.* (2014) também modificaram e validaram o IID, com a vantagem de ser um score do efeito inflamatório global de parâmetros alimentares específicos, baseado em dados dietéticos de inquéritos de 11 países.

Estudos recentes têm encontrado associação entre maiores valores do IID (o que caracteriza uma dieta predominantemente pro-inflamatória) e aumento de

mediadores pro-inflamatórios como Proteína C reativa (PCR) (SHIVAPPA *et al.*, 2014c) e Interleucina-6 (IL-6) (SHIVAPPA *et al.*, 2015), maior risco de câncer colorretal (ZAMORA-ROS *et al.*, 2015), de próstata (SHIVAPPA *et al.*, 2014a) e mama, bem como maior inflamação sistêmica e diminuição da função pulmonar, promovendo a piora da asma (WOOD *et al.*, 2015).

Todavia, trabalhos associando o IID a desfechos metabólicos (síndrome metabólica e resistência insulínica) ainda são controversos. Em sua maioria os trabalhos estudam idosos ou indivíduos no final da fase adulta. Apenas um estudo coorte até o momento encontrou associação entre IID e síndrome metabólica (SM) (NEUFCOURT *et al.*, 2015). Outros estudos de coorte (PIMENTA *et al.*, 2015; SEN *et al.*, 2017) e transversais não encontraram associação (ALKERWI *et al.*, 2014; WIRTH *et al.*, 2014; SOKOL *et al.*, 2016). O mesmo ocorre com a resistência insulínica (RI), com apenas um estudo evidenciando a associação entre esta e o IID (VAN WOUDEBERGH *et al.*, 2013).

Portanto, mais estudos são necessários para verificar a associação entre uma dieta com maior potencial inflamatório e doenças crônicas e outros desfechos relacionados à inflamação, especialmente em populações mais jovens, uma vez que as DANT têm se desenvolvido cada vez mais precocemente.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Atualmente as DANT representam a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A magnitude e crescimento dessas doenças na população implicam em elevados custos para os serviços de saúde, além da redução da qualidade de vida das pessoas. Por isso, esse grupo de doenças tem sido alvo de diversas investigações no campo da saúde pública, a fim de conhecer mais profundamente fatores associados e causadores, no intuito de identificar formas efetivas de prevenção.

Existem evidências de que doenças como câncer, diabetes mellitus tipo 2, DCV, dentre outras, estão associadas à inflamação crônica de baixo grau.

A dieta tem sido apontada como um dos principais moduladores da inflamação. A literatura sugere que uma “dieta pro-inflamatória”, isto é, composta predominantemente por alimentos e nutrientes capazes de promover maior liberação



de mediadores pro-inflamatórios, representa um fator de risco para o desenvolvimento de DANT.

O IID é um instrumento validado que tem demonstrado boa capacidade para avaliação do potencial inflamatório da dieta, dada a sua associação com desfechos relacionados à inflamação, como marcadores inflamatórios e doenças crônicas. Entretanto, os estudos testando a utilização desse índice ainda são escassos, especialmente em populações mais jovens, uma vez que a maioria dos trabalhos são realizados com idosos. Considerando que a ocorrência de doenças crônicas tem afetado os indivíduos cada vez mais precocemente, essa investigação em populações mais jovens é relevante.

Portanto, estudos com o IID, podem viabilizar a adoção futura desse índice como um instrumento prático e de baixo custo para a avaliação do potencial inflamatório da dieta de indivíduos, bem como sua associação com doenças crônicas e outros desfechos relacionados à inflamação.

### **3. OBJETO DE ESTUDO**

Índice inflamatório da dieta, síndrome metabólica, resistência insulínica.

### **4. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a associação entre o Índice inflamatório da dieta (IID) e síndrome metabólica ou resistência insulínica de adultos jovens em Ribeirão Preto - São Paulo, Brasil.

#### **4.1 Objetivos específicos**

- ❖ Calcular o IID da dieta de adultos jovens.
- ❖ Determinar a prevalência de síndrome metabólica e resistência insulínica.
- ❖ Avaliar a associação entre o IID de adultos jovens e síndrome metabólica.
- ❖ Analisar a associação entre o IID de adultos jovens e resistência à insulina.

## 5. REFERENCIAL TEÓRICO

### 5.1 Inflamação e doenças crônicas

A inflamação é uma resposta do organismo a injúrias, lesões ou irritações de origem externa ao corpo, exceto no caso das doenças autoimunes, onde o agente inflamatório é um constituinte do próprio hospedeiro (VIGGIANO *et al.*, 2008). Trata-se de um mecanismo natural de defesa do organismo que envolve o recrutamento de leucócitos e liberação de diversos mediadores inflamatórios (RAMOS-NINO, 2013). Quando não controlado adequadamente, o processo inflamatório pode evoluir para uma condição inflamatória crônica de baixo grau (WARNBERG *et al.*, 2009). A inflamação crônica é o estado persistente de destruição tecidual e tentativa de reparo dos prejuízos causados pelo agente inflamatório (GERALDO; ALFENAS, 2008).

Durante a inflamação são recrutadas diversas citocinas pró-inflamatórias na tentativa de expulsar o agente inflamatório e conter o processo. Dentre elas as principais são a PCR, IL-6, interleucina 1-  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (RAMOS-NINO, 2013). Por outro lado, a interleucina- 4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) exercem papel anti-inflamatório, pois tem a capacidade de prevenir a resposta inflamatória exacerbada (RODRIGUEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2013).

Na inflamação crônica, os mediadores ativam outras células que fazem parte do processo inflamatório, tais como fibroblastos, células endoteliais e do sistema fagocítico mononuclear. O estado inflamatório pode provocar lesão tissular devido à ativação prolongada do sistema imune inato e isso pode levar à ocorrência de diversas DANT (GERALDO; ALFENAS, 2008).

A PCR é um dos marcadores inflamatórios mais utilizados na investigação da associação entre DANT e inflamação. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos, valores de PCR ultrasensível acima 3 mg/L são considerados fatores de risco para doenças cardiovasculares. Este marcador também tem correlação positiva com a resistência à insulina e pode contribuir para o desenvolvimento de diabetes mellitus (FAROOQ *et al.*, 2015).

A SM é uma condição crônica que tem sido associada ao aumento da concentração de diversos marcadores inflamatórios, como IL-6, interleucina - 10 (IL-

10), TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$ . A inflamação crônica pode levar a resistência à insulina, que parece exercer importante papel na patogênese da síndrome metabólica. Por outro lado, a resistência insulínica, pode acentuar a inflamação, aumentando a concentração de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-6 (DANDONA *et al.*, 2007; FAROOQ *et al.*, 2015).

## 5.2 Avaliação do consumo alimentar

O estudo do consumo alimentar é fundamental para a investigação da relação entre estado nutricional e saúde, uma vez que o estado nutricional é resultado do consumo de alimentos e necessidades nutricionais. Portanto, avaliar o consumo alimentar é o primeiro passo para que se possa verificar a influência da dieta na ocorrência de desfechos em saúde (HOLANDA e BARROS FILHO, 2006).

Existem diversos métodos de avaliação do consumo alimentar, cada um com suas vantagens e desvantagens, de modo que não há um inquérito alimentar perfeito, mas sim o mais adequado para cada caso ou estudo. Os inquéritos alimentares estimam a quantidade ou frequência de alimentos consumidos, por um indivíduo ou grupo, em determinado momento ou período (FISBERG *et al.*, 2005).

Para a pesquisa epidemiológica é importante que o inquérito alimentar, idealmente, seja capaz de avaliar a dieta habitual e seja de fácil e rápida aplicação. Os principais métodos de inquérito alimentar usados em estudos epidemiológicos são: Questionário de Frequência Alimentar (QFA), Registro Alimentar (RA) e Recordatório de 24 horas (R24hs) (FISBERG *et al.*, 2005).

O QFA é composto por uma lista de alimentos pré-definida, com opções para marcar sobre a frequência de consumo e tamanho da porção do alimento. Trata-se de um método muito utilizado em estudos epidemiológicos para a avaliação da relação entre o consumo alimentar e DANT (FISBERG *et al.*, 2009). Estimar a ingestão habitual do indivíduo, ser de fácil aplicação, não alterar o padrão de consumo e possuir baixo custo, são suas principais vantagens. Como desvantagens podemos citar que: depende da memória do indivíduo sobre hábitos alimentares passados; exige habilidade para estimar o consumo médio dos alimentos em período progressivo e normalmente distante; sua aplicação pode demorar dependendo do tamanho e complexidade da lista de alimentos; a quantificação é pouco exata e não permite estimar o consumo total, pois nem todos os alimentos consumidos pelo indivíduo

necessariamente foram listados no QFA (FISBERG *et al.*, 2009; CARVALHO *et al.*, 2016).

No RA, o próprio indivíduo realiza o preenchimento detalhado de informações sobre local, horário, quantidades, forma de preparo e adição de temperos, para todos os alimentos e bebidas consumidos ao longo de um ou mais dias. É importante que o indivíduo registre o consumo dentro e fora de seu domicílio, tão logo ocorra a ingestão dos alimentos, para evitar viés de memória. Tem como principal vantagem não depender da memória do indivíduo, fornecendo informações mais detalhadas e precisas. Suas desvantagens são: o indivíduo pode alterar seu consumo, por saber que está sendo avaliado; necessita saber ler e escrever; pode haver dificuldades na estimativa das porções; requer alto nível de motivação e colaboração; o indivíduo deve conhecer medidas caseiras, etc (HOLANDA e BARROS FILHO, 2006; FISBERG *et al.*, 2009).

O R24h é um inquérito preenchido, normalmente, por um entrevistador treinado, que pergunta ao indivíduo a respeito de todos os alimentos e bebidas ingeridos nas últimas 24 horas ou no dia anterior. Este método também é largamente utilizado em pesquisas epidemiológicas, com sua aplicação variando entre um a três dias. Suas principais desvantagens são o fato de depender da memória do entrevistado, bem como da capacidade do entrevistador em obter a descrição do consumo alimentar, sem induzir as respostas. É vantajoso por sua rápida aplicação e baixo custo, além de não alterar a ingestão alimentar e poder ser utilizado em analfabetos (HOLANDA e BARROS FILHO, 2006; FISBERG *et al.*, 2009; CARVALHO *et al.*, 2016).

### **5.3 Efeito da dieta na inflamação**

A associação entre dieta e inflamação é descrita na literatura por meio de três abordagens de avaliação do consumo dietético, isto é, padrões alimentares, alimentos e nutrientes isolados.

#### **5.3.1 Padrões alimentares**

O padrão alimentar pode ser definido como um conjunto de alimentos frequentemente consumidos por indivíduos e populações. A avaliação do consumo

alimentar por essa abordagem permite avaliar a dieta de uma perspectiva global e sua associação com diversos desfechos em saúde (CARVALHO *et al.*, 2016).

Existem duas abordagens analíticas utilizadas na identificação de padrões alimentares: a *priori* e a *posteriori*. Na abordagem a *priori*, o padrão alimentar é obtido a partir de índices ou escores dietéticos derivados da literatura. A dieta de cada indivíduo é pontuada a partir do consumo de alimentos ou nutrientes, previamente definidos, com base em seu efeito sob a saúde (HU, 2002).

Por outro lado, a abordagem a *posteriori* realiza a identificação dos padrões alimentares a partir da agregação dos alimentos consumidos pelos indivíduos e formação de conjuntos de dados menores que caracterizem o perfil da dieta (DEVLIN *et al.*, 2012). Nessa abordagem, os padrões alimentares mais característicos da população em estudo são identificados a partir da correlação entre os dados de consumo alimentar. Devido a isso, os padrões alimentares encontrados nem sempre correspondem a um perfil alimentar considerado saudável (HU, 2002). As análises a *posteriori* utilizam métodos estatísticos robustos, dentre os quais destacam-se: análise fatorial, análise de agrupamento e regressão por redução de posto (CARVALHO *et al.*, 2016).

A dieta mediterrânea é um padrão alimentar caracterizado pelo elevado consumo de frutas e verduras, leguminosas, frutos secos, cereais integrais, azeite de oliva, peixes (dependendo da proximidade com a costa litorânea), ingestão moderada de álcool e reduzido consumo de leites e derivados integrais (BRESSAN *et al.*, 2009). Esse padrão alimentar relaciona-se a menores concentrações de PCR, IL-6, TNF- $\alpha$ , molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1) (ESTRUCH, 2010; URPI-SARDA *et al.*, 2012). Ademais, alguns estudos tem encontrado um efeito protetor da dieta mediterrânea sobre doenças associadas com inflamação crônica de baixo grau, tais como câncer, diabetes, doenças cardiovasculares (DCV) e SM (SERRA-MAJEM *et al.*, 2006; OSTAN *et al.*, 2015).

O padrão alimentar mediterrâneo parece ser eficaz na prevenção de doenças crônicas, em razão de sua ação antioxidante e anti-inflamatória, que repercute tanto sobre fatores de risco clássicos (por exemplo, pressão arterial e concentração de lipídios séricos) quanto sobre marcadores inflamatórios como citocinas, moléculas de adesão e relacionadas a estabilidade da placa aterosclerótica (CASAS *et al.*, 2014b). Entretanto, o efeito da dieta mediterrânea na diminuição da pressão arterial e melhora

do perfil lipídico parece ocorrer mais rapidamente que o efeito máximo sobre biomarcadores inflamatórios (3 meses *versus* 12 meses, respectivamente) (CASAS *et al.*, 2014a).

Por outro lado, o padrão alimentar ocidental, rico em carne vermelha e processados, grãos refinados, gordura saturada e açúcares, leite e derivados integrais e baixo consumo de frutas e vegetais, tem sido associado com o aumento de marcadores inflamatórios como PCR, IL-6, ICAM-1, VCAM-1 e selectina E (LOPEZ-GARCIA *et al.*, 2004). Portanto, a dieta ocidental é considerada uma dieta predominantemente pro-inflamatória, contribuindo para o aumento de doenças crônicas e degenerativas (NEUSTADT, 2006).

Índices e escores dietéticos também têm sido relacionados com inflamação. O Índice Alimentação Saudável Alternativo (AHEI) é uma adaptação do Índice de Alimentação Saudável, que visa verificar o grau de adesão de um indivíduo às recomendações propostas na Pirâmide Alimentar do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. O Índice Alternativo da Dieta Mediterrânea foi aprimorado com base no Índice da Dieta Mediterrânea, expressando o grau de aderência do indivíduo a esta dieta (FUNG *et al.*, 2005). Pontuações mais altas desses índices, indicam maior adoção da dieta e foram negativamente associados às concentrações de PCR, IL-6, seletina-E, VCAM-1 e ICAM-1 (FUNG *et al.*, 2005; FARGNOLI *et al.*, 2008). A adoção destes padrões alimentares também parece ter efeito sobre a ocorrência de doenças crônicas, destacando-se o menor risco de DCV entre indivíduos com elevada pontuação no AHEI (MCCULLOUGH *et al.*, 2002), bem como menor incidência de diabetes mellitus (MARTINEZ-GONZALEZ *et al.*, 2008), síndrome metabólica (BABIO *et al.*, 2009) e redução da mortalidade por DCV entre pessoas com alta aderência à dieta mediterrânea (TRICHOPOULOU *et al.*, 2005).

### **5.3.2. Alimentos**

O consumo de frutas e verduras está associado de forma inversa aos níveis de marcadores pró-inflamatórios, como PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$  (ESMAILZADEH *et al.*, 2006; HOLT *et al.*, 2009; ROOT *et al.*, 2012). Além disso, também tem sido descrito o efeito benéfico desses alimentos, na prevenção de DANT, sendo o consumo diário de 400 gramas recomendado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2003).

A ingestão de grãos integrais também tem sido relacionada ao processo inflamatório, provavelmente devido ao conteúdo de fibras presente nesses alimentos

(MONTONEN *et al.*, 2013). Katcher et al. (2008) realizaram estudo de intervenção comparando indivíduos que consumiam grãos integrais e refinados, e observaram que no primeiro grupo, houve diminuição da PCR, demonstrando o efeito anti-inflamatório desse alimento nos indivíduos estudados (KATCHER *et al.*, 2008). O consumo de grãos integrais também parece estar associado à redução do risco de DCV e diabetes mellitus (DE MUNTER *et al.*, 2007; MELLEN *et al.*, 2008).

Por outro lado, o elevado consumo de carne vermelha, característico do padrão alimentar ocidental, está positivamente associado ao desenvolvimento de DCV e diabetes mellitus (MICHA *et al.*, 2010; PAN *et al.*, 2011). Ademais, a relação inversa entre a ingestão de carne vermelha e a concentração de PCR também tem sido encontrada (AZADBAKHT e ESMAILLZADEH, 2009; MONTONEN *et al.*, 2013).

A abordagem do consumo alimentar através da análise de alimentos isolados possui a limitação de não refletir o efeito global da dieta, uma vez que os alimentos, em geral, são ingeridos em conjunto e não isoladamente ou sob a forma de nutrientes isolados.

### **5.3.3 Nutrientes isolados**

A avaliação do consumo alimentar a partir da análise de nutrientes busca verificar o efeito de um ou mais nutrientes sobre alguma doença ou agravo. Essa é uma abordagem clássica que já trouxe importantes contribuições, tais como a associação entre o consumo excessivo de gordura saturada e DCV.

As fibras são componentes alimentares que tem efeito protetor contra doenças crônicas como câncer, DCV e diabetes (WANNAMETHEE *et al.*, 2009; ZAINEDDIN *et al.*, 2012; LARSSON e WOLK, 2014). Uma das vias para essa proteção parece ser pelo papel modulador da inflamação crônica desempenhado pelas fibras, dado sua relação inversa com níveis de PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$  (KING *et al.*, 2007; MA *et al.*, 2008).

Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3, especialmente eicosapentanóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) atuam alterando a produção de citocinas inflamatórias, sendo portanto, moduladores da inflamação. Esses ácidos desempenham funções biológicas importantes como ação anti-inflamatória, manutenção da integridade das células endoteliais, inibição da vasoconstrição e agregação plaquetária (PERINI *et al.*, 2010). O efeito anti-inflamatório do ômega-3 é amplamente abordado e sua atuação na redução de marcadores pró-inflamatórios

como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 tem sido relatada (WARDHANA *et al.*, 2011; TURUNEN *et al.*, 2013). Seu papel na redução do risco de DCV, obesidade, SM e diabetes mellitus também já foi observado por diversos autores (NETTLETON e KATZ, 2005; LAVIE *et al.*, 2009; LORENTE-CEBRIAN *et al.*, 2013).

A associação entre inflamação e micronutrientes vem sendo bastante estudada, entretanto, os efeitos de muitas vitaminas e minerais ainda são controversos. Todavia, alguns estudos sugerem a ação anti-inflamatória de micronutrientes como vitamina A (COX *et al.*, 2006), E (GARELNABI *et al.*, 2012) e C (MAH *et al.*, 2011) e magnésio (FEIN *et al.*, 2010).

#### **5.4 Índice Inflamatório da Dieta (IID)**

O IID também pode ser considerado como uma abordagem de padrão alimentar e trata-se de um instrumento utilizado para a avaliação do potencial inflamatório da dieta, variando de maximamente pró-inflamatório (+8 pontos) à maximamente anti-inflamatório (-8 pontos). Este índice foi proposto e validado por Cavicchia *et al.* (2009), em estudo de base populacional no qual observou-se a associação do IID com a concentração sérica de PCR (CAVICCHIA *et al.*, 2009). Posteriormente, Shivappa *et al.* (2014) modificaram o IID e o validaram usando PCR ultrasensível a partir de dados do estudo longitudinal *Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study* (SEASONS) realizado em Worcester (MA), Estados Unidos (SHIVAPPA *et al.*, 2014b; SHIVAPPA *et al.*, 2014c).

##### **5.4.1 Desenvolvimento do IID**

O IID modificado por Shivappa *et al.* (2014) foi construído a partir de uma vasta revisão de literatura que compreendeu o período de 1950 a 2010. Pub Med® e Ovid® foram usados para buscar os artigos na base de dados da *National Library of Medicine*. O objetivo desta revisão foi avaliar o efeito de 45 parâmetros alimentares (alimentos/nutrientes) sobre os marcadores inflamatórios IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  e PCR. Os 45 parâmetros alimentares são: ácido fólico, ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos poliinsaturados, álcool,  $\beta$ -caroteno, cafeína, carboidratos, chá verde/preto, colesterol, energia, eugenol, ferro, fibras, flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavononas, flavanóis, antocianidinas, gordura saturada, gordura



total, gordura trans, magnésio, ômega-3 e ômega-6, proteínas, riboflavina, selênio, tiamina, vitamina A, B3, B6, B12, C, D, E, zinco, orégano, alecrim, cebola, alho, gengibre, açafrão, cúrcuma e pimenta.

Foram analisados 1943 artigos. Cada artigo recebeu uma pontuação de acordo com o efeito do parâmetro alimentar sobre a inflamação: +1 se indicasse efeito pró-inflamatório sobre o marcador inflamatório, -1 se indicasse efeito anti-inflamatório e 0 se não tivesse efeito.

#### 5.4.2 Cálculo do escore do efeito inflamatório total de um parâmetro alimentar

Para calcular o “escore do efeito inflamatório total de um parâmetro alimentar”, primeiramente os artigos foram ponderados de acordo com as características dos estudos (Quadro 1). Em seguida, calculou-se uma fração pró e anti-inflamatória para cada um dos 45 parâmetros alimentares. A fração pró-inflamatória de um dado parâmetro alimentar foi obtida dividindo-se o valor do número ponderado de artigos (somente os relacionados ao efeito pró-inflamatório) pelo valor total do número ponderado de artigos para aquele parâmetro alimentar (relacionados ao efeito pró-inflamatório, anti-inflamatório e sem efeito) (Quadro 2). De modo semelhante obteve-se a fração anti-inflamatória. De posse dessas duas frações, subtraiu-se a fração pró-inflamatória da anti-inflamatória e assim obteve-se o escore do efeito inflamatório total de um dado parâmetro alimentar.

Esses escores foram calculados pelos idealizadores do IID e estão disponíveis no trabalho de Shivappa et al. (2014) para todos os 45 parâmetros alimentares (ANEXO A).

**Quadro 1.** Pesos de acordo com os desenhos dos estudos.

Tipo de estudo	Desenho do estudo	Pontuação
Com humanos	Ensaio clínico	10
	Coorte	8
	Caso-controle	7
	Transversal	6
Em animais	Experimental	5
Em células	Experimental	3

Fonte: Shivappa et al. (2014). Estudo de desenvolvimento do Índice Inflamatório da Dieta, Columbia, SC, USA, 2011-2012.

**Quadro 2.** Exemplo do método utilizado para a ponderação de artigos e obtenção da “pontuação do efeito inflamatório total de um parâmetro alimentar específico”.

Efeito	Desenho do estudo	N° de artigos	N° ponderado de artigos	Fração
Anti-inflamatório	Ensaio clínico	0	0	$9 \div 205 = 0,044$
	Coorte	0	0	
	Caso-controle	0	0	
	Transversal	$1 \times 6 =$	6	
	Em animais	0	0	
	Em células	$1 \times 3 =$	3	
	<b>Total</b>		<b>2</b>	
Pró-inflamatório	Ensaio clínico	$3 \times 10 =$	30	$97 \div 205 = 0,473$
	Coorte	0	0	
	Caso-controle	$1 \times 7 =$	7	
	Transversal	$4 \times 6 =$	24	
	Em animais	$3 \times 5 =$	15	
	Em células	$7 \times 3 =$	21	
	<b>Total</b>		<b>18</b>	
Sem efeito	Ensaio clínico	$3 \times 10 =$	30	
	Coorte	0	0	
	Caso-controle	0	0	
	Transversal	$9 \times 6 =$	54	
	Em animais	$3 \times 5 =$	15	
	Em células	0	0	
	<b>Total</b>		<b>15</b>	
Total geral		<b>35</b>	<b>205</b>	
<b>Pontuação = <math>0,473 - 0,044 = 0,429</math></b>				

Fonte: Shivappa et al. (2014). Estudo de desenvolvimento do Índice Inflamatório da Dieta, Columbia, SC, USA, 2011-2012.

#### 5.4.3 Padronização da ingestão, cálculo do IID de um dado parâmetro alimentar e do IID total

A fim de evitar a obtenção de valores arbitrários, devido ao uso de quantidades brutas do consumo alimentar, criou-se um banco de dados conjunto com o consumo alimentar representativo de populações de 11 países (Estados Unidos, Austrália, Barém, Dinamarca, Índia, Japão, Nova Zelândia, Taiwan, Coréia do Sul, México e Reino Unido). Esse banco permitiu obter faixas de consumo alimentar e a partir delas calcular médias e desvios-padrão para cada um dos 45 parâmetros alimentares do IID. Essas médias e desvios-padrão foram considerados como valores referência da ingestão real. Assim, esses valores serviram para a padronização do IID em score-z, conforme representado a seguir:

Valor de ingestão alimentar do indivíduo para um dado parâmetro alimentar – Média de referência<sup>1</sup>  
Desvio-padrão de referência<sup>1</sup>

O valor resultante desse cálculo é multiplicado por 2 e depois subtraído de 1, para obtenção do percentil centralizado. Após isso, para obter o IID do parâmetro alimentar que está sendo calculado, multiplica-se o valor do percentil centralizado pelo escore do efeito inflamatório total do parâmetro alimentar. Finalmente, o IID total do indivíduo é obtido pela soma de todos os IID dos parâmetros.

### **5.5 IID e Síndrome Metabólica ou Resistência Insulínica**

A SM é um agrupamento de fatores de risco para DCV. Entre estes estão incluídos distúrbios no metabolismo da glicose ou resistência à insulina, obesidade abdominal, dislipidemia e aumento da pressão arterial. A RI e a obesidade abdominal parecem ter um papel chave no desenvolvimento da SM (KASSI *et al.*, 2011). Sabe-se que o excesso de adiposidade promove a liberação de citocinas pro-inflamatórias que levam à inflamação crônica de baixo grau, a qual por sua vez pode estar envolvida na patogênese da SM (FAROOQ *et al.*, 2015). Por outro lado, a RI também parece ser uma condição associada a inflamação crônica de baixo grau, aumentando assim o risco do desenvolvimento da SM, DCV e diabetes mellitus (ZULIANI *et al.*, 2009; VAN WOUDEBERGH *et al.*, 2013).

Portanto, é possível que uma dieta predominantemente “pró-inflamatória”, isto é, expressa em padrões alimentares ou composta por alimentos e nutrientes associados a maior liberação de marcadores pro-inflamatórios, predisponha os indivíduos à SM. Hipotetizamos que escores mais altos do IID estejam associados com a SM ou RI.

No estudo de Wirth *et al.* (2014) foi investigada a associação entre o IID e SM e seus componentes isolados em 447 de policiais americanos com média de idade de  $42,4 \pm 8,5$  anos. Os autores não encontraram associação entre o índice e a SM, mas entre aqueles que possuíam uma dieta mais “pró-inflamatória” houve maior risco de alteração na glicose (OR=2,03; IC95% 1,08–3,82). Von Woudenberg *et al.* (2013) estudando a relação entre um IID adaptado e inflamação crônica de baixo grau e

---

<sup>1</sup> Média e desvio-padrão obtidos a partir do banco de dados conjunto dos 11 países para um dado parâmetro alimentar.

marcadores do metabolismo da glicose, concluíram que a dieta com maior potencial pró-inflamatório pode estar associada a RI em idosos nos Estados Unidos. Outros estudos de coorte e transversais não têm encontrado associação entre IID e RI (ALKERWI *et al.*, 2014; SEN *et al.*, 2017).

Em uma coorte de adultos e idosos franceses seguidos por 13 anos observou-se que um maior IID foi potencialmente associado a um maior risco de SM, com associações com pressão arterial, triglicérides e HDL-colesterol (NEUFCOURT *et al.*, 2015). Por outro lado, outros dois estudos de coorte (PIMENTA *et al.*, 2015; SEN *et al.*, 2017) não encontraram associação entre IID e SM, evidenciando o quanto esta questão ainda não está esclarecida na literatura científica atual.

## **6. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **6.1 Delineamento do estudo**

Trata-se de um estudo transversal.

### **6.2 Local e amostra do estudo**

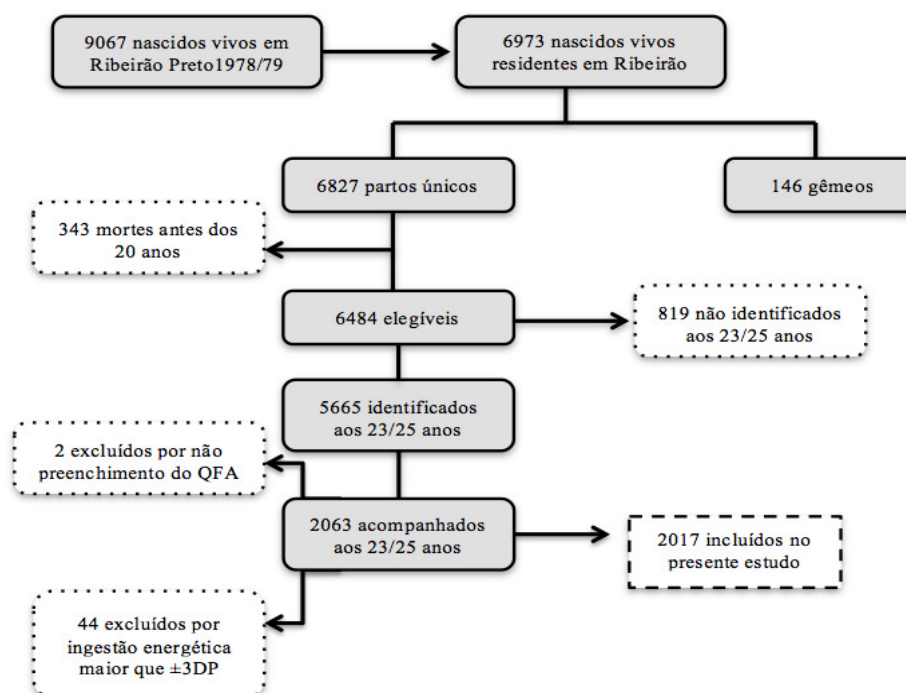
O banco de dados utilizado neste trabalho faz parte do quarto acompanhamento do estudo de coorte intitulado “Estudo epidemiológico-social da saúde perinatal em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil”, realizado no período de 1º de junho de 1978 a 31 de maio de 1979. A cidade de Ribeirão Preto, situada à 320km da capital do estado de São Paulo, na região sudeste do Brasil (a mais rica do país), possuía cerca de 527.733 habitantes em 2003 (IBGE, 2003).

Na primeira fase do estudo foram avaliados 9067 nascidos vivos em todos os hospitais de Ribeirão Preto, o que representou 98% de todos os nascimentos ocorridos em 1979. O percentual de perdas por recusa ou alta hospitalar precoce foi de 3,5% (329). Ao longo dos anos, os participantes deste estudo foram avaliados em mais três fases, além do nascimento: na idade escolar (quando tinham de 8 a 11 anos), no alistamento militar (apenas os homens, aos 18 anos) e no início da vida adulta (23 a 25 anos). No presente trabalho, foram utilizados dados do início da vida adulta, obtidos na quarta fase, realizada de 02 de abril de 2002 a 12 de maio de 2004.

Para o presente estudo foram excluídas as crianças cujas famílias não residiam

no município (2094) e gemelares (146), totalizando 6827 recém-nascidos. Antes de completar 20 anos de idade, 343 indivíduos morreram. Portanto, para a quarta fase do estudo haviam 6484 indivíduos elegíveis. A busca destas pessoas foi realizada por meio de registros do Sistema Único de Saúde e de planos de saúde privados, bem como por contatos obtidos na segunda e terceira fase do estudo. A partir dessa busca, foi possível localizar 5665 adultos.

Para a coleta de dados, a cidade de Ribeirão Preto foi dividida em quatro regiões de acordo com a renda do chefe de família. A partir disso, foi definido entrevistar um terço dos potencialmente elegíveis, o que corresponderia a 2161 indivíduos. Assim, um a cada três indivíduos pertencentes à coorte, de cada região, foi convidado a participar do acompanhamento. Nos casos em que houve recusa em participar do estudo ou o participante não foi localizado, o próximo participante da lista foi contatado. Houve 209 recusas, 34 mortos após os 20 anos, 31 indivíduos que não foram entrevistados por estarem presos e 431 por não comparecimento à entrevista, totalizando 2063 adultos avaliados. Para o presente estudo, foram excluídos dois participantes, pois não tinham preenchido o questionário de frequência alimentar (QFA) e 44 por apresentarem ingestão energética fora do limite de  $\pm 3$  desvios-padrão (DP). Portanto, a amostra final para este estudo foi de 2017 adultos de 23 a 25 anos de idade (Figura 1).



**Figura 1. Fluxograma do número de indivíduos da coorte de Ribeirão Preto (1978/79) avaliados no presente estudo.**

## **6.3 Variáveis, instrumentos e procedimentos de coleta**

### **6.3.1 Índice Inflamatório da Dieta**

No referencial teórico deste trabalho (ver tópico 5.4 Índice Inflamatório da Dieta) foi descrita a construção do IID. O IID possui patente vigente de propriedade da Universidade da Carolina do Sul nos Estados Unidos. Por esse motivo, foi necessário o estabelecimento de um acordo de colaboração com o autores do IID, no qual eles realizaram o cálculo do IID com nossos dados e nos enviaram.

No presente estudo, para a obtenção do IID foram considerados 35 parâmetros alimentares: ácido fólico, ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos poliinsaturados, álcool, cafeína, carboidratos, chá verde/preto, colesterol, energia, ferro, fibras, flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavononas, flavanóis, antocianidinas, gordura saturada, gordura total, gordura trans, magnésio, niacina, ômega-3 e ômega-6, proteínas, riboflavina, selênio, tiamina, vitamina A, B6, B12, C, D, E e zinco.

Os parâmetros alimentares orégano, alecrim, cebola, alho, gengibre, açafrão, cúrcuma e pimenta, não foram incluídos, pois não constavam no QFA utilizado na pesquisa.

Os valores do escore do efeito inflamatório total, média e desvio-padrão da ingestão da população de referência para cada um dos 35 parâmetros alimentares foram obtidos no trabalho de Shivappa et al. (2014)(ANEXO A).

Para a obtenção do IID total de cada indivíduo, foram somados os IID calculados para todos os 35 parâmetros alimentares que foram analisados neste estudo.

Mais detalhes sobre o desenvolvimento e cálculo do IID podem ser obtidos em Shivappa et al. (2014).

### **6.3.2 Ingestão alimentar**

Os dados de ingestão alimentar foram obtidos a partir de um QFA (APÊNDICE B) quantitativo, elaborado a partir de um instrumento validado para a comunidade nipo-brasileira de São Paulo (CARDOSO e STOCCO, 2000). Este foi adaptado para uso em programas de prevenção de DANT para adultos (incluindo a faixa-etária deste estudo), excluindo-se os alimentos de origem japonesa (RIBEIRO e CARDOSO, 2002).

Este QFA adaptado é composto por 75 itens alimentares, referente ao consumo alimentar habitual nos últimos 12 meses. A aplicação do QFA foi feita por nutricionistas, com o auxílio de um álbum fotográfico para estimar as porções consumidas.

Os dados de ingestão alimentar foram analisados no software Stata® versão 14.0, a fim de estimar o consumo dos parâmetros alimentares usados para compor o IID. Sempre que possível, os nutrientes foram analisados com base em tabelas de composição de alimentos brasileiras. Para os parâmetros alimentares indisponíveis em tabelas nacionais, foi consultada a tabela de composição de alimentos norte-americana (*United States Department of Agriculture – USDA*). Dada a indisponibilidade da quantificação dos flavonóides nas tabelas citadas anteriormente, foi consultado o trabalho de Santos (2009), que compilou a composição nutricional de diversos alimentos em relação a estes compostos bioativos, a partir de estudos nacionais de alta confiabilidade (SANTOS, 2009).

### **6.3.3 Antropometria**

Como indicadores de obesidade foram utilizados o índice de massa corporal (IMC) e o perímetro da cintura (PC). O IMC é um indicador de obesidade geral, calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura (cm) ao quadrado. O peso foi aferido em uma balança mecânica da marca Filizola® (São Paulo, SP, Brasil), com precisão de 100g e capacidade para 150kg. A altura foi mensurada com um antropômetro de madeira, com 0,1cm de graduação. O IMC foi utilizado como variável contínua em  $\text{kg}/\text{m}^2$ . O PC foi aferido com o indivíduo em pé com o abdômen relaxado, na menor circunferência entre a última costela e a crista ilíaca, com uma trena inelástica de 0,1cm de graduação. Valores de PC maiores 0,80cm para mulheres e 0,90cm para homens foram considerados indicativos de obesidade (ALBERTI *et al.*, 2005).

### **6.3.4 Colheita de sangue**

Uma amostra de sangue de 40mL foi coletada por um médico ou técnico em enfermagem, após jejum de pelo menos 12h. Em seguida, foi centrifugada para a obtenção do plasma, que foi congelado e armazenado para análise. Todos os exames foram realizados nos laboratórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

A glicemia de jejum foi determinada pelo GOD/PAP método enzimático colorimétrico de diagnóstico humano (Chronolab AG, Zug, Suíça). Os triglicerídeos e *High Density Lipoprotein* (HDL-c) foram analisados pelo método enzimático colorimétrico de diagnóstico humano usando o Dade Behring XPand (Dade Behring, Liederbach, Germany) e reagentes para química clínica da Dade Behring Dimension (BARBIERI *et al.*, 2006).

Os valores de glicemia, triglicerídeos e HDL-c foram classificados de acordo com os pontos de corte estabelecidos no critério do *Joint Interim Statement* (JIS) para definição da síndrome metabólica (ALBERTI *et al.*, 2009).

### **6.3.5 Pressão arterial**

A pressão arterial foi medida pelo mesmo avaliador em três momentos, com intervalos de 15 minutos, usando esfigmomanômetro com braçadeira ajustável ao tamanho do braço. As medidas foram obtidas com o paciente sentado e com o braço esquerdo na altura do coração. A média das duas últimas medidas foram calculadas (BARBIERI *et al.*, 2006).

O valor de pressão arterial também foi classificado de acordo com os pontos de corte estabelecidos no critério do *Joint Interim Statement* (JIS) para definição da síndrome metabólica (ALBERTI *et al.*, 2009).

### **6.3.6 Síndrome Metabólica**

A SM foi classificada através do critério JIS. O diagnóstico da SM deu-se a partir da presença de pelo menos três dos seguintes critérios: 1) glicose em jejum  $\geq 100$ mg/dL; 2) pressão arterial  $\geq 130 \times 85$ mmHg; 3) HDL-c  $< 40$ mg/dL em homens e  $< 50$ mg/dL em mulheres; 4) triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL; 5) PC  $\geq 90$  cm em homens e  $\geq 80$  cm de mulheres (ALBERTI *et al.*, 2009).

### **6.3.7 Resistência insulínica**

A resistência insulínica foi medida pelo HOMA-IR, utilizando-se a fórmula:  $\text{HOMA-IR} = \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times (\text{glicemia mg/dL} \div 18) \div 22,5$ . O diagnóstico de resistência insulínica foi considerado quando HOMA-IR for  $> 2,7 \mu\text{U mL}^{-1}$  (GELONEZE *et al.*, 2009).



### 6.3.8 Dados sociodemográficos e comportamentais

As informações sociodemográficas (idade, sexo, renda familiar atual, escolaridade do participante) e características comportamentais (fumo e consumo de álcool atual) foram obtidas através dos questionários semi-estruturados utilizados na entrevista com os adultos jovens (APÊNDICE C).

### 6.3.9 Atividade física

O nível de atividade física foi avaliado por meio do *International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)* (APÊNDICE D). Os indivíduos deste estudo foram classificados em sedentários, suficientemente ativos e ativos. A seguir os critérios utilizados para cada grupo, de acordo com o Guia de processamento e análise de dados do IPAQ (IPAQ, 2006):

- Ativos: Indivíduos que realizaram atividade física intensa por pelo menos três dias, atingindo no mínimo 1500 METs (*Metabolic Equivalent of Task/Equivalentes metabólicos*); ou, realizaram sete dias ou mais de atividades combinadas (caminhada, atividade moderada ou atividade intensa), atingindo no mínimo 3000 METs.
- Suficientemente ativos: Indivíduos que realizaram atividade física intensa de pelo menos 20 minutos diários por três dias ou mais; ou cinco ou mais dias de atividade moderada e/ou caminhada de pelo menos 30 minutos por dia; ou cinco ou mais dias de atividades combinadas, atingindo no mínimo 600 METs.
- Sedentários: aqueles que não se enquadraram em nenhum dos grupos anteriores.

## 6.4 Análise estatística

Para processar as análises estatísticas foi utilizado o *software* Stata® 14.0. As variáveis categóricas foram descritas em valores percentuais e as numéricas por meio de medidas de tendência central e de dispersão. Para todas as análises o nível de significância foi fixado em 0,05.

Para a construção do modelo causal foi utilizado o *Directed Acyclic Graph (DAG)*, construído por meio do programa DAGITTY® (TEXTOR *et al.*, 2011). O objetivo do uso de DAG foi identificar a existência de viés de confusão ou seleção e a

partir disso verificar as variáveis que deveriam ser controladas na análise multivariada.

### **6.5 Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (ANEXO B). Todos os entrevistados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme disposto na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 ARTIGO 1 – Submetido à revista *British Journal of Nutrition*, qualis A1 para Saúde Coletiva (Fator de Impacto= 3,706).

British Journal of Nutrition

#### IS THE DIETARY INFLAMMATORY INDEX ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE OR METABOLIC SYNDROME IN YOUNG ADULTS?

Journal:	<i>British Journal of Nutrition</i>
Manuscript ID	BJN-RA-17-0783
Manuscript Type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	07-Aug-2017
Complete List of Authors:	Carvalho, Carolina; Universidade Federal do Maranhao, Department of Public Health da Silva, Antônio; Universidade Federal do Maranhao, Department of Public Health Assunção, Maria Cecília; Universidade Federal de Pelotas, Postgraduate Program of Nutrition, Foods and Epidemiology Barbieri, Marco; University of São Paulo, Dept. of Puericulture and Pediatrics Bettiol, Heloisa; University of São Paulo, Puericulture and Pediatrics Shivappa, Nitin; University of South Carolina, Epidemiology and Biostatistics Hebert, James; University of South Carolina, Department of Epidemiology and Biostatistics
Keywords:	Dietary Inflammatory Index, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, Young Adults
Subject Category:	Dietary Surveys and Nutritional Epidemiology

## ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA ESTÁ ASSOCIADO COM RESISTÊNCIA INSULÍNICA OU SÍNDROME METABÓLICA EM ADULTOS JOVENS?

### RESUMO

**Introdução:** Diversos estudos têm documentado a associação entre inflamação e desfechos metabólicos. O Índice Inflamatório da Dieta (IID) é uma ferramenta para avaliação do potencial inflamatório da dieta. Trabalhos associando o IID à síndrome metabólica ou resistência insulínica ainda controversos. **Objetivo:** avaliar a associação do IID com resistência insulínica (RI) ou síndrome metabólica (SM). **Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, realizado com 2017 adultos de 23 a 25 anos, em Ribeirão Preto, Brasil. O consumo alimentar foi avaliado a partir de um Questionário de Frequência Alimentar validado. O IID foi calculado a partir de 35 parâmetros alimentares. A RI foi avaliada a partir da classificação de valores de HOMA-IR ( $\geq 2,7$  uU mL<sup>-1</sup>). Para diagnosticar SM foi considerado o critério do *Joint Interim Statement* (JIS). A associação do IID com RI ou SM foi avaliada por análise de regressão de *Poisson* com estimativa robusta da variância. As variáveis incluídas no modelo multivariado foram selecionadas a partir de gráficos acíclicos direcionados (*Directed Acyclic Graph* – DAG). **Resultados:** A dieta dos adultos jovens estudados apresentou elevado potencial inflamatório, com média de IID de 1,10, variando de -4,69 a 5,28. A prevalência de SM foi de 12,2% e de RI 12,3%, ambas maiores no sexo masculino. Na análise ajustada, o IID não se associou com RI ou SM em ambos os sexos. **Conclusão:** Apesar da associação não ter sido encontrada nesta amostra de adultos jovens, o estudo evidencia que a dieta dos jovens estudados tem um elevado potencial inflamatório, o que pode aumentar o risco para o desenvolvimento dessas e de outras doenças crônicas no futuro.

**Palavras-chave:** Índice Inflamatório da Dieta, Síndrome Metabólica, Resistência Insulínica, Adultos Jovens.

## INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de doenças e agravos não transmissíveis (DANT) em todo o mundo nos últimos anos tem motivado estudos em busca das causas para essas doenças, a fim de estabelecer ou propor medidas de prevenção. Dentre as diversas causas sugeridas, a inflamação crônica de baixo grau se destaca (OUCHI *et al.*, 2011; TSATSOULIS *et al.*, 2013; BANİYASH *et al.*, 2014). Esta trata-se de um estado persistente de elevação da concentração de citocinas pró-inflamatórias, que pode levar ao desenvolvimento de DANT, provavelmente, via atenuação da atividade insulínica, disfunção endotelial, mobilização de gorduras e estresse oxidativo (ESSER *et al.*, 2014; ESSER *et al.*, 2015; FAROOQ *et al.*, 2015; OSPAN *et al.*, 2015).

A resistência insulínica (RI) é uma desordem metabólica caracterizada pela redução da sensibilidade à ação da insulina nos tecidos (ZEYDA e STULNIG, 2009). Diversos estudos têm apontado o papel da inflamação crônica na patogênese da RI (WIESER *et al.*, 2013; LAAKSO, 2015; ZHAO *et al.*, 2015). Esta, por sua vez, é considerada um dos mais importantes fatores causadores da Síndrome Metabólica (SM) e o elo entre as demais anormalidades metabólicas que a caracterizam (RICCARDI *et al.*, 2004; LAAKSO, 2015).

A SM é um conjunto de alterações que inclui distúrbios no metabolismo da glicose, obesidade abdominal, dislipidemia e aumento da pressão arterial (KASSI *et al.*, 2011). A inflamação crônica também interfere na gênese da SM, atuando via RI e obesidade abdominal (ZULIANI *et al.*, 2009; ESSER *et al.*, 2014; FAROOQ *et al.*, 2015). Portanto, o estado inflamatório crônico pode ser uma causa comum para o desenvolvimento de RI e SM.

Estudos sugerem o papel da dieta na regulação da inflamação crônica. Alimentos, nutrientes ou padrões alimentares podem promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias associando-se ao desenvolvimento de DANT como RI, SM, câncer, doenças cardiovasculares, entre outras. Por outro lado, citocinas anti-inflamatórias também podem ter sua liberação estimulada de acordo com a composição da dieta, contribuindo para a prevenção de DANT (RICCARDI *et al.*, 2004; GIUGLIANO *et al.*, 2006; AZADBAKHT e ESMAILLZADEH, 2009; BABIO *et al.*, 2009; ESTRUCH, 2010; LORENTE-CEBRIAN *et al.*, 2013). A fim de caracterizar o potencial inflamatório da dieta, de forma objetiva, foi criado o Índice Inflamatório da Dieta (IID) (SHIVAPPA *et al.*, 2014b). O IID é um escore obtido a

partir do consumo alimentar individual, baseando-se nas propriedades pro ou anti-inflamatórias dos alimentos, nutrientes ou constituintes alimentares que demonstraram um efeito sobre marcadores inflamatórios (SHIVAPPA *et al.*, 2014a).

Alguns estudos têm explorado a associação entre o IID e SM, entretanto, os resultados ainda são inconclusivos (WIRTH *et al.*, 2014; NEUFCOURT *et al.*, 2015; PIMENTA *et al.*, 2015; SOKOL *et al.*, 2016; SEN *et al.*, 2017). Um único estudo de coorte demonstrou a existência de associação entre IID e o desenvolvimento de SM (NEUFCOURT *et al.*, 2015). Porém, estudos transversais (ALKERWI *et al.*, 2014; WIRTH *et al.*, 2014; SOKOL *et al.*, 2016) e dois estudos de coorte não detectaram essa associação (PIMENTA *et al.*, 2015; SEN *et al.*, 2017). A RI é considerada um dos principais precursores da SM. No entanto, a associação entre IID e RI ainda é pouco explorada e esclarecida. Um estudo com delineamento transversal (ALKERWI *et al.*, 2014) e outro de coorte (SEN *et al.*, 2017) não encontraram associação. Por outro lado, van Woudenberg *et al.* (2013), usando um IID adaptado, demonstraram sua associação com a RI, também em um estudo transversal. Todos esses estudos investigaram esses desfechos no final da idade adulta ou em populações idosas. Todavia, sabe-se que a deterioração da qualidade da alimentação da população tem ocorrido cada vez mais precocemente, assim como o aparecimento das DANT.

Portanto, hipotetizamos que uma alimentação caracterizada como pró-inflamatória pode promover um estado inflamatório que, mesmo em indivíduos mais jovens, seria capaz de levar à ocorrência de doenças crônicas ou fatores de risco cardiovasculares, como RI e SM. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre o IID com RI ou SM, em uma população de adultos jovens brasileiros.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **População do estudo**

Trata-se de um estudo transversal realizado com 2017 adultos jovens de 23 a 25 anos de idade. Esta amostra faz parte do quarto seguimento do estudo de coorte intitulado “Estudo epidemiológico-social da saúde perinatal em Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil”, realizado de 2002 a 2004.

A cidade de Ribeirão Preto, situada a 320km da capital do estado de São Paulo, na região sudeste do Brasil (a mais rica do país), possuía 527.733 habitantes

em 2003. Esta cidade é uma das mais desenvolvidas do país, possui renda per capita mensal de R\$1.070,28 (U\$ 339,09) e índice de desenvolvimento humano (IDH) de 0,733 no ano de 2000 (PNUD, 2000; IBGE, 2013).

Na primeira fase do estudo de coorte foram avaliados 9067 nascidos vivos em todos os hospitais de Ribeirão Preto, entre junho de 1978 e maio de 1979, o que representou 98% de todos os nascimentos. Na ocasião, foram excluídas as crianças cujas famílias não residiam no município (2094) e gemelares (146), totalizando 6827 recém-nascidos (BARBIERI *et al.*, 2006).

Antes de completar 20 anos de idade, 343 indivíduos morreram. Portanto, na quarta fase do estudo havia 6484 indivíduos potencialmente elegíveis. A busca destas pessoas foi feita por meio de registros do Sistema Único de Saúde e de planos de saúde privados, bem como por contatos obtidos na segunda e terceira fases do estudo, sendo possível localizar 5665 adultos. Para a coleta de dados, a cidade de Ribeirão Preto foi dividida em quatro regiões de acordo com a renda do chefe de família. A partir disso, foi definido entrevistar um terço dos potencialmente elegíveis, o que corresponderia a 2161 indivíduos. Assim, um a cada três indivíduos pertencentes à coorte, de cada região, foi convidado a participar do acompanhamento. Nos casos em que houve recusa em participar do estudo ou o participante não foi localizado, o próximo participante da lista foi contatado. Houve 209 recusas, 34 mortos após os 20 anos, 31 indivíduos que não foram entrevistados por estarem presos e 431 por não comparecimento à entrevista, totalizando 2063 adultos avaliados (BARBIERI *et al.*, 2006).

Para o presente estudo, foram excluídos dois participantes, pois não tinham preenchido o questionário de frequência alimentar (QFA) e 44 por apresentarem ingestão energética fora do limite de  $\pm 3$  desvios-padrão (DP). Portanto, a amostra final para este estudo foi de 2017 adultos de 23 a 25 anos de idade. Mais detalhes sobre o estudo foram publicados anteriormente (BARBIERI *et al.*, 2006).

### **Consumo alimentar e cálculo do IID**

O IID, desenvolvido por Shivappa *et al.* (2014), foi utilizado para avaliar o potencial inflamatório da dieta. Trata-se de um escore que varia de valores negativos (mínimo  $\approx -8$ ) que representam uma dieta anti-inflamatória até valores positivos (máximo  $\approx +8$ ) que indicam uma dieta pro-inflamatória. Este índice foi criado a partir de uma vasta revisão de literatura com o objetivo de avaliar o efeito de parâmetros

alimentares (alimentos/nutrientes) sobre os marcadores inflamatórios Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10), Fator de necrose tumoral -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e Proteína C reativa (PCR). A pontuação do efeito inflamatório de cada um dos 45 parâmetros alimentares identificados na pesquisa foi calculada com base nesta revisão (SHIVAPPA *et al.*, 2014a).

A fim de evitar a obtenção de valores arbitrários, devido ao uso de quantidades brutas do consumo alimentar, com diferentes unidades de medida, foi criado um banco de dados conjunto, com o consumo alimentar representativo de populações de 11 países. Os dados de ingestão alimentar do presente estudo foram padronizados pela média e desvio padrão de cada parâmetro alimentar do IID, oriundos desse banco conjunto. Os valores padronizados de cada parâmetro alimentar foram multiplicados pelos seus respectivos escores de efeito inflamatório calculados a partir da revisão de literatura do IID, resultando no IID final para cada parâmetro alimentar. Finalmente, o IID total foi calculado a partir da soma do valor de IID final de cada parâmetro alimentar. Mais detalhes sobre o método para o cálculo do IID podem ser obtidos no estudo de Shivappa *et al.* (2014).

Para calcular o IID, o consumo alimentar da amostra foi avaliado por meio de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) validado e adaptado para esta população, composto por 75 itens alimentares, referente ao consumo alimentar habitual dos 12 meses anteriores à aplicação (CARDOSO e STOCCO, 2000; RIBEIRO e CARDOSO, 2002).

Os dados de ingestão alimentar foram avaliados a partir de tabelas de composição de alimentos nacionais, como a tabela da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) e a Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos (TACO). Para avaliar alguns parâmetros do IID que não estavam disponíveis em tabelas brasileiras como cafeína e álcool, foi utilizada a tabela de composição de alimentos norte-americana (*United States Department of Agriculture – USDA*). Dada a indisponibilidade da quantificação dos flavonoides nas tabelas citadas anteriormente, foi consultado o trabalho de Santos (SANTOS, 2009), que compilou a composição nutricional de diversos alimentos em relação a estes nutrientes, a partir de estudos nacionais de alta confiabilidade.

Um total de 35 parâmetros alimentares estavam disponíveis para o cálculo do IID no QFA: ácido fólico, ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos poliinsaturados, álcool, cafeína, carboidratos, chá preto, colesterol, energia, ferro,



fibras, flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavononas, flavanóis, antocianidinas, gordura saturada, gordura total, gordura trans, magnésio, niacina, ômega-3, ômega-6, proteínas, riboflavina, selênio, tiamina, vitamina A, B6, B12, C, D, E e zinco. Os parâmetros alimentares orégano, alecrim, cebola, alho, gengibre, açafrão, cúrcuma, pimenta, beta-caroteno e eugenol não foram incluídos, pois não constavam no QFA utilizado na pesquisa ou nas tabelas de composição dos alimentos.

O IID foi categorizado em tercís, sendo o primeiro tercil o mais anti-inflamatório. Valores negativos de IID indicam que a dieta do indivíduo apresenta baixo potencial inflamatório e valores positivos indicam o alto potencial inflamatório (SHIVAPPA *et al.*, 2014a).

### **Síndrome Metabólica e Resistência Insulínica**

O diagnóstico de SM foi estabelecido pelo critério do *Joint Interim Statement* (JIS), a partir da presença de pelo menos três dos seguintes critérios: 1) glicose em jejum  $\geq 100$ mg/dL; 2) pressão arterial  $\geq 130 \times 85$ mmHg; 3) HDL-c  $< 40$ mg/dL em homens e  $< 50$ mg/dL em mulheres; 4) triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL; 5) Perímetro da cintura  $\geq 90$  cm em homens e  $\geq 80$  cm de mulheres (ALBERTI *et al.*, 2009). As técnicas utilizadas para obtenção dessas medidas são detalhadas por Barbieri *et al.* (2006).

A resistência insulínica foi medida pelo HOMA-IR, utilizando-se a fórmula:  $HOMA-IR = \text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times (\text{glicemia mg/dL} \div 18) \div 22,5$ . O diagnóstico de resistência insulínica foi considerado quando HOMA-IR for  $> 2,7 \text{ uU mL}^{-1}$  (GELONEZE *et al.*, 2009).

### **Co-variáveis**

O nível de atividade física na última semana foi avaliado por meio do *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ)(IPAQ, 2006). Os indivíduos foram classificados em sedentários, suficientemente ativos e ativos. Foram considerados indivíduos ativos aqueles que realizaram atividade física intensa por pelo menos três dias, atingindo no mínimo 1500 METs (*Metabolic Equivalent of Task/* Equivalentes metabólicos); ou, realizaram sete dias ou mais de atividades combinadas (caminhada, atividade moderada ou atividade intensa), atingindo no mínimo 3000 METs. Suficientemente ativos aqueles indivíduos que realizaram atividade física intensa de pelo menos 20 minutos diários por três dias ou mais; ou

cinco ou mais dias de atividade moderada e/ou caminhada de pelo menos 30 minutos por dia; ou cinco ou mais dias de atividades combinadas, atingindo no mínimo 600 METs. Foram considerados sedentários aqueles que não se enquadraram nos grupos anteriores.

O valor energético total (VET) diário e o consumo de álcool foram calculados por meio das informações do QFA e foi calculada a quantidade de quilocalorias consumidas, por quilograma de peso, por dia (kcal/kg/d). O consumo de álcool foi transformado para quantidade de gramas ingeridas por dia. Renda familiar, escolaridade, fumo e sexo foram obtidos por meio de questionários semi-estruturados.

Para seleção dos fatores de confusão que seriam incluídos nas análises ajustadas, foi utilizado um gráfico acíclico direcionado (*Directed Acyclic Graph* – DAG). O DAG é um diagrama causal que ilustra modelos teóricos, representando graficamente relações entre variáveis e, por meio da aplicação de regras heurísticas, permite selecionar variáveis que necessitam ser ajustadas na análise, a fim de minimizar a magnitude de viés confundimento e seleção na estimativa, bem como evitar o ajuste desnecessário de variáveis (TEXTOR *et al.*, 2011).

Na figura 1 ilustra-se o DAG representando o IID como variável de exposição e a SM e RI como desfechos. Considerou-se que os fatores que causam a SM e RI são os mesmos, sendo possível assumir um único DAG para esses dois desfechos. A RI é considerada um evento anterior ao desenvolvimento da SM (ZULIANI *et al.*, 2009; KASSI *et al.*, 2011), de forma que atuaria como um mediador na relação entre IID e SM, não sendo necessário o seu ajuste na análise. No estudo da associação entre IID e RI também não é necessário realizar ajuste para SM, pois esta é uma consequência da RI. No presente estudo a obesidade foi mensurada por meio do índice de massa corporal (IMC) e não foi incluída no ajuste por ser uma variável mediadora dos desfechos estudados.

A partir do DAG proposto, o conjunto mínimo de variáveis necessário ajustar para controle de confundimento foi: idade (anos), renda familiar em salários mínimos (tercis), VET (kcal), escolaridade (0-4; 5-8; 9-11;  $\geq 12$  anos) e consumo de álcool (g/dia).

### **Análise estatística**

Os dados deste estudo foram analisados no programa estatístico Stata® versão 14.0. A distribuição das variáveis foi verificada por meio de gráficos Boxplot,

histograma e valores de curtose e assimetria. De acordo com a distribuição das variáveis, elas foram apresentadas por meio de médias ou medianas, seguidas de valores de desvio-padrão ou mínimo e máximo.

Devido à ocorrência de perdas de seguimento, a ponderação pelo inverso da probabilidade de seleção foi realizada. O objetivo deste procedimento foi restabelecer a composição inicial da amostra no *baseline*. Os grupos que apresentaram taxas de seguimento mais baixas receberam pesos mais elevados, enquanto os grupos com maiores taxas de seguimento receberam pesos mais baixos.

As variáveis socioeconômicas, de estilo de vida e metabólicas foram comparadas dentro dos tercis do IID, por meio do teste qui-quadrado. Para comparação de médias foi utilizado o teste Anova.

Os nutrientes e a renda familiar, que não apresentaram distribuição normal, foram transformados em logaritmos ou raiz quadrada. Após isso, os nutrientes foram ajustados por energia pelo método residual (WILLETT *et al.*, 1997). Após a realização das análises as variáveis foram convertidas para suas unidades de medida originais, para fins de apresentação dos resultados.

Foi testada a correlação entre o IID e valores de HOMA-IR por meio do teste de correlação de *Pearson*. Para avaliar a associação do IID com RI ou SM utilizou-se regressão de *Poisson* com variância robusta. Na análise multivariada foram incluídas para controle de confundimento e viés de seleção as variáveis apontadas pelo DAG. A análise da associação entre o IID e os componentes isolados da SM (pressão arterial, perímetro da cintura, triglicérides e HDL) também foi realizada. Para todas as análises o nível de significância foi fixado em 5%.

## RESULTADOS

A média de idade dos entrevistados foi de 23,9 anos e 53,1% eram mulheres. A variação do IID dos indivíduos estudados foi de -4,69 a 5,28, com média 1,10. A média entre homens foi de 0,74 ( $\pm 1,72$ ) e entre mulheres 1,42 ( $\pm 1,83$ ). A prevalência de RI na amostra foi de 12,3%, sendo 14,1% em homens e 10,7% em mulheres. A prevalência de SM foi de 12,2%, sendo 18,9% em homens e 6,3% em mulheres.

Na tabela 1 são apresentadas características socioeconômicas, de estilo de vida e metabólicas em tercis de IID, de acordo com o sexo. Entre homens, houve maior proporção de indivíduos ativos no menor tercil de IID (anti-inflamatório) e de

indivíduos com menor escolaridade no segundo tercil. Entre as mulheres, a taxa de sedentarismo foi maior entre aquelas que pertenciam ao maior tercil de IID (pró-inflamatório).

As médias de ingestão diária dos parâmetros alimentares usados no cálculo do IID são apresentadas na tabela 2. Homens que tiveram menor IID (anti-inflamatório), apresentaram maior consumo de todos os parâmetros alimentares, com exceção de gordura total, saturada, trans e monoinsaturada. Semelhantemente, entre as mulheres, a maioria dos parâmetros alimentares foi mais consumida por aquelas pertencentes ao tercil de menor IID, exceto a gordura total, saturada, trans e monoinsaturada, que foram mais consumidos no tercil de maior IID (pró-inflamatório).

A correlação entre o IID e os valores de HOMA-IR foi -0,0380 ( $p=0,09$ ), portanto, fraca e não significativa. Na análise ajustada não foi encontrada associação do IID com resistência insulínica entre homens (RP=1,00; IC95%=0,85-1,18,  $p=0,99$ ) ou mulheres (RP=1,03; IC95%=0,82-1,29,  $p=0,82$ ). Semelhantemente, o IID não se associou com síndrome metabólica entre homens (RP=0,97; IC95%=0,86-1,10,  $p=0,64$ ) ou mulheres (RP=1,20; IC95%=0,88-1,64,  $p=0,25$ ) (Tabela 3). O IID e os componentes isolados da SM também não foram associados (dados não apresentados).

## DISCUSSÃO

O presente estudo não encontrou associação entre o IID e RI ou SM em adultos jovens de Ribeirão Preto, Brasil. Entretanto, a média de IID foi elevada na amostra.

Até o momento, a investigação da associação entre IID e RI ou SM permanece controversa. Apenas um estudo de coorte encontrou associação entre IID e SM em franceses, com média de idade de 48,9 anos, acompanhados por um período médio de 12,4 anos (NEUFCOURT *et al.*, 2015). Os demais estudos (ALKERWI *et al.*, 2014; WIRTH *et al.*, 2014; SOKOL *et al.*, 2016) com delineamento transversal, também realizados com populações com média de idade significativamente maiores que a do presente estudo, não encontraram associação. Semelhantemente, Alkerwi *et al.* (2014), estudando adultos em Luxemburgo, não constataram associação significativa entre IID e RI. Van Woudenberg *et al.* (2013), utilizando um IID adaptado, verificaram a existência de associação entre IID e RI, em uma amostra de adultos e

idosos holandeses. Todavia, destacamos que adaptações no IID (VAN WOUDEBERGH *et al.*, 2013), tais como a exclusão de alguns alimentos que existiam no IID original, outra forma de padronização dos componentes do IID e ajuste dos nutrientes por energia antes de calcular o IID final, comprometem a comparação com o presente estudo.

A prevalência de SM no presente estudo foi menor (12,2%) que em outros estudos que avaliaram a associação desse desfecho com o IID. Alkerwi *et al.* (2014), estudando uma amostra de adultos e idosos, com média de idade de 44 anos, encontrou prevalência de 26,2%. Na Polônia, Sokol *et al.* (2016), encontrou prevalência de 30% de SM entre adultos e idosos de 45 a 64 anos. Deve-se considerar que esses trabalhos estudaram populações mais velhas que as do presente estudo, o que ajuda a explicar as maiores prevalências.

A não associação do IID com SM e RI em nosso estudo pode estar relacionada ao fato de fatores de risco para doenças crônicas atuarem durante um longo período de tempo até culminarem no desenvolvimento da doença (FIELD *et al.*, 2001; BEN-SHLOMO e KUH, 2002). Portanto, é possível que o efeito de uma dieta pró-inflamatória na promoção desses desfechos ainda não tenha tido tempo de ter se manifestado.

A ocorrência dessas doenças na amostra estudada pode estar associada a diversos outros mecanismos, além da alimentação, que influenciam a ocorrência de inflamação e também podem causar esses desfechos (HOTAMISLIGIL, 2006; KELISHADI *et al.*, 2009).

Originalmente, o IID foi validado em uma amostra de estadunidenses, com média de idade de 49 anos, do *Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study* (SEASONS) (SHIVAPPA *et al.*, 2014b). Posteriormente, foi validado em três populações adicionais nos Estados Unidos: no *Women's Health Initiative* (TABUNG *et al.*, 2015), em uma população de afro-americanos na Carolina do Sul (WIRTH *et al.*, 2014) e no NHANES (SHIVAPPA *et al.*, 2017b). Também foi submetido a validação em três estudos realizados entre adultos e idosos na Bélgica e França (SHIVAPPA *et al.*, 2015; JULIA *et al.*, 2017) e entre crianças na Grécia, Alemanha, Bélgica, França, Áustria e Espanha (JULIA *et al.*, 2017; SHIVAPPA *et al.*, 2017a). Testando a validade deste índice para uma população de adultos e idosos de Luxemburgo, Alkerwi *et al.* (2014) não encontraram associação entre níveis de proteína C reativa e IID, sendo o único estudo, até o momento, em que uma

associação estatisticamente significativa não foi observada. Sem acesso a dados sobre marcadores inflamatórios no presente estudo, não foi possível verificar a validade do IID em nossa população.

A variação do IID na amostra foi de -4,69 a 5,28, com média de 1,10, indicando o caráter pró-inflamatório da dieta. Esse resultado aponta para uma dieta prejudicial à saúde, com predomínio de parâmetros alimentares que promovem a inflamação. No estudo de validação inicial do IID (SHIVAPPA *et al.*, 2014b), este variou de -5,3 a 4,3, com média de 0,84, portanto, com menor potencial inflamatório que o observado nesta amostra. Entre todos os estudos que avaliaram SM e RI como desfecho, este é o que apresenta média mais pró-inflamatória. Tem sido demonstrado que o consumo alimentar de indivíduos mais jovens, caracterizado pelo alto consumo de gordura saturada, sódio, açúcar e baixo consumo de alimentos integrais, frutas e vegetais é menos saudável que o de pessoas mais velhas (TEK; *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2013; JAIME *et al.*, 2015; ANDRADE *et al.*, 2016). Isso poderia ajudar a explicar a dieta mais pró-inflamatória nesta amostra.

A respeito da elevada média do IID na amostra, vale ressaltar que os 10 parâmetros não estimados eram de caráter anti-inflamatório, o que pode ter contribuído para uma média mais pró-inflamatória. Apesar disso, muitos dos parâmetros não estimados, são alimentos usados como temperos, consumidos em menor quantidade na dieta, tais como cúrcuma, açafrão e alecrim. A dificuldade na quantificação desses parâmetros é comum em estudos que usam o QFA como método de inquérito alimentar, uma vez que especiarias normalmente não são listadas no questionário (SHIVAPPA *et al.*, 2014b).

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, o delineamento transversal que não permite estabelecer relação temporal entre as variáveis e os desfechos analisados. O efeito da dieta sobre a ocorrência de desfechos de caráter crônico tem maior possibilidade de ser evidenciado em estudos com desenho longitudinal. Em segundo lugar, o IID é composto por 45 parâmetros alimentares. Entretanto, neste trabalho foram utilizados 35, pois alguns parâmetros não foram incluídos no QFA ou não estavam disponíveis nas tabelas de composição dos alimentos. No entanto, trabalhos que deixaram de avaliar parâmetros semelhantes aos ausentes neste estudo, têm sugerido que a redução do número de parâmetros não compromete o potencial discriminatório do IID (SHIVAPPA *et al.*, 2014b; TABUNG *et al.*, 2015). O uso do QFA também pode ser considerado uma limitação, pelo

número restrito de alimentos (não incluindo alguns dos parâmetros alimentares do IID), a determinação do tamanho das porções, entre outros. Apesar disso, é um bom instrumento para a avaliação da associação entre consumo dietético e DANT, pois avalia o consumo alimentar habitual da amostra (FISBERG *et al.*, 2009).

Em contrapartida, alguns pontos fortes deste estudo podem ser destacados. O tamanho amostral grande e estudo de base populacional. O uso do DAG para a construção do modelo teórico e o uso do critério da porta de trás para selecionar um conjunto mínimo de ajuste para confundimento, o que evita ajustes desnecessários na análise multivariada. Trata-se do primeiro estudo a avaliar a associação entre IID e RI ou SM em indivíduos jovens brasileiros e apesar de não haver demonstrado esta associação, evidencia que a dieta dos jovens estudados tem um elevado potencial inflamatório, o que pode aumentar o risco para o desenvolvimento de doenças crônicas no futuro.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação da dieta por meio do potencial inflamatório da dieta é um novo método de análise do consumo alimentar e são relevantes estudos testando sua associação com desfechos de importância para a saúde pública.

Este é o primeiro estudo a avaliar o índice inflamatório da dieta de adultos jovens brasileiros. A contribuição deste trabalho encontra-se na descrição da situação da dieta de indivíduos tão jovens quanto ao potencial inflamatório da dieta, o qual já vem sendo descrito na literatura, em populações mais velhas, como associado a desfechos desfavoráveis em saúde. Esse trabalho traz um novo olhar sobre a avaliação do consumo alimentar e mostra mais um aspecto da redução da qualidade da dieta da nossa população.

Quanto ao estudo da associação entre IID e SM ou RI, este trabalho agrega à literatura científica uma análise realizada com indivíduos significativamente mais jovens que as populações de outros estudos e em um país de média renda. Nossos resultados representam uma primeira aproximação da associação do IID com desfechos metabólicos em indivíduos mais jovens, entre os quais a prevalência de doenças crônicas é crescente.

Portanto, é necessário buscar novas formas de promoção da alimentação saudável entre jovens, incluindo regulação de alimentos, constituição de ambientes promotores de uma vida saudável e outras ações intersetoriais capazes de impactar positivamente os hábitos alimentares.



## REFERÊNCIAS

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, Oct 20 2009. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654>  
<http://circ.ahajournals.org/content/120/16/1640.full.pdf> >.

ALKERWI, A. et al. No significant independent relationships with cardiometabolic biomarkers were detected in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study population. **Nutr Res**, v. 34, n. 12, p. 1058-65, Dec 2014. ISSN 1879-0739 (Electronic)

0271-5317 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190219> >.

ANDRADE, S. C. et al. Trends in diet quality among adolescents, adults and older adults: A population-based study. **Prev Med Rep**, v. 4, p. 391-6, Dec 2016. ISSN 2211-3355 (Print)

2211-3355 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27547722> >.

AZADBAKHT, L.; ESMAILLZADEH, A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women. **J Nutr**, v. 139, n. 2, p. 335-9, Feb 2009. ISSN 1541-6100 (Electronic)

0022-3166 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074209>  
<http://jn.nutrition.org/content/139/2/335.full.pdf> >.

BABIO, N. et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 19, n. 8, p. 563-70, Oct 2009. ISSN 1590-3729 (Electronic)

0939-4753 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176282>  
[http://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(08\)00222-6/abstract](http://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(08)00222-6/abstract) >.

BANIYASH, M. et al. Chronic inflammation and cancer: suppressing the suppressors. **Cancer Immunol Immunother**, v. 63, n. 1, p. 11-20, Jan 2014. ISSN 1432-0851 (Electronic)

0340-7004 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23990173> >.

BARBIERI, M. A. et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 8, p. 1041-55, Aug 2006. ISSN 0100-879X (Print)

0100-879X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906279>  
<http://www.scielo.br/pdf/bjmr/v39n8/6299.pdf> >.

BEN-SHLOMO, Y.; KUH, D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **Int J Epidemiol**, v. 31, n. 2, p. 285-93, Apr 2002. ISSN 0300-5771 (Print)

0300-5771 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980781> >.

CARDOSO, M. A.; STOCCO, P. R. Desenvolvimento de um questionário quantitativo de frequência alimentar em imigrantes japoneses e seus descendentes residentes em São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, p. 107-114, 2000. ISSN 0102-311X. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2000000100011&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2000000100011&nrm=iso) >.

ESSER, N. et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 105, n. 2, p. 141-50, Aug 2014. ISSN 1872-8227 (Electronic)

0168-8227 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798950>  
[http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(14\)00187-9/abstract](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(14)00187-9/abstract) >.

ESSER, N. et al. Anti-inflammatory agents to treat or prevent type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Expert Opin Investig Drugs**, v. 24, n. 3, p. 283-307, Mar 2015. ISSN 1744-7658 (Electronic)

1354-3784 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25345753>  
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1517/13543784.2015.974804> >.

ESTRUCH, R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. **Proc Nutr Soc**, v. 69, n. 3, p. 333-40, Aug 2010. ISSN 1475-2719 (Electronic)

0029-6651 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515519>  
[http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPNS%2FPNS69\\_03%2FS0029665110001539a.pdf&code=cec51f4236479fc614e1b68b258da7cd](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPNS%2FPNS69_03%2FS0029665110001539a.pdf&code=cec51f4236479fc614e1b68b258da7cd) >.

FAROOQ, W. et al. The metabolic syndrome and inflammation: role of insulin resistance and increased adiposity. **Oman Med J**, v. 30, n. 2, p. 100-3, Mar 2015. ISSN 1999-768X (Print)

1999-768X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25960834>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412452/pdf/OMJ-D-14-00154.pdf> >.

FIELD, A. E. et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. **Arch Intern Med**, v. 161, n. 13, p. 1581-6, Jul 9 2001. ISSN 0003-9926 (Print)  
0003-9926 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11434789> >.

FISBERG, R. M. et al. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 617-624, 2009. ISSN 0004-2730. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302009000500014&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500014&nrm=iso) >.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 53, n. 2, p. 281-7, Mar 2009. ISSN 1677-9487 (Electronic)  
0004-2730 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19466221>  
<http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n2/a20v53n2.pdf> >.

GIUGLIANO, D. et al. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. **J Am Coll Cardiol**, v. 48, n. 4, p. 677-85, Aug 15 2006. ISSN 1558-3597 (Electronic)  
0735-1097 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904534>  
[http://ac.els-cdn.com/S0735109706013350/1-s2.0-S0735109706013350-main.pdf?\\_tid=5f8d4802-fb0f-11e4-abe2-00000aacb35e&acdnat=1431700597\\_45a718edcbc1338078917ece5b1f46ae](http://ac.els-cdn.com/S0735109706013350/1-s2.0-S0735109706013350-main.pdf?_tid=5f8d4802-fb0f-11e4-abe2-00000aacb35e&acdnat=1431700597_45a718edcbc1338078917ece5b1f46ae) >.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860-7, Dec 14 2006. ISSN 1476-4687 (Electronic)  
0028-0836 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167474> >.

IBGE. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. 2013. Disponível em: <  
[http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil\\_m/ribeirao-preto\\_sp - caracterizacao](http://www.atlasbrasil.org.br/2013/pt/perfil_m/ribeirao-preto_sp - caracterizacao) >.

IPAQ. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). (Updated Nov 2005). [[http://www.ipaq.ki.se/downloads/IPAQ\\_LS\\_Scoring\\_Protocols\\_Nov05.pdf](http://www.ipaq.ki.se/downloads/IPAQ_LS_Scoring_Protocols_Nov05.pdf)]. . 2006.

JAIME, P. C. et al. Prevalência e distribuição sociodemográfica de marcadores de alimentação saudável, Pesquisa Nacional de Saúde, Brasil 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 267-276, 2015. ISSN 1679-4974. Disponível em: <  
[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742015000200009&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200009&nrm=iso) >.

JULIA, C. et al. Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to long-term C-reactive protein status measured 12 years later: findings from

the Supplementation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. **Br J Nutr**, v. 117, n. 2, p. 306-314, Jan 2017. ISSN 1475-2662 (Electronic) 0007-1145 (Linking). Disponible em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166841> >.

KASSI, E. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Med**, v. 9, p. 48, 2011. ISSN 1741-7015 (Electronic) 1741-7015 (Linking). Disponible em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542944>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3115896/pdf/1741-7015-9-48.pdf> >.

KELISHADI, R. et al. Lifestyle and environmental factors associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance in children. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 1, p. 311-9, Mar 2009. ISSN 1879-1484 (Electronic) 0021-9150 (Linking). Disponible em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692848> >.

LAAKSO, M. Is Insulin Resistance a Feature of or a Primary Risk Factor for Cardiovascular Disease? **Curr Diab Rep**, v. 15, n. 12, p. 105, Dec 2015. ISSN 1539-0829 (Electronic) 1534-4827 (Linking). Disponible em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458376> >.

LORENTE-CEBRIAN, S. et al. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. **J Physiol Biochem**, v. 69, n. 3, p. 633-51, Sep 2013. ISSN 1877-8755 (Electronic) 1138-7548 (Linking). Disponible em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794360>  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13105-013-0265-4> >.

NEUFCOURT, L. et al. Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: findings from the SU.VI.MAX study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 25, n. 11, p. 988-96, Nov 2015. ISSN 1590-3729 (Electronic) 0939-4753 (Linking). Disponible em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482566> >.

OSTAN, R. et al. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p. 2589-2621, 2015. ISSN 2072-6643 (Electronic) 2072-6643 (Linking). Disponible em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859884>  
<http://www.mdpi.com/2072-6643/7/4/2589/pdf> >.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 2, p. 85-97, Feb 2011. ISSN 1474-1741 (Electronic) 1474-1733 (Linking). Disponible em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252989> >.

PIMENTA, A. M. et al. Dietary indexes, food patterns and incidence of metabolic syndrome in a Mediterranean cohort: The SUN project. **Clin Nutr**, v. 34, n. 3, p. 508-

14, Jun 2015. ISSN 1532-1983 (Electronic) 0261-5614 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24975512>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4870043/pdf/nihms775311.pdf> >.

PNUD. Ranking IDHM Municípios 2000. 2000. Disponível em: < <http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2000.html> >.

RIBEIRO, A. B.; CARDOSO, M. A. Construção de um questionário de frequência alimentar como subsídio para programas de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. **Revista de Nutrição**, v. 15, p. 239-245, 2002. ISSN 1415-5273. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732002000200012&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732002000200012&nrm=iso) >.

RICCARDI, G. et al. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. **Clin Nutr**, v. 23, n. 4, p. 447-56, Aug 2004. ISSN 0261-5614 (Print) 0261-5614 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15297079> >.

SANTOS, N. C. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA-USP): dados de flavonóides**. 2009. 178 (Mestrado). Universidade de São Paulo, São Paulo.

SEN, S. et al. Associations of prenatal and early life dietary inflammatory potential with childhood adiposity and cardiometabolic risk in Project Viva. **Pediatr Obes**, May 10 2017. ISSN 2047-6310 (Electronic) 2047-6302 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493362> >.

SHIVAPPA, N. et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. **Mol Nutr Food Res**, v. 61, n. 6, Jun 2017a. ISSN 1613-4133 (Electronic) 1613-4125 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981781> >.

SHIVAPPA, N. et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. **Br J Nutr**, v. 113, n. 4, p. 665-71, Feb 28 2015. ISSN 1475-2662 (Electronic) 0007-1145 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639781> >.

SHIVAPPA, N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutr**, v. 17, n. 8, p. 1689-96, Aug 2014a. ISSN 1475-2727 (Electronic) 1368-9800 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941862> >.

SHIVAPPA, N. et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). **Public Health Nutr**, v. 17, n. 8, p. 1825-33, Aug 2014b. ISSN 1475-2727 (Electronic) 1368-9800 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107546> >.

SHIVAPPA, N. et al. Association between the dietary inflammatory index (DII) and telomere length and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-1999-2002. **Mol Nutr Food Res**, v. 61, n. 4, Apr 2017b. ISSN 1613-4133 (Electronic) 1613-4125 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27878970> >.

SOKOL, A. et al. Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. **Nutr Res**, v. 36, n. 11, p. 1298-1303, Nov 2016. ISSN 1879-0739 (Electronic) 0271-5317 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27865615> >.

SOUZA, A. D. M. et al. Alimentos mais consumidos no Brasil: Inquérito Nacional de Alimentação 2008-2009. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 190s-199s, 2013. ISSN 0034-8910. Disponível em: < [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102013000200005&nrm=iso](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102013000200005&nrm=iso) >.

TABUNG, F. K. et al. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women. **Ann Epidemiol**, v. 25, n. 6, p. 398-405, Jun 2015. ISSN 1873-2585 (Electronic) 1047-2797 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25900255> >.

TEK, N. A. et al. Evaluation of dietary quality of adolescents using Healthy Eating Index. **Nutr Res Pract**, v. 5, n. 4, p. 6, 2011.

TEXTOR, J. et al. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. **Epidemiology**, v. 22, n. 5, p. 745, Sep 2011. ISSN 1531-5487 (Electronic) 1044-3983 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811114> >.

TSATSOULIS, A. et al. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment - an evolutionary perspective. **Metabolism**, v. 62, n. 5, p. 622-33, May 2013. ISSN 1532-8600 (Electronic) 0026-0495 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23260798> >.

VAN WOUDEBERGH, G. J. et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. **Am J Clin Nutr**, v. 98, n. 6, p. 1533-42, Dec 2013. ISSN 1938-3207 (Electronic) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24153342> >.

WIESER, V. et al. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. **Arch Immunol Ther Exp (Warsz)**, v. 61, n. 2, p. 119-25, Apr 2013. ISSN 1661-4917 (Electronic) 0004-069X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307037> >.

WILLETT, W. C. et al. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **Am J Clin Nutr**, v. 65, n. 4 Suppl, p. 1220S-1228S; discussion 1229S-1231S, Apr 1997. ISSN 0002-9165 (Print)

0002-9165 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9094926> >.

WIRTH, M. D. et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. **J Occup Environ Med**, v. 56, n. 9, p. 986-9, Sep 2014. ISSN 1536-5948 (Electronic)

1076-2752 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046320> >.

ZEYDA, M.; STULNIG, T. M. Obesity, inflammation, and insulin resistance--a mini-review. **Gerontology**, v. 55, n. 4, p. 379-86, 2009. ISSN 1423-0003 (Electronic)

0304-324X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19365105> >.

ZHAO, L. et al. Inflammation-induced microvascular insulin resistance is an early event in diet-induced obesity. **Clin Sci (Lond)**, v. 129, n. 12, p. 1025-36, Dec 2015. ISSN 1470-8736 (Electronic)

0143-5221 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265791> >.

ZULIANI, G. et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 2, p. 626-32, Apr 2009. ISSN 1879-1484 (Electronic)

0021-9150 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845301>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710530/pdf/nihms-123250.pdf> >.

FIGURA E TABELAS

Figura 1. Gráfico acíclico direcionado ilustrando a relação do Índice Inflamatório da Dieta com Resistência à Insulina ou Síndrome Metabólica.

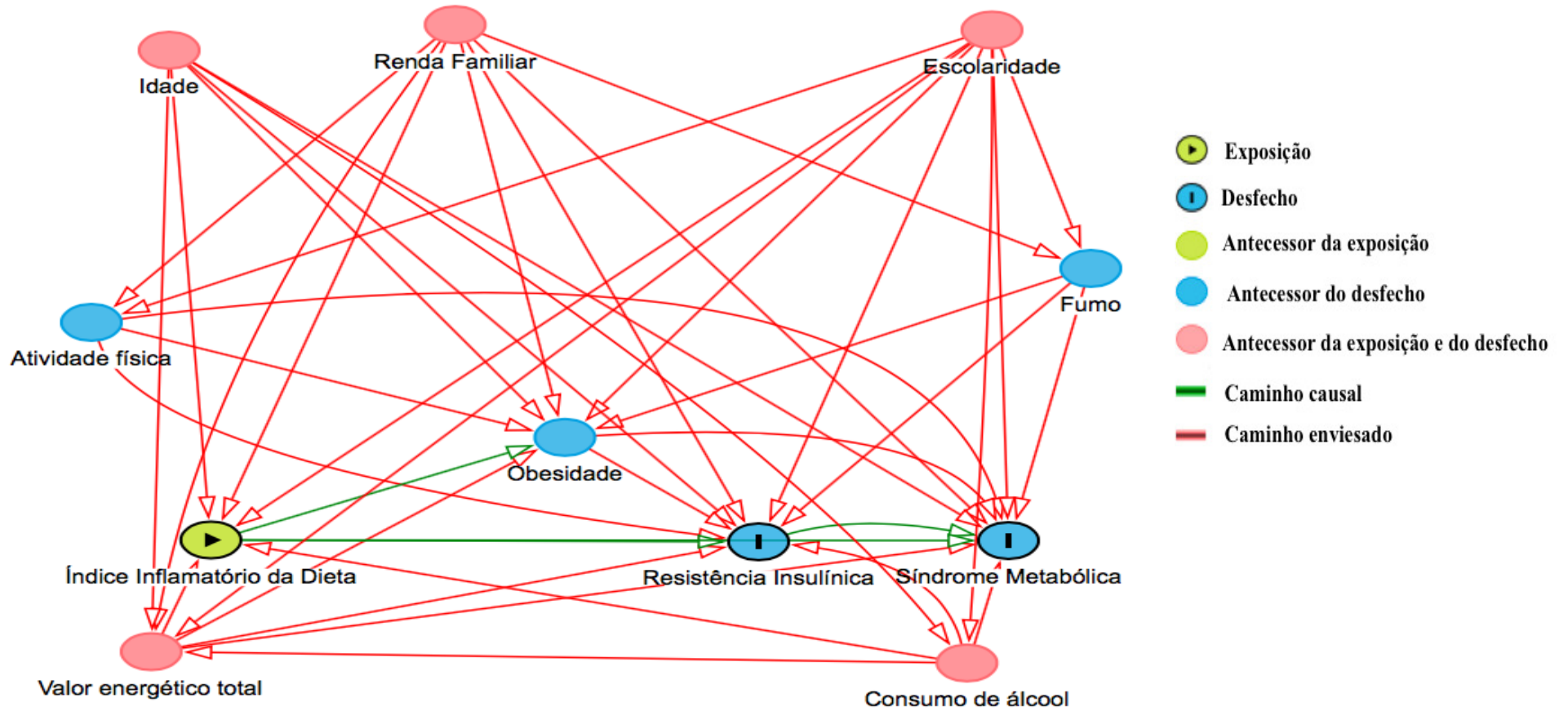




Tabela 1. Características socioeconômicas, metabólicas e de estilo de vida de acordo com os tercís do Índice Inflamatório da Dieta (IID) por sexo, Ribeirão Preto, 2002-2004.

	Tercís de IID							
	HOMENS				MULHERES			
	T1 (Anti)	T2	T3 (Pró)	p – value	T1 (Anti)	T2	T3 (Pró)	p – value
<b>IID</b> (escore – média)	-0.96	1.11	2.94	<0.001	-0.93	1.19	3.17	<0.001
Desvio padrão	0.93	0.49	0.71		0.95	0.51	0.81	
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> – média)	24.89	24.88	25.22	0.623	23.88	23.50	23.65	0.668
Desvio padrão	4.39	4.31	4.45		4.97	5.30	4.91	
<b>Renda Familiar</b> (SM – média)	4.45	4.85	5.06	0.181	4.38	4.41	5.25	0.056
Desvio padrão	5.20	5.39	4.65		5.44	5.30	5.91	
<b>Escolaridade</b> (anos - %)				0.012				0.682
≥12	35.2	32.2	32.6		24.3	31.0	44.7	
9-11	42.6	34.4	23.1		28.2	33.9	37.9	
5-8	42.6	39.1	18.4		29.3	31.7	39.1	
0-4	28.0	58.1	13.8		23.4	36.7	39.9	
<b>Atividade física</b> (%)				0.001				<0.001
Ativo	43.1	37.7	19.3		34.7	31.3	34.1	
Suficientemente ativo	43.3	35.5	21.2		34.1	31.8	34.0	
Sedentário	34.9	33.0	32.1		21.3	33.9	44.8	
<b>Fumo</b> (%)				0.366				0.416
Não	40.5	34.2	25.3		26.2	32.6	41.2	
Sim	37.0	39.9	23.2		30.8	33.7	35.5	
<b>HDL-c</b> (%)				0.265				0.978
Normal	37.8	36.0	26.2		27.1	32.4	40.5	
Baixo	43.0	34.4	22.6		26.7	33.1	40.2	
<b>Triglicerídeos</b> (%)				0.065				0.079
Normal	38.0	36.7	25.3		26.5	32.2	41.3	
Alto	48.4	28.3	23.3		31.6	38.8	29.6	

<b>Glicemia (%)</b>				0.655				0.378
Normal	40.1	35.3	24.6		26.7	32.9	40.4	
Alto	33.7	36.8	29.5		39.8	23.0	37.2	
<b>Pressão arterial (%)</b>				0.712				0.855
Normal	39.4	36.5	24.1		26.8	32.6	40.6	
Alto	40.6	33.8	25.6		27.8	35.1	37.1	
<b>Perímetro da cintura (%)</b>				0.501				0.577
Normal	41.0	35.4	23.6		26.2	33.6	40.2	
Alto	37.7	35.3	27.0		28.8	30.5	40.7	
<b>Resistência insulínica (%)</b>				0.229				0.591
Não	39.2	36.7	24.1		26.7	32.6	40.7	
Sim	43.1	28.7	28.2		30.5	33.6	35.9	
<b>Síndrome metabólica (%)</b>				0.749				0.584
Não	39.2	36.0	24.8		26.9	32.5	40.6	
Sim	41.8	33.0	25.2		24.5	38.8	36.7	

SM - Salários mínimos; IID – Índice Inflamatório da Dieta; IMC – Índice de Massa Corporal; HDL-C – Lipoproteína de baixa densidade (*High Density Lipoprotein*).

Tabela 2. Distribuição dos parâmetros alimentares em tercís de IID de acordo com o sexo, Ribeirão Preto, 2002-2004.

Nutrientes	TERCIS DE IID							
	HOMENS				MULHERES			
	T1	T2	T3	p-valor	T1	T2	T3	p-valor
Energia (kcal/kg/dia)	38.71	30.87	24.19	<0.001	42.19	34.80	26.81	<0.001
Carboidratos (g)	287.60	283.60	276.98	0.009	296.70	290.51	284.90	<0.001
Proteínas (g)	90.90	88.98	85.20	<0.001	88.32	85.66	83.10	<0.001
Gordura total (g)	65.32	67.95	72.57	<0.001	62.43	66.36	69.99	<0.001
Gordura saturada (g)	23.73	25.36	27.89	<0.001	22.62	24.69	26.46	<0.001
Gordura trans (g)	0.79	0.83	0.85	<0.001	0.83	0.85	0.86	0.025
Colesterol (mg)	258.00	258.63	243.84	0.137	246.89	258.28	245.84	0.270
MUFA (g)	22.42	23.74	25.72	<0.001	21.44	23.06	24.60	<0.001
PUFA (g)	12.34	12.21	11.54	0.001	11.93	11.81	11.34	0.023
Ômega 3 (g)	1.56	1.55	1.52	0.358	1.50	1.49	1.45	0.124
Ômega 6 (g)	10.32	10.32	9.77	0.008	10.04	10.05	9.72	0.174
Fibras (g)	24.58	20.88	17.00	<0.001	26.94	22.08	17.90	<0.001
Tiamina (mg)	1.51	1.40	1.36	<0.001	1.57	1.47	1.38	<0.001
Riboflavina (mg)	1.71	1.58	1.54	<0.001	1.74	1.62	1.56	<0.001
Niacina (mg)	16.83	16.57	15.78	0.007	16.95	16.36	15.13	<0.001
Piridoxina (mg)	1.55	1.33	1.19	<0.001	1.61	1.37	1.25	<0.001
Ácido fólico (µg)	423.93	373.35	343.31	<0.001	434.94	377.15	342.19	<0.001
Vitamina B12 (µg)	3.24	3.23	3.19	0.863	3.24	3.15	3.10	0.413
Vitamina A (µg)	417.36	350.23	305.45	<0.001	482.36	412.79	357.51	<0.001
Vitamina C (mg)	162.93	98.16	72.33	<0.001	199.90	130.70	93.63	<0.001
Vitamina D (µg)	2.82	2.66	2.49	0.030	2.97	2.66	2.57	0.010
Vitamina E (mg)	5.55	4.75	4.03	<0.001	6.03	5.05	4.27	<0.001
Ferro (mg)	12.20	12.23	11.19	<0.001	12.06	11.71	10.66	<0.001
Zinco (mg)	11.36	11.40	10.96	0.007	11.26	11.08	10.70	0.008

Selênio (μg)	106.05	100.65	92.04	<0.001	97.68	96.82	87.03	<0.001
Magnésio (mg)	275.60	251.67	213.18	<0.001	287.51	251.90	210.95	<0.001
Flavonóis (mg)	41.28	39.36	29.59	<0.001	40.15	32.57	25.22	<0.001
Flavones (mg)	0.97	0.62	0.49	<0.001	1.21	0.83	0.55	<0.001
Flavonones (mg)	23.57	13.19	8.84	<0.001	26.61	17.34	13.27	<0.001
Flavanóis (mg)	16.75	8.99	6.51	<0.001	16.86	14.80	10.78	<0.001
Antocianidinas (mg)	32.97	19.96	14.73	<0.001	39.87	30.31	18.06	<0.001
Cafeína (g)	52.48	48.84	46.05	0.249	44.68	47.62	42.07	0.357
Álcool (g)	9.40	7.57	7.14	0.005	5.81	4.81	4.04	0.034
Chá Preto (g)	107.06	55.97	39.29	0.006	90.05	77.87	56.39	0.093

IID - Índice Inflamatório da Dieta. MUFA - ácidos graxos monoinsaturados. PUFA - Ácidos graxos poliinsaturados.

Tabela 3. Análise bruta e ajustada da associação entre Resistência insulínica ou Síndrome Metabólica e Índice Inflamatório da Dieta, Ribeirão Preto, 2002-2004.

	HOMENS			MULHERES		
	RP bruta	IC	p-valor	RP bruta	IC	p-valor
<b>Resistência Insulínica</b>						
IID	0.97	0.88-1.07	0.55	0.95	0.86-1.05	0.29
	<b>RP ajustada<sup>a</sup></b>	<b>IC</b>	<b>p-valor</b>	<b>RP ajustada<sup>a</sup></b>	<b>IC</b>	<b>p-valor</b>
<b>Resistência Insulínica</b>						
IID	1.00	0.85-1.18	0.99	1.03	0.82-1.29	0.82
	<b>RP bruta</b>	<b>IC</b>	<b>p-valor</b>	<b>RP bruta</b>	<b>IC</b>	<b>p-valor</b>
<b>Síndrome Metabólica</b>						
IID	0,98	0.91-1.07	0.68	1.04	0.91-1.20	0.57
	<b>RP ajustada<sup>a</sup></b>	<b>IC</b>	<b>p-valor</b>	<b>RP ajustada<sup>a</sup></b>	<b>IC</b>	<b>p-valor</b>
<b>Síndrome Metabólica</b>						
IID	0.97	0.86-1.10	0.64	1.20	0.88-1.64	0.25

IID: Índice Inflamatório da Dieta; RP: Razão de Prevalência; IC: Intervalo de Confiança. <sup>a</sup>Modelo ajustado para idade (anos), renda familiar em salários mínimos (tercis), VET (kcal), escolaridade (0-4; 5-8; 9-11; ≥12 anos) e consumo de álcool (g/dia).

## APÊNDICE A - Artigo 2

*Este artigo será submetido ao periódico International Journal of Epidemiology, qualis A1 para Saúde Coletiva (Fator de impacto = 7.738).*

### EVOLUÇÃO DOS INDICADORES DE MORTALIDADE E FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE INFANTIL E NEONATAL EM OITO COORTES DE TRÊS CIDADES BRASILEIRAS

#### RESUMO

**Introdução:** Sabe-se que os indicadores de mortalidade infantil estão em declínio no Brasil. Entretanto, fatores perinatais associados a esta queda não foram completamente investigados. **Objetivo:** Avaliar mudanças nos indicadores de mortalidade infantil e verificar os fatores associados aos coeficientes de mortalidade infantil (CMI) e neonatal (CMN) em oito coorte de nascimento brasileiras. **Métodos:** Todas as coortes são estudos de base populacional (Ribeirão Preto em 1978/79, 1994 e 2010; Pelotas em 1982, 1993 e 2004; e São Luís em 1997/98 e 2010). Foram incluídas informações de 41.440 crianças. Taxas de natimortalidade, mortalidade perinatal, neonatal e infantil foram calculadas. Para verificar os fatores associados às mudanças nos CMI e CMN, utilizou-se análise de regressão logística e as variáveis foram incluídas conforme modelo hierarquizado proposto. **Resultados:** Todos os indicadores de mortalidade foram reduzidos, exceto em Pelotas de 1993 a 2004 e a natimortalidade em São Luís. As variáveis que mais contribuíram para explicar as reduções nos CMI e CMN em Ribeirão Preto (1978/79-1994) e São Luís foram as sociodemográficas. Em Pelotas (1982-1993) o declínio nos CMI e CMN foi explicado pela redução da RCIU. Em Ribeirão Preto (1994-2010) a redução dos coeficientes não foi explicada pelas variáveis em estudo. Houve redução da idade gestacional dos recém-nascidos (RN) em todas as coortes, impedindo uma redução ainda maior dos coeficientes de mortalidade. **Conclusão:** Melhorias em variáveis sociodemográficas explicaram grande parte do declínio observado nos CMI e CMN, garantindo as reduções observadas apesar de mudanças desfavoráveis na idade gestacional e peso nascer em Ribeirão Preto e São Luís. Os CMI e CMN poderiam ter reduzido ainda mais, se não fosse a diminuição da idade gestacional dos RN.

**Palavras-chave:** Mortalidade infantil, Mortalidade Fetal, Mortalidade Perinatal, Saúde da Criança.

## INTRODUÇÃO

O coeficiente de mortalidade infantil (CMI) é considerado um dos mais relevantes indicadores das condições de vida de uma população e de sua situação socioeconômica (REIDPATH e ALLOTEY, 2003; DAMGHANIAN *et al.*, 2014). A natimortalidade, a mortalidade perinatal e neonatal refletem fatores relacionados à qualidade da assistência pré-natal, ao parto e nascimento (DE LORENZI *et al.*, 2001; LANSKY *et al.*, 2014).

Embora a redução dos coeficientes de mortalidade seja uma tendência mundial (CONROY e GILMORE, 2016; DUMA *et al.*, 2016; FARRANT *et al.*, 2016; MCCLURE *et al.*, 2016; ZEITLIN *et al.*, 2016), alguns países desenvolvidos vêm apresentando estabilização ou redução significativa da velocidade de queda (JOSEPH e KRAMER, 1997; CHANG *et al.*, 2011; MATTHEWS *et al.*, 2015). Estudos em cidades brasileiras indicam a redução desses indicadores nos últimos anos, graças a melhorias na assistência à saúde materno-infantil, avanços em indicadores sociodemográficos e redução da desigualdade social (MATIJASEVICH *et al.*, 2008; VICTORA *et al.*, 2011; JACINTO *et al.*, 2013; DA SILVA *et al.*, 2015). Entretanto, em períodos mais recentes, a mortalidade perinatal apresenta tendências de desaceleração da redução e até mesmo estabilização (MATIJASEVICH *et al.*, 2008). A mortalidade neonatal, principal componente da mortalidade infantil no Brasil, também tem seguido essa tendência (BARROS *et al.*, 2005).

No Brasil, o CMI apresentou declínio de 47,1 por mil nascidos vivos (NV) em 1990 para 20,0 por mil NV em 2007, correspondendo a uma redução média anual de 5,1% (BARROS *et al.*, 2010). Entre 1997 e 2012, a taxa de mortalidade neonatal precoce declinou em 33% (de 10,8 por mil para 7,3 por mil) e a tardia caiu 21% (de 2,9 por mil para 2,2 por mil) (RODRIGUES *et al.*, 2016). Embora a tendência geral seja de redução, esta ocorre de forma desigual de acordo com as regiões do país e quintis de renda (VICTORA *et al.*, 2011).

Analisando dados de 47 países em desenvolvimento, Ortega *et al.* (2016) referiram que aqueles com distribuição mais equitativa de renda e melhor eficácia do governo (burocracia mais competente e prestação de serviços públicos de boa qualidade) são mais eficientes na redução das taxas de mortalidade em menores de cinco anos (ORTEGA *et al.*, 2016). Há ainda registro de alto coeficiente de correlação ( $r=0,76$ ,  $p=0,001$ ) entre iniquidade de renda e a taxa de mortalidade em menores de

cinco anos (COLLISON, 2016). Países desenvolvidos, mas com maior desigualdade de renda, medido pelo coeficiente de Gini, apresentam maior taxa de mortalidade (COLLISON, 2016).

A quarta Meta de Desenvolvimento do Milênio, que objetivava a redução de dois terços da mortalidade de crianças menores que cinco anos, foi alcançada pelo Brasil em 2011 (NATIONS, 2015). No entanto, a magnitude da redução e os fatores associados à evolução dos coeficientes de mortalidade no Brasil não estão completamente elucidados, e podem diferir de acordo com a região. Diante disto, este manuscrito tem como objetivo avaliar a evolução da natimortalidade, mortalidade perinatal, neonatal e infantil ao longo do tempo, e verificar os fatores associados ao CMI e coeficiente de mortalidade neonatal (CMN) em três cidades brasileiras, localizadas em diferentes regiões, utilizando dados de oito coortes de nascimento.

## MÉTODOS

Estudo transversal com dados de oito coortes de nascimento, de base populacional, realizadas nas cidades brasileiras de Ribeirão Preto (1978/79, 1994 e 2010), Pelotas (1982, 1993 e 2004) e São Luís (1997/98 e 2010).

A cidade de Ribeirão Preto, localizada no estado de São Paulo, sudeste do Brasil, é uma das mais desenvolvidas do país, com renda per capita anual de R\$15.768,48 (US\$ 4.822,16) e índice de desenvolvimento humano (IDH) de 0,800 no ano de 2010. A primeira coorte realizada nesta cidade avaliou nascimentos, em todas as maternidades, de 1 de junho de 1978 a 31 de maio de 1979. A taxa de não-resposta devido à alta hospitalar precoce ou recusa foi de 3,5%. Os óbitos fetais ocorridos nesse período foram obtidos nos cartórios da cidade. Os óbitos pós-natais foram identificados pela equipe da coorte. Para o presente estudo foram analisados dados de 7248 crianças desta coorte.

A segunda coorte de nascimento nesta cidade, em 1994, coletou dados de recém-nascidos em todas as maternidades, de 25 de abril a 25 de agosto de 1994. A taxa de não-resposta devida à alta hospitalar precoce ou recusa foi de 4,2%. Os óbitos fetais e pós-natais foram obtidos do mesmo modo que em 1978/79. Neste estudo, foram incluídas 3015 crianças. Informações mais detalhadas acerca da metodologia das coortes de 1978/79 e 1994 em Ribeirão Preto, foram publicadas anteriormente (CARDOSO *et al.*, 2007).



A terceira coorte de nascimento de Ribeirão Preto ocorreu de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2010, como parte do estudo multicêntrico chamado BRISA (*Brazilian Birth Cohort Studies, Ribeirão Preto and São Luís*). Este estudo foi conduzido em todas as maternidades da cidade, tendo sido avaliados 7798 crianças. A taxa de não-resposta devida à alta hospitalar precoce ou recusa foi de 3,8%. Os óbitos fetais e pós-natais foram acompanhados e identificados pela equipe da coorte por meio de *linkage* do banco de dados da coorte com dados de registro de mortalidade (DA SILVA *et al.*, 2014).

Na cidade de Pelotas, localizada no Rio Grande do Sul, região sul do Brasil, com IDH de 0,739 e renda per capita R\$10.732,20 (US\$ 3,282.01) em 2010, foram realizadas três coortes de nascimento, nos anos de 1982, 1993 e 2004. Estas coortes utilizaram metodologia similar entre si, sendo avaliados todos os nascimentos ocorridos em todas as maternidades da cidade de 1 de janeiro a 31 de dezembro dos anos citados. O número de nascimentos foi de 6011 em 1982, 5304 em 1993 e 4287 em 2004. A taxa de recusa em cada coorte foi menor que 1%. Mais informações sobre a metodologia destas três coortes foram publicadas anteriormente (BARROS *et al.*, 2008a; MATIJASEVICH *et al.*, 2008). Informações sobre óbitos fetais e infantis foram resgatadas pelas equipes das coortes (MATIJASEVICH *et al.*, 2008).

A cidade de São Luís é capital do estado do Maranhão, localizada no Nordeste do Brasil, uma das regiões mais pobres do país. Em 2010, o IDH da cidade era 0,768 e a renda *per capita* anual de R\$ 9.664,32 (US\$ 2,955.44). De 1 de março de 1997 a 28 de fevereiro de 1998 foi realizada a primeira coorte de nascimento da cidade, com metodologia similar à utilizada em Ribeirão Preto nos anos de 1978/79 e 1994. A coleta de dados ocorreu em todas as maternidades da cidade onde foram realizados mais de 100 partos por ano (10 maternidades). As perdas por recusa ou impossibilidade de localização da mãe corresponderam a 5,8% dos casos. Os procedimentos metodológicos desse estudo também foram previamente publicados (CARDOSO *et al.*, 2007). Foram obtidos dados de 2541 crianças nesta coorte e óbitos fetais e pós-natais foram identificados pela equipe da coorte.

A segunda coorte de nascimento de São Luís ocorreu de 1 de janeiro a 31 de dezembro de 2010, como parte do estudo multicêntrico BRISA. Um a cada três nascidos vivos em todas as maternidades da cidade com mais de 100 nascimentos por ano foram incluídos na pesquisa. Óbitos fetais e pós-natais foram identificados pela equipe da coorte por meio de *linkage* do banco de dados da coorte com dados de

registro de mortalidade. Para esta coorte o número de crianças investigadas foi de 5236. Detalhes sobre a metodologia deste estudo estão publicados (DA SILVA *et al.*, 2015).

No total foram incluídos dados de 41.440 crianças. Dados sobre situação socioeconômica e demográfica, assistência pré-natal, saúde perinatal, antropometria da mãe e do bebê, dentre outros, foram obtidos por meio de questionários aplicados às mães, por ocasião do parto.

Os desfechos do estudo foram as taxas de natimortalidade, mortalidade perinatal, neonatal e infantil. Para tanto, considerou-se o óbito da criança (classificado em sim ou não) e a idade do óbito. A natimortalidade foi definida como o número de óbitos fetais ocorridos a partir da 22<sup>a</sup> semana de gestação dividido pelo total de NV e nascidos mortos (NM) nas cidades de Ribeirão Preto e São Luís. Em Pelotas, a natimortalidade foi definida como óbitos ocorridos a partir da 28<sup>a</sup> semana de gestação. Na mortalidade perinatal foram incluídos natimortos e óbitos neonatais precoces (até os primeiros sete dias após o nascimento), também dividido pelos NV e NM. O CMN foi caracterizado como óbito do recém-nascido de zero a 27 dias completos e o CMI como óbitos de menores de um ano de idade, ambos divididos pelo número de NV (ROTHMAN *et al.*, 2011; ZEITLIN *et al.*, 2016).

As análises estatísticas foram processadas no *software* Stata® versão 14.0. Calcularam-se as taxas (por 1000 nascimentos) e intervalos de confiança para o CMI, CMN, perinatal e natimortalidade, em cada ano das oito coortes. Quando o número de observações do desfecho foi menor que 100, os intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados por meio da distribuição de Poisson.

Criou-se uma variável indicadora chamada “período” para representar um intervalo entre uma coorte e outra em cada cidade. Assim, duas coortes de nascimento foram comparadas por vez. Por exemplo, para Ribeirão Preto a variável indicadora “período 1” foi codificada em 0 para o ano de 1978/79 e 1 em 1994. Para esta mesma cidade foi criada uma segunda variável indicadora (período 2), comparando os anos de 1994 (codificado como 0) e 2010 (codificado como 1). Utilizou-se essa estratégia de análise, pois a magnitude da redução da mortalidade infantil diferiu de acordo com o período estudado em cada cidade, ou seja, não foi linear.

Calculou-se o percentual de redução para cada indicador de mortalidade, subtraindo-se a taxa do ano subsequente pela taxa observada no ano anterior da mesma cidade, dividido pela taxa no primeiro ano e multiplicado por 100. Para a

comparação entre as taxas dos indicadores de mortalidade de um ano para outro nas cidades utilizou-se o teste do qui-quadrado.

Para verificar os fatores que explicaram a variação na taxa de mortalidade infantil e neonatal ao longo do tempo nas oito coortes utilizou-se análise de regressão logística. Não foram investigados os fatores explicativos para a natimortalidade e mortalidade perinatal, pois as informações das variáveis explicativas para estes óbitos não estão disponíveis em algumas coortes. Foi adotada abordagem hierarquizada. Inicialmente calculou-se o efeito bruto do tempo sobre o CMI e CMN (modelo não ajustado). Posteriormente, a introdução das variáveis na análise de regressão se deu a partir de modelo teórico hierarquizado, calculando-se o odds ratio (OR) ajustado a partir da adição de variáveis referentes às características sociodemográficas, seguidas das características maternas, de assistência e, por fim, incluindo-se as características do recém-nascido (Figura 1). As variáveis de um nível que apresentaram valor p menor que 0,10 foram mantidas quando as variáveis do nível seguinte foram incluídas.

No nível distal do modelo foram consideradas as **características sociodemográficas**: sexo do recém-nascido, escolaridade materna (0-4, 5-8, 9-11, e  $\geq 12$  anos), renda familiar (em tercís), situação conjugal (com ou sem companheiro). No nível intermediário I, **características maternas e da gestação**: idade materna ( $< 20$ , 20-34, e  $\geq 35$  anos), tabagismo materno durante a gestação (sim ou não), paridade incluindo a atual (1, 2-4,  $\geq 5$  filhos) e tipo de gravidez (única ou múltipla). No nível intermediário II, **características da assistência de saúde**: realização de consultas de pré-natal (sim ou não), hospital no qual realizou o parto (público ou privado), tipo de parto (vaginal ou cesáreo). E no nível proximal, as **características do recém-nascido (RN)**: A idade gestacional foi estimada de acordo com a data da última menstruação (DUM) em São Luís e Pelotas (1982). Em Ribeirão Preto pela DUM ou pela ultrassonografia obstétrica, quando disponível (DA SILVA *et al.*, 2014). A restrição de crescimento intrauterino foi definida a partir da razão de peso ao nascer proposta por Kramer *et al.* (1999), sendo categorizada em não restrito ( $> 0,85$ ), leve ou moderadamente restrito (0,75-0,84) e gravemente restrito ( $< 0,75$ ) (KRAMER *et al.*, 1999).

Para as coortes mais antigas, Ribeirão Preto 1978/79 e 1994, Pelotas 1982 e 1993 e São Luís 1997/98, foi obtida aprovação de uma Comissão Interna das respectivas Faculdades de Medicina e consentimento verbal das mães. Todas as

demais coortes obtiveram aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições de ensino às quais estavam vinculadas e as mães assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Houve redução do CMI ao longo do tempo nas três cidades, exceto em Pelotas de 1993 para 2004, quando ocorreu estagnação. Em Ribeirão Preto, o CMI diminuiu de 36,9 por mil NV em 1978/79 para 8,8 por mil NV em 2010, caindo 55,6% no primeiro período e 46,3% no segundo. Em Pelotas, o CMI teve declínio de 42% (36,4 por mil NV em 1982 para 21,1 por mil NV em 1993). Em São Luís o CMI diminuiu 55,1%, chegando a 12,8 por mil NV em 2010 (Figura 2).

O CMN também apresentou tendência declinante nas três cidades em todos os períodos, exceto em Pelotas de 1993 a 2004, quando houve estagnação. Em Ribeirão Preto o CMN reduziu de 23,5 por mil NV em 1978/79 para 6,1 por mil NV em 2010. Em Pelotas, também houve redução de 20,1 por mil NV em 1982 para 14,3 por mil NV em 1993, correspondendo a um declínio de 28,9%. Na cidade de São Luís o CMN era de 20,1 por mil NV em 1997/98 reduzindo-se para 8,9 por mil NV em 2010 (Figura 2).

A tendência da taxa de mortalidade perinatal nas três cidades foi de queda. Na cidade de Ribeirão Preto, a mortalidade perinatal era de 42,1 por mil NV e NM em 1978/79 e reduziu para 10,6 por mil NV e NM em 2010. Em Pelotas, a mortalidade perinatal caiu de 32,2 por mil NV e NM para 22,1 por mil NV e NM no período de 1982 a 1993. Entretanto, houve estagnação desse indicador de 1993 a 2004. Em São Luís a redução foi de 44,8%, passando de 36,6 por mil NV e NM em 1997/98 para 20,2 por mil NV e NM em 2010 (Figura 2).

A taxa de natimortalidade sofreu redução em Ribeirão Preto de 51,6% de 1978/79 a 1994, caindo de 21,7 por mil NV e NM para 10,5 por mil NV e NM. No período de 1994 a 2010 continuou diminuindo para 5,6 por mil NV e NM (Figura 2). Em Pelotas, a taxa de natimortalidade reduziu de 16,1 por mil em 1982 para 10,4 por mil em 1993. Não foi observado declínio estatisticamente significativo em Pelotas de 1993 a 2004, bem como em São Luís.

As variáveis que aumentaram o OR nos modelos ajustados em relação ao OR bruto, foram as que contribuíram para explicar as variações do CMI. No primeiro

período de Ribeirão Preto, as características sociodemográficas foram as que mais explicaram a diminuição do CMI (Modelo 1, Tabela 1). Notou-se que a idade gestacional foi a variável que mais influenciou na piora das características do RN, contribuindo para uma menor redução do CMI (Modelo 5, Tabela 1). Resultados semelhantes foram observados na cidade de São Luís.

No segundo período da cidade Ribeirão Preto, o declínio do CMI foi explicado pela redução da RCIU (Modelo 6, Tabela 1). Nesse período, as mudanças ocorridas nas características sociodemográficas impediram uma redução ainda maior do CMI (Modelo 2, Tabela 1).

A diminuição no CMI na cidade de Pelotas, de 1982 a 1993, foi explicada pela redução da RCIU (Modelo 6, Tabela 1). A idade gestacional foi a variável que mais influenciou a menor queda do CMI (Modelo 5, Tabela 1).

De 1978/79 para 1994 em Ribeirão Preto e em São Luís de 1997/98 para 2010, as variáveis sociodemográficas foram as que mais explicaram a redução do CMN (Modelo 1, Tabela 2). O ajuste para idade gestacional demonstrou que essa foi a variável que mais contribuiu para a menor redução da mortalidade neonatal nessas cidades (Modelo 5, Tabela 2).

Em Ribeirão Preto, de 1994 a 2010, e de 1982 para 1993, em Pelotas, o declínio no CMN foi explicado apenas pela redução do RCIU (Modelo 6, Tabela 2). Neste período, houveram mudanças desfavoráveis nas variáveis sociodemográficas (Modelo 1, Tabela 2) e na idade gestacional (Modelo 5, Tabela 2), que impediram uma queda ainda maior da mortalidade neonatal.

## **DISCUSSÃO**

### **Principais achados**

No presente estudo foi possível observar a redução da mortalidade nas três cidades ao longo do tempo, bem como uma tendência de desaceleração da redução dos coeficientes de mortalidade no período mais recente em Ribeirão Preto e até mesmo a estagnação dos indicadores em Pelotas de 1993 a 2004 e da natimortalidade em São Luís.

Resultados semelhantes foram obtidos para os fatores explicativos das mudanças nos CMI e CMN. As variáveis sociodemográficas foram as que mais explicaram a redução dos coeficientes em Ribeirão Preto (1978/79-1994) e em São

Luís. Em todas as cidades e períodos foi observada a piora nas características dos RN, sobretudo, na idade gestacional, contribuindo para a menor redução dos coeficientes de mortalidade. Dessa forma, se não fosse pela piora dos indicadores do RN, os CMI e CMN poderiam ter reduzido ainda mais.

### **Evolução dos coeficientes de mortalidade infantil, neonatal, perinatal e natimortalidade**

O CMI em Ribeirão Preto apresentou redução de 46,3% de 1994 a 2010, portanto, menor que o observado no primeiro período (55,3%). Já em Pelotas de 1982 a 1993 o CMI caiu 42%, mas de 1993 a 2004, houve estagnação. Em estudo realizado por Barros et al. (2010), utilizando dados nacionais, observou-se que a taxa de redução anual do CMI foi menor após os anos 2000, em comparação a décadas anteriores, o que também pode ser notado no presente estudo. É possível que as intervenções para redução da mortalidade infantil implementadas nas décadas de 80 e 90 tenham exercido a maior parte do seu efeito até o ano 2000 (BARROS *et al.*, 2010).

A estagnação do CMI em Pelotas pode ter sido resultado de uma combinação da pior distribuição da idade gestacional e peso ao nascer, apesar de melhorias na sobrevivência específica em todas as categorias dessas duas variáveis (BARROS *et al.*, 2005). Entretanto, após a instalação de um Comitê Municipal de Investigação de Óbitos Infantis, Fetais e de Morte Materna no ano de 2004, o CMI voltou a cair na cidade (SILVA *et al.*, 2012).

Tendência de redução do CMI também tem sido observada em diferentes países do mundo, tanto desenvolvidos (COLLISON, 2016; FARRANT *et al.*, 2016; ORTEGA *et al.*, 2016), quanto em desenvolvimento (DELAUNAY *et al.*, 2001; DUMA *et al.*, 2016). A velocidade de redução tem sido mais acentuada nos locais menos desenvolvidos – tais como China, com 50,24% de redução entre 2003 e 2012 (YAN e ZHU, 2014), e Argentina, com 57,8% entre 1990 e 2013 (FINKELSTEIN *et al.*, 2016). Em países desenvolvidos, como Estados Unidos, registra-se redução mais branda, estimada em 12% entre 1995 e 2006 (GETAHUN *et al.*, 2014) e 15% de 2005 a 2014 (MATHEWS e DRISCOLL, 2017). Apesar da grande redução observada, os CMI nas três cidades brasileiras ainda são altos quando comparados aos de países desenvolvidos como Finlândia e Japão (2,3/1000), Portugal e Suécia (2,5/1000),

República Checa (2,7/1000) e Noruega (2,8/1000), entre outros (MACDORMAN e MATHEWS, 2008; JACOB, 2016).

Apesar das diferenças no período de realização dos estudos nas três cidades, é possível notar que os CMN eram similares no início de cada período estudado. Ribeirão Preto, provavelmente, por ser a cidade mais desenvolvida e com maior acesso a serviços de saúde e tecnologia médica, conseguiu alcançar um CMN mais próximo ao de países desenvolvidos no período mais recente (6,1 por mil NV em 2010) (BLENCOWE e COUSENS, 2013).

São Luís, apesar de estar localizada no Nordeste do Brasil, em uma das regiões mais pobres do país, é uma capital com maior IDH que a cidade de Pelotas, e conseguiu chegar a um CMN de 8,9 por mil NV, portanto, próximo ao de Ribeirão Preto.

Já em Pelotas, o CMN foi o que apresentou redução de menor magnitude no primeiro período e estagnação no segundo período, permanecendo com a maior taxa entre as cidades estudadas. É provável que o aumento da taxa de nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer (BPN) ajudem a explicar parte dessa estagnação, pesando negativamente contra as melhorias ocorridas em indicadores sociodemográficos, no acesso e cobertura de serviços de saúde (BARROS *et al.*, 2005). Entretanto, é necessário destacar que o último período estudado na cidade de Pelotas é o mais antigo entre as três coortes, sendo possível que em anos mais recentes esse coeficiente tenha sido menor.

A taxa de mortalidade perinatal em Ribeirão Preto em 1978/79 (42,1 por mil NV e NM) era a mais alta entre as três cidades, reduzindo 52,7% em 1994. Em Pelotas (1982 a 1993) e São Luís (1997/98 a 2010), as taxas de mortalidade perinatal também reduziram, 31,4% e 44,8%, respectivamente. No segundo período estudado em Ribeirão Preto a redução observada na taxa de mortalidade perinatal foi menor que no primeiro período e em Pelotas houve estagnação. Apesar das expressivas reduções, as taxas desse tipo de mortalidade permanecem elevadas e apontam para a importância de investimentos que diminuam complicações maternas, bem como melhorias na atenção ao RN e aleitamento materno imediato (WHO, 2006).

A taxa de natimortalidade mais elevada foi observada em Ribeirão Preto no primeiro período. Todavia, houve redução expressiva nesse indicador ao longo do tempo, chegando a um coeficiente de 5,6 por mil NV e NM em 2010, o mais baixo entre todas as cidades estudadas. Pelotas em 1982 e São Luís em 1997, apesar das

diferenças entre os anos de realização das coortes, apresentaram coeficientes semelhantes nos primeiros anos estudados. Nas últimas coortes, além das taxas em São Luís e Pelotas ainda serem elevadas, é importante destacar que houve estagnação da natimortalidade nessas cidades, o que evidencia a dificuldade em se modificar positivamente este indicador.

As diferenças na evolução das taxas de mortalidade e natimortalidade no presente estudo podem dever-se a diferenças socioeconômicas e de acesso a serviços de saúde e tecnologias médicas. Melo et al. (2013) identificaram heterogeneidade nas taxas de mortalidade em crianças brasileiras, e atribuíram tais diferenças às grandes desigualdades no país, com diferentes condições socioeconômicas e de acesso aos serviços e tecnologias em saúde (MELO *et al.*, 2013). Ribeirão Preto, que é a cidade com melhor situação socioeconômica, foi a que conseguiu alcançar as menores taxas em todos os indicadores de mortalidade.

A estagnação dos coeficientes de mortalidade em Pelotas, no período de 1993 a 2004, chama atenção para a necessidade de maior monitoramento e incorporação de novas intervenções, além de melhorias em indicadores socioeconômicos. A cidade de Pelotas passou por um declínio econômico causado pela redução da atividade industrial e, mesmo estando localizada em uma das regiões mais ricas do Brasil, tornou-se progressivamente mais pobre nas últimas décadas. O empobrecimento ocorrido na cidade no período entre as coortes de 1993 e 2004 pode ter contribuído para a estagnação dos indicadores, apesar das melhorias ocorridas no acesso e distribuição de serviços de saúde, entre outros (SANTOS *et al.*, 2008).

### **Fatores associados ao CMI e CMN**

Mudanças ocorridas nas características sociodemográficas foram as que mais contribuíram para explicar as reduções ocorridas nos CMI e CMN em Ribeirão Preto (1978/79 a 1994) e São Luís. Nesses períodos houve substancial aumento da escolaridade materna em ambas as cidades e, em São Luís, aumento da proporção de mulheres com companheiro e redução do percentual de mães adolescentes. Portanto, as melhorias ocorridas nas características sociodemográficas superaram o impacto negativo das mudanças na idade gestacional, levando à redução dos coeficientes.

Houve um aumento expressivo no nível de escolaridade das mães brasileiras entre 1989 e 2006, especialmente nos grupos mais pobres (BARROS *et al.*, 2010), além de redução da pobreza, aumento da urbanização e queda da taxa de fecundidade



(VICTORA *et al.*, 2011). Provavelmente esses avanços contribuíram para a redução das desigualdades socioeconômicas e, somados a políticas públicas que expandiram o acesso à assistência em saúde, vêm sendo apontados como os principais responsáveis pelo declínio da mortalidade infantil no país (MACINKO *et al.*, 2007; VICTORA *et al.*, 2011; ARAUJO *et al.*, 2015).

Foi observado em todas as coortes que a redução da idade gestacional contribuiu para uma menor queda dos CMI e CMN. É provável que as melhorias ocorridas nas características sociodemográficas tenham sido contrabalanceadas pelas mudanças negativas na idade gestacional, resultando na estagnação dos coeficientes em Pelotas de 1993 a 2004.

Em todas as coortes a idade gestacional foi a variável que mais contribuiu para o comprometimento das características do RN e menor declínio dos coeficientes. Houve redução da média de idade gestacional e aumento da taxa de nascimento pré-termo em Ribeirão Preto (em ambos os períodos), Pelotas (1982 a 1993) e São Luís. Em Pelotas (1993-2004) houve aumento da taxa de nascimento pré-termo. Bebês prematuros têm maior probabilidade de morrer no período neonatal ou infantil e existe relação inversa entre a idade gestacional e o risco de mortalidade (STOLL *et al.*, 2010; SHIM *et al.*, 2017). Isso ocorre devido às complicações decorrentes da prematuridade, tais como sepse, morbidades respiratórias, comprometimento do desenvolvimento neurológico, entre outras (STOLL *et al.*, 2010; COSTELOE *et al.*, 2012).

Melhorias no cuidado pré-natal e avanços das tecnologias em saúde aumentaram a sobrevivência dos recém-nascidos extremo pré-termo e muito baixo peso. Todavia, o uso de intervenções médicas como cesáreas eletivas têm impactado negativamente a saúde dos recém-nascidos, gerando o aumento da proporção de bebês prematuros (GOLDANI *et al.*, 2004; BARROS *et al.*, 2008b; DE LUCA *et al.*, 2009; GRISARU-GRANOVSKY *et al.*, 2014). É importante destacar que mesmo pequenas reduções na idade gestacional têm sido associadas a repercussões negativas na saúde infantil. Diversos estudos têm apontado a maior taxa de mortalidade neonatal e infantil em recém-nascidos pré-termo tardio (32 a 36 semanas) (YOUNG *et al.*, 2007; MCINTIRE e LEVENO, 2008; DE LUCA *et al.*, 2009). Adicionalmente, existe maior risco de mortalidade entre bebês, de mesma idade gestacional, nascidos por cesárea eletiva em comparação aos de parto espontâneo (REDDY *et al.*, 2009). Dessa forma, ressaltamos a importância da implementação de políticas de saúde robustas visando

desencorajar a realização de partos cesáreos desnecessários, especialmente, os eletivos e antes de 37 semanas.

Além da idade gestacional, houve piora em outras características do RN nas coortes, tais como: aumento do baixo peso ou muito baixo peso ao nascer em Ribeirão Preto e Pelotas; redução da média de peso ao nascer em São Luís; e aumento da RCIU em Ribeirão Preto (1978/79 a 1994) e Pelotas (1993 a 2004). Esses desfechos perinatais desfavoráveis também estão entre as principais causas de mortalidade neonatal e infantil, tanto em países de baixa, quanto de alta renda (LEMONS *et al.*, 2001; SANIA *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos, o aumento da taxa de nascimento pré-termo e de BPN foram responsáveis pela estagnação dos CMI e CMN de 2000 a 2005 (LAU *et al.*, 2013), semelhante ao observado no presente estudo.

Em Ribeirão Preto, de 1994 a 2010, e, em Pelotas, de 1982 a 1993, a redução da RCIU explicou a diminuição do CMI e CMN, apesar de a redução da idade gestacional e mudanças desfavoráveis em variáveis sociodemográficas terem impedido um declínio ainda maior dos coeficientes de mortalidade. Houve aumento da proporção de mães com mais de 35 anos em Ribeirão Preto e com menos de 20 anos em Pelotas, redução da proporção de mulheres com escolaridade maior que 12 anos em Pelotas e aumento do número de mulheres sem companheiro, em ambas as cidades. Houve ainda redução da média de idade gestacional e aumento do muito baixo peso ao nascer, em ambas as cidades e aumento da RCIU, em Pelotas.

É provável que outros fatores descritos na literatura, por sua influência na queda da mortalidade infantil e neonatal, tenham sido responsáveis pelos declínios que não foram explicados pelas variáveis em estudo. Dentre estes fatores, destacam-se: o alcance da cobertura vacinal quase universal, após a instituição do Programa Nacional de Imunização em 1973; o aumento da duração mediana do aleitamento materno, de 2,5 meses, em 1974/5, para 11,9 meses, em 2006 (VENANCIO *et al.*, 2013); a redução expressiva da mortalidade infantil por diarreia, principalmente graças à expansão da terapia de reidratação oral, que é um dos resultados mais exitosos da saúde pública brasileira (VICTORA, 2009); maior acesso a unidades de terapia intensiva neonatal (BARBOSA e CUNHA, 2011); impacto da Estratégia de Saúde da Família (AQUINO *et al.*, 2009) e programas de suplementação e fortificação de nutrientes (ex.: vitamina A, ferro e ácido fólico) (IMDAD *et al.*, 2011), entre outros.

Algumas limitações do presente estudo devem ser destacadas, como a ausência de algumas variáveis do período pós-natal, que poderiam aumentar o poder explicativo, tais como as citadas anteriormente; as diferenças no tempo de realização das coortes, especialmente, a última coorte de Pelotas, que é seis anos mais antiga que as das demais cidades, podendo dificultar a comparabilidade da situação recente dos indicadores de mortalidade. Além disso, a definição de natimortalidade na cidade de Pelotas (a partir da 28<sup>a</sup> semana de gestação) foi diferente da considerada em São Luís e Ribeirão Preto (a partir da 22<sup>a</sup> semana de gestação). Essa diferença de critérios, além de comprometer a comparabilidade das taxas entre as cidades, subestima a taxa de natimortalidade e mortalidade perinatal de Pelotas em relação às outras cidades.

Em contrapartida, os principais pontos fortes desse estudo são a reunião de dados de oito coortes de nascimento, localizadas em regiões com características socioeconômicas contrastantes no Brasil e a apresentação da evolução de diferentes indicadores de mortalidade. Na análise dos dados, a comparação das taxas de mortalidade foi dividida em pares de anos, pois a evolução dos indicadores não foi linear. Ademais, todas as coortes são de base populacional, com percentual de perdas reduzido e estratégias metodológicas similares.

## **CONCLUSÃO**

Ocorreram grandes reduções nos indicadores de mortalidade nas cidades brasileiras estudadas. A maior parte dessa redução foi explicada por melhorias nas variáveis sociodemográficas e outra parcela permaneceu inexplicada. Apesar destes declínios, as taxas de mortalidade ainda são elevadas quando comparadas aos países desenvolvidos e apresentaram desaceleração nos últimos períodos em Ribeirão Preto e Pelotas.

Os CMI e CMN poderiam ter tido declínio ainda maior se não fosse a evolução desfavorável observada na idade gestacional, levando ao aumento da taxa de nascimento pré-termo.

## REFERÊNCIAS

- AQUINO, R. et al. Impact of the family health program on infant mortality in Brazilian municipalities. **Am J Public Health**, v. 99, n. 1, p. 87-93, Jan 2009. ISSN 1541-0048 (Electronic)  
0090-0036 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19008516>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2636620/pdf/87.pdf> >.
- ARAÚJO, J. A. et al. Impact of Poverty on Multidimensional Infant Mortality Rate In Brazil. **Value Health**, v. 18, n. 7, p. A702, Nov 2015. ISSN 1524-4733 (Electronic)  
1098-3015 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26533936> >.
- BARBOSA, A. P.; CUNHA, A. J. Neonatal and pediatric intensive care in Rio de Janeiro State, Brazil: an analysis of bed distribution, 1997 and 2007. **Cad Saude Publica**, v. 27 Suppl 2, p. S263-71, 2011. ISSN 1678-4464 (Electronic)  
0102-311X (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21789418> >.
- BARROS, A. J. et al. Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families. **Cad Saude Publica**, v. 24 Suppl 3, p. S371-80, 2008a. ISSN 1678-4464 (Electronic)  
0102-311X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797712>  
<http://www.scielosp.org/pdf/csp/v24s3/02.pdf> >.
- BARROS, F. C. et al. Recent trends in maternal, newborn, and child health in Brazil: progress toward Millennium Development Goals 4 and 5. **Am J Public Health**, v. 100, n. 10, p. 1877-89, Oct 2010. ISSN 1541-0048 (Electronic)  
0090-0036 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20724669> >.
- BARROS, F. C. et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. **Lancet**, v. 365, n. 9462, p. 847-54, Mar 5-11 2005. ISSN 1474-547X (Electronic)  
0140-6736 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752528> >.
- BARROS, F. C. et al. Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004. **Cad Saude Publica**, v. 24 Suppl 3, p. S390-8, 2008b. ISSN 1678-4464 (Electronic)  
0102-311X (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797714> >.
- BLENCOWE, H.; COUSENS, S. Addressing the challenge of neonatal mortality. **Trop Med Int Health**, v. 18, n. 3, p. 303-12, Mar 2013. ISSN 1365-3156 (Electronic)

1360-2276 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23289419>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/tmi.12048/asset/tmi12048.pdf?v=1&t=iqrikd7e&s=a7f06e76232c80d46ff4a1f68766e2c36d77813b> >.

BLENCOWE, H. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. **Lancet**, v. 379, n. 9832, p. 2162-72, Jun 9 2012. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682464> >.

CARDOSO, V. C. et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirao Preto, SP and Sao Luis, MA. **Braz J Med Biol Res**, v. 40, n. 9, p. 1165-76, Sep 2007. ISSN 0100-879X (Print)

0100-879X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17713669>  
<http://www.scielo.br/pdf/bjmbr/v40n9/6614.pdf> >.

CHANG, J. Y. et al. Decreasing trends of neonatal and infant mortality rates in Korea: compared with Japan, USA, and OECD nations. **J Korean Med Sci**, v. 26, n. 9, p. 1115-23, Sep 2011. ISSN 1598-6357 (Electronic)

1011-8934 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21935264> >.

COLLISON, D. Income Inequality and Child Mortality in Wealthy Nations. **World Rev Nutr Diet**, v. 115, p. 46-53, 2016. ISSN 1662-3975 (Electronic)

0084-2230 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27197976> >.

CONROY, N.; GILMORE, B. Child mortality and the Sustainable Development Goals: a challenge and an opportunity. **Ir J Med Sci**, May 21 2016. ISSN 1863-4362 (Electronic)

0021-1265 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27209186> >.

COSTELOE, K. L. et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). **BMJ**, v. 345, p. e7976, Dec 04 2012. ISSN 1756-1833 (Electronic)

0959-535X (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23212881> >.

DA SILVA, A. A. et al. Changes in perinatal health in two birth cohorts (1997/1998 and 2010) in Sao Luis, Maranhao State, Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 31, n. 7, p. 1437-50, Jul 2015. ISSN 1678-4464 (Electronic)

0102-311X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26248099>  
<http://www.scielo.br/pdf/csp/v31n7/0102-311X-csp-31-7-1437.pdf> >.

DA SILVA, A. A. et al. A protocol to identify non-classical risk factors for preterm births: the Brazilian Ribeirao Preto and Sao Luis prenatal cohort (BRISA). **Reprod Health**, v. 11, n. 1, p. 79, Nov 19 2014. ISSN 1742-4755 (Electronic)  
1742-4755 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410690> >.

DAMGHANIAN, M. et al. Socioeconomic inequality and its determinants regarding infant mortality in iran. **Iran Red Crescent Med J**, v. 16, n. 6, p. e17602, Jun 2014. ISSN 2074-1804 (Print)  
2074-1804 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25068048> >.

DE LORENZI, D. R. et al. [Stillbirth as a perinatal health indicator]. **Cad Saude Publica**, v. 17, n. 1, p. 141-6, Jan-Feb 2001. ISSN 0102-311X (Print)  
0102-311X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241936> >.

DE LUCA, R. et al. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. **Pediatrics**, v. 123, n. 6, p. e1064-71, Jun 2009. ISSN 1098-4275 (Electronic)  
0031-4005 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482739> >.

DELAUNAY, V. et al. Decline of infant and child mortality rates in rural Senegal over a 37-year period (1963-1999). **Int J Epidemiol**, v. 30, n. 6, p. 1286-93; discussion 1294-5, Dec 2001. ISSN 0300-5771 (Print)  
0300-5771 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821330> >.

DUMA, O. O. et al. Reduce Child Mortality as a Millennium Development Goal in Romania. **Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi**, v. 120, n. 1, p. 158-62, Jan-Mar 2016. ISSN 0048-7848 (Print)  
0048-7848 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27125090> >.

FARRANT, B. M. et al. Stillbirth and neonatal death rates across time: the influence of pregnancy terminations and birth defects in a Western Australian population-based cohort study. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 16, p. 112, 2016. ISSN 1471-2393 (Electronic)  
1471-2393 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188164> >.

FINKELSTEIN, J. Z. et al. Trend in infant mortality rate in Argentina within the framework of the Millennium Development Goals. **Arch Argent Pediatr**, v. 114, n. 3, p. 216-222, Jun 1 2016. ISSN 1668-3501 (Electronic)  
0325-0075 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164333> >.

GETAHUN, D. et al. The impact of changes in preterm birth among twins on stillbirth and infant mortality in the United States. **J Perinatol**, v. 34, n. 11, p. 823-9, Nov 2014. ISSN 1476-5543 (Electronic)  
0743-8346 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24968177> >.

GOLDANI, M. Z. et al. Increasing pre-term and low-birth-weight rates over time and their impact on infant mortality in south-east Brazil. **J Biosoc Sci**, v. 36, n. 2, p. 177-88, Mar 2004. ISSN 0021-9320 (Print)  
0021-9320 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030014> >.

GRISARU-GRANOVSKY, S. et al. Population-based trends in mortality and neonatal morbidities among singleton, very preterm, very low birth weight infants over 16 years. **Early Hum Dev**, v. 90, n. 12, p. 821-7, Dec 2014. ISSN 1872-6232 (Electronic)  
0378-3782 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25463827> >.

IMDAD, A. et al. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality. **BMC Public Health**, v. 11 Suppl 3, p. S20, Apr 13 2011. ISSN 1471-2458 (Electronic)  
1471-2458 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21501438> >.

JACINTO, E. et al. [Perinatal mortality in the municipality of Salvador, Northeastern Brazil: evolution from 2000 to 2009]. **Rev Saude Publica**, v. 47, n. 5, p. 846-53, Oct 2013. ISSN 1518-8787 (Electronic)  
0034-8910 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626488> >.

JACOB, J. A. US Infant Mortality Rate Declines but Still Exceeds Other Developed Countries. **JAMA**, v. 315, n. 5, p. 451-2, Feb 2 2016. ISSN 1538-3598 (Electronic)  
0098-7484 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26836717> >.

JOSEPH, K. S.; KRAMER, M. S. Recent trends in infant mortality rates and proportions of low-birth-weight live births in Canada. **CMAJ**, v. 157, n. 5, p. 535-41, Sep 1 1997. ISSN 0820-3946 (Print)  
0820-3946 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9294392> >.

KRAMER, M. S. et al. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? **Pediatrics**, v. 103, n. 3, p. 599-602, Mar 1999. ISSN 1098-4275 (Electronic)  
0031-4005 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10049963> >.

LANSKY, S. et al. Birth in Brazil survey: neonatal mortality, pregnancy and childbirth quality of care. **Cad Saude Publica**, v. 30 Suppl 1, p. S1-15, Aug 2014. ISSN 1678-4464 (Electronic)

0102-311X (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25167179> >.

LAU, C. et al. Extremely low birth weight and infant mortality rates in the United States. **Pediatrics**, v. 131, n. 5, p. 855-60, May 2013. ISSN 1098-4275 (Electronic)  
 0031-4005 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23545381> >.

LEMONS, J. A. et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, v. 107, n. 1, p. E1, Jan 2001. ISSN 1098-4275 (Electronic)  
 0031-4005 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134465> >.

MACDORMAN, M. F.; MATHEWS, T. J. Recent trends in infant mortality in the United States. **NCHS Data Brief**, n. 9, p. 1-8, Oct 2008. ISSN 1941-4927 (Electronic)  
 1941-4935 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19389323> >.

MACINKO, J. et al. Going to scale with community-based primary care: an analysis of the family health program and infant mortality in Brazil, 1999-2004. **Soc Sci Med**, v. 65, n. 10, p. 2070-80, Nov 2007. ISSN 0277-9536 (Print)  
 0277-9536 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17689847> >.

MATHEWS, T. J.; DRISCOLL, A. K. Trends in Infant Mortality in the United States, 2005-2014. **NCHS Data Brief**, n. 279, p. 1-8, Mar 2017. ISSN 1941-4927 (Electronic)  
 1941-4935 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437240> >.

MATIJASEVICH, A. et al. Perinatal mortality in three population-based cohorts from Southern Brazil: trends and differences. **Cad Saude Publica**, v. 24 Suppl 3, p. S399-408, 2008. ISSN 1678-4464 (Electronic)  
 0102-311X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797715> >.

MATTHEWS, T. J. et al. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. **Natl Vital Stat Rep**, v. 64, n. 9, p. 1-30, Aug 6 2015. ISSN 1551-8922 (Print)  
 1551-8922 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26270610> >.

MCCLURE, E. M. et al. Reducing neonatal mortality associated with preterm birth: gaps in knowledge of the impact of antenatal corticosteroids on preterm birth outcomes in low-middle income countries. **Reprod Health**, v. 13, n. 1, p. 61, 2016. ISSN 1742-4755 (Electronic)



1742-4755 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27221397> >.

MCINTIRE, D. D.; LEVENO, K. J. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. **Obstet Gynecol**, v. 111, n. 1, p. 35-41, Jan 2008. ISSN 0029-7844 (Print)

0029-7844 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18165390> >.

MELO, E. C. et al. Analysis of maternal and child health indicators in an area at parana state, Brazil. **Nurs Res Pract**, v. 2013, p. 495178, 2013. ISSN 2090-1429 (Print)

2090-1429 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24490065> >.

NATIONS, U. The Millennium Development Goals Report 2015. 2015. Disponível em: < [http://www.un.org/millenniumgoals/2015\\_MDG\\_Report/pdf/MDG\\_2015\\_rev\\_\(July\\_1\).pdf](http://www.un.org/millenniumgoals/2015_MDG_Report/pdf/MDG_2015_rev_(July_1).pdf) >. Acesso em: 06 jun.

ORTEGA, B. et al. Determinants of efficiency in reducing child mortality in developing countries. The role of inequality and government effectiveness. **Health Care Manag Sci**, May 3 2016. ISSN 1386-9620 (Electronic)

1386-9620 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27142985> >.

REDDY, U. M. et al. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. **Pediatrics**, v. 124, n. 1, p. 234-40, Jul 2009. ISSN 1098-4275 (Electronic)

0031-4005 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564305> >.

REIDPATH, D. D.; ALLOTEY, P. Infant mortality rate as an indicator of population health. **J Epidemiol Community Health**, v. 57, n. 5, p. 344-6, May 2003. ISSN 0143-005X (Print)

0143-005X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700217> >.

RODRIGUES, N. C. et al. Temporal and spatial evolution of maternal and neonatal mortality rates in Brazil, 1997-2012. **J Pediatr (Rio J)**, May 25 2016. ISSN 1678-4782 (Electronic)

0021-7557 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27234038> >.

ROTHMAN, K. et al. **Modern Epidemiology**. 3th edition. Porto Alegre: ArtMed, 2011.

SANIA, A. et al. The contribution of preterm birth and intrauterine growth restriction to infant mortality in Tanzania. **Paediatr Perinat Epidemiol**, v. 28, n. 1, p. 23-31, Jan 2014. ISSN 1365-3016 (Electronic)

0269-5022 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24117986> >.

SANTOS, I. S. et al. Infant mortality in three population-based cohorts in Southern Brazil: trends and differentials. **Cad Saude Publica**, v. 24 Suppl 3, p. S451-60, 2008. ISSN 1678-4464 (Electronic)

0102-311X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18797721> >.

SHIM, S. Y. et al. Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 6161, Jul 21 2017. ISSN 2045-2322 (Electronic)

2045-2322 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28733681> >.

SILVA, V. L. S. D. et al. Mortalidade infantil na cidade de Pelotas, estado do Rio Grande do Sul, Brasil, no período 2005-2008: uso da investigação de óbitos na análise das causas evitáveis. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 21, p. 265-274, 2012. ISSN 1679-4974. Disponível em: <

[http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742012000200009&nrm=iso](http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000200009&nrm=iso) >.

STOLL, B. J. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, v. 126, n. 3, p. 443-56, Sep 2010. ISSN 1098-4275 (Electronic)

0031-4005 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20732945> >.

VENANCIO, S. I. et al. [Secular trends in breastfeeding in Brazil]. **Rev Saude Publica**, v. 47, n. 6, p. 1205-8, Dec 2013. ISSN 1518-8787 (Electronic)

0034-8910 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626558> >.

VICTORA, C. G. Diarrhea mortality: what can the world learn from Brazil? **J Pediatr (Rio J)**, v. 85, n. 1, p. 3-5, Jan-Feb 2009. ISSN 1678-4782 (Electronic)

0021-7557 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19198740> >.

VICTORA, C. G. et al. Maternal and child health in Brazil: progress and challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9780, p. 1863-76, May 28 2011. ISSN 1474-547X (Electronic)

0140-6736 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21561656>

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60138-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60138-4/fulltext) >.

WHO. Neonatal and perinatal mortality : country, regional and global estimates., 2006.

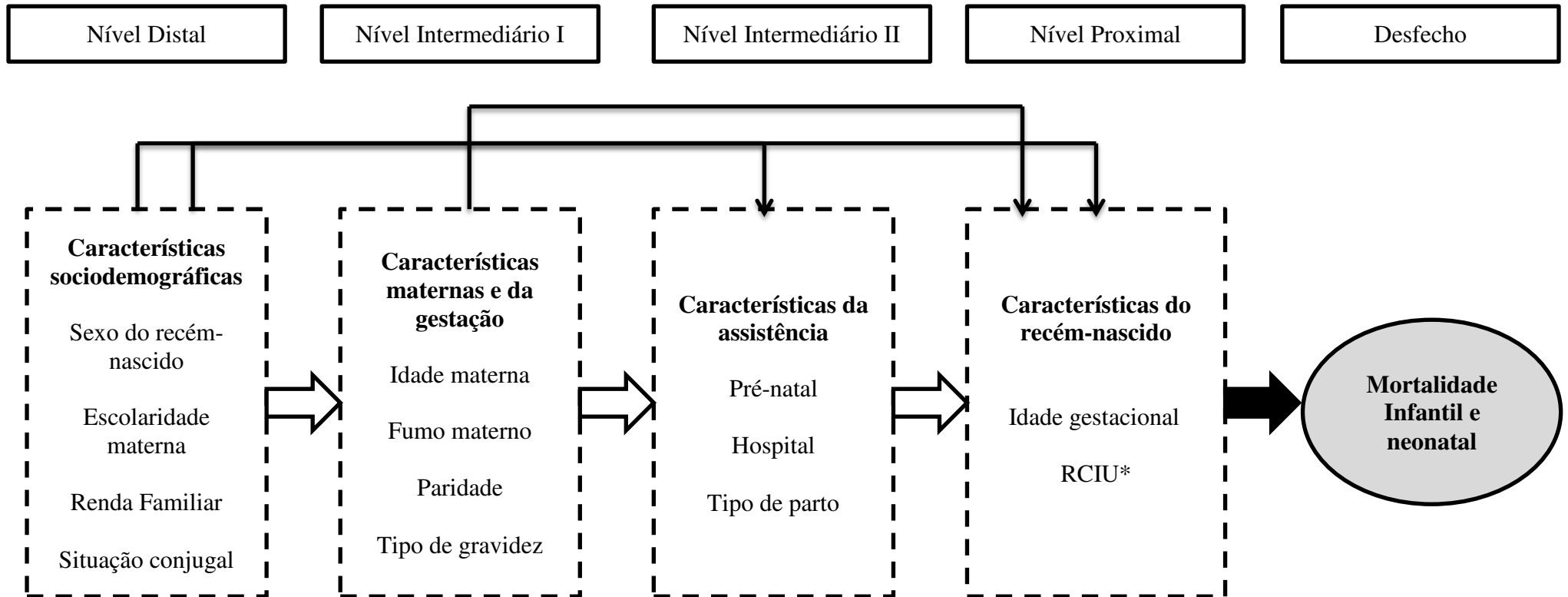
YAN, S.; ZHU, X. [Analysis of mortality rate and causes of death among children under 5 years old in Beijing from 2003 to 2012]. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi**, v. 48, n. 6, p. 484-90, Jun 2014. ISSN 0253-9624 (Print) 0253-9624 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25219437> >.

YOUNG, P. C. et al. Mortality of late-preterm (near-term) newborns in Utah. **Pediatrics**, v. 119, n. 3, p. e659-65, Mar 2007. ISSN 1098-4275 (Electronic) 0031-4005 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17332185> >.

ZEITLIN, J. et al. Declines in stillbirth and neonatal mortality rates in Europe between 2004 and 2010: results from the Euro-Peristat project. **J Epidemiol Community Health**, v. 70, n. 6, p. 609-15, Jun 2016. ISSN 1470-2738 (Electronic) 0143-005X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719590> >.

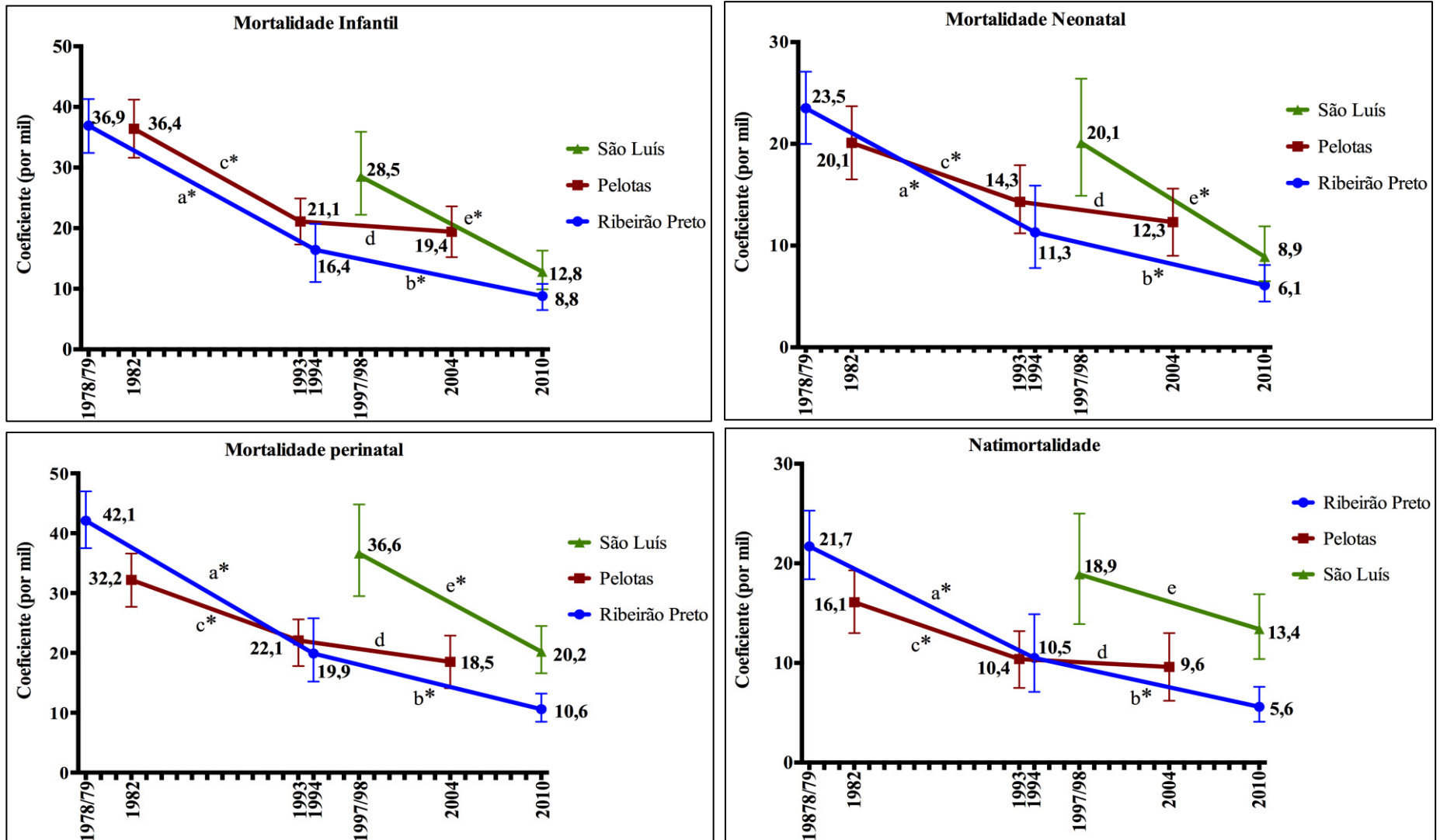
## FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Modelo hierarquizado para análise dos fatores associados à mortalidade infantil e neonatal.



\*RCIU: Restrição de Crescimento Intrauterino.

Figura 2. Evolução dos coeficientes de mortalidade infantil, neonatal, perinatal e natimortalidade em Ribeirão Preto (1978/79, 1994 e 2010), Pelotas (1982, 1993 e 2004) e São Luís (1997/98 e 2010).



\*Indica que a comparação da taxa de mortalidade no período apresentou valor de  $p < 0,05$ .

a - Comparação entre os anos de 1978/79 e 1994; b - Comparação entre os anos de 1994 e 2010; c - Comparação entre os anos de 1982 e 1993;

d - Comparação entre os anos de 1993 e 2004; e - Comparação entre os anos de 1997/98 e 2010.

**Tabela 1. Análise hierarquizada da associação entre ano e mortalidade infantil em Ribeirão Preto (1978/79, 1994 e 2010), Pelotas (1982, 1993 e 2004) e São Luís (1997/98 e 2010).**

	Ribeirão Preto		Pelotas		São Luís
	1978/79 - 1994	1994 - 2010	1982 - 1993	1993 - 2004	1997/98 - 2010
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
<b>Não ajustado</b>	0,45 (0,33– 0,62)	0,53 (0,36 – 0,76)	0,57 (0,45 – 0,72)	0,92 (0,69 – 1,23)	0,45 (0,32 – 0,63)
<b>Modelo 1</b>	0,68 (0,45 – 1,04)	0,32 (0,18 – 0,57)	0,52 (0,41 – 0,66)	1,03 (0,76 – 1,40)	0,56 (0,37 – 0,84)
<b>Modelo 2</b>	0,66 (0,43 – 0,99)	0,38 (0,25 – 0,57)	0,52 (0,41 – 0,67)	0,99 (0,73 – 1,35)	0,55 (0,38 – 0,79)
<b>Modelo 3</b>	0,64 (0,41 – 0,99)	0,36 (0,23 – 0,56)	0,51 (0,40 – 0,65)	1,04 (0,76 – 1,43)	0,57 (0,39 – 0,84)
<b>Modelo 4</b>	0,41 (0,26 – 0,65)	0,28 (0,17 – 0,44)	0,26 (0,19 – 0,36)	0,84 (0,57 – 1,25)	0,31 (0,21 – 0,47)
<b>Modelo 5</b>	0,29 (0,21 – 0,41)	0,40 (0,27 – 0,60)	0,30 (0,23 – 0,41)	0,77 (0,54 – 1,09)	0,32 (0,22 – 0,46)
<b>Modelo 6</b>	0,42 (0,31 – 0,58)	0,59 (0,40 – 0,86)	0,65 (0,51 – 0,84)	0,93 (0,69 – 1,25)	0,44 (0,31 – 0,62)

OR: Odds ratio;

**Modelo 1:** Ajustado para características sociodemográficas; **Modelo 2:** Ajustado para características sociodemográficas + maternas e da gestação; **Modelo 3:** Ajustado para características sociodemográficas + maternas e da gestação + da assistência de saúde; **Modelo 4:** Ajustado para características sociodemográficas + maternas e da gestação + da assistência de saúde + do recém-nascido; **Modelo 5:** Ajustado para idade gestacional; **Modelo 6:** Ajustado para Restrição de Crescimento Intrauterino.

**Tabela 2. Análise hierarquizada da associação entre ano e mortalidade neonatal em Ribeirão Preto (1978/79, 1994 e 2010), Pelotas (1982, 1993 e 2004) e São Luís (1997/98 e 2010).**

	Ribeirão Preto		Pelotas		São Luís
	1978/79 - 1994	1994 - 2010	1982 - 1993	1993 - 2004	1997/98 - 2010
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
<b>Não ajustado</b>	0,48 (0,33 – 0,70)	0,55 (0,35 – 0,86)	0,71 (0,53 – 0,94)	0,86 (0,60 – 1,23)	0,44 (0,30 – 0,66)
<b>Modelo 1</b>	0,87 (0,53 – 1,45)	0,31 (0,16 – 0,60)	0,66 (0,49 – 0,89)	0,92 (0,63 – 1,34)	0,63 (0,39 – 1,02)
<b>Modelo 2</b>	0,82 (0,55 – 1,23)	0,35 (0,21 – 0,57)	0,71 (0,53 – 0,95)	0,83 (0,58 – 1,18)	0,45 (0,30 – 0,68)
<b>Modelo 3</b>	0,80 (0,52 – 1,23)	0,37 (0,22 – 0,61)	0,70 (0,52 – 0,94)	0,91 (0,63 – 1,32)	0,58 (0,38 – 0,89)
<b>Modelo 4</b>	0,42 (0,27 – 0,66)	0,28 (0,16 – 0,50)	0,35 (0,23 – 0,55)	0,55 (0,32 – 0,94)	0,39 (0,25 – 0,63)
<b>Modelo 5</b>	0,29 (0,19 – 0,44)	0,37 (0,23 – 0,61)	0,31 (0,20 – 0,47)	0,55 (0,33 – 0,91)	0,35 (0,23 – 0,55)
<b>Modelo 6</b>	0,47 (0,32 – 0,69)	0,61 (0,38 – 0,96)	0,84 (0,61 – 1,16)	0,91 (0,63 – 1,32)	0,45 (0,29 – 0,68)

OR: Odds ratio.

**Modelo 1:** Ajustado para características sociodemográficas; **Modelo 2:** Ajustado para características sociodemográficas + maternas e da gestação; **Modelo 3:** Ajustado para características sociodemográficas + maternas e da gestação + da assistência de saúde; **Modelo 4:** Ajustado para características sociodemográficas + maternas e da gestação + da assistência de saúde + do recém-nascido; **Modelo 5:** Ajustado para idade gestacional; **Modelo 6:** Ajustado para Restrição de Crescimento Intrauterino.

**APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR  
USADO NA QUARTA FASE DO ESTUDO DE COORTE EM RIBEIRÃO PRETO**

Grupo do leite e derivados	Quantas vezes você come	Unidade			Porção média (M)	Sua porção			CODIF.
		1	2	3		1	2	3	
Leite integral	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 copo 150 ml (americano)	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Leite desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 copo 150 ml (americano)	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Leite semi-desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 copo 150 ml (americano)	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Iogurte natural integral	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 copo-200ml (1 embalagem)	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Iogurte natural desnatado	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 copo-200ml (1 embalagem)	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Iogurte com frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 copo -120ml (1 embalagem M)	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Queijo branco ou ricota	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 fatia média 30 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Queijos amarelos	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 fatia média 15 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Requeijão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 col. de Sobrem. cheia 20 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
<b>Grupo dos pães e cereais matinais</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>			<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>			<b>CODIF.</b>
Pão francês, forma	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 unidade 50 g 2 fatias 50 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Pão integral, centeio	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	2 fatias 50 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Pão doce, queijo, outros	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 unidade média- 40g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Biscoitos doces/salgados ou torradas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	3 unidades - 20 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Aveia, granola e outros	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	3 colheres de sopa cheias - 45 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
<b>Gorduras</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>			<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>			<b>CODIF.</b>
Margarina comum	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 ponta de faca 2,5 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			
Margarina light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D	S	M	1 ponta de faca 2,5 g	P	M	G	
		<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>			



Manteiga	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	2 pontas de faca 5 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Maionese	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa rasa 20g	P M G <input type="checkbox"/>	
<b>Cereais. Tubérculos e massas</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>	<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>	<b>CODIF.</b>
Arroz branco	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 escumadeira média cheia -85 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Batata, mandioca, polenta fritas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 escumadeira média cheia - 70 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Batata, mandioca, polenta outras preparações	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 pedaço médio 120 gr	P M G <input type="checkbox"/>	
Milho verde	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	3 colheres de sopa rasas - 42 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Batata doce	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 fatia média 70 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Massas (macarrão, nhoque)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 pegador cheio - 100 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Salgados e tortas (pizza)	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade média - 110 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Farofa, farinha de milho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	2 colheres de sopa cheias - 30 g	P M G <input type="checkbox"/>	
<b>Grupo das frutas</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>	<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>	<b>CODIF.</b>
Laranja, mixirica, pokan	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade média - 180 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Banana	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade média - 90 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Maçã, pêra	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade média- 110 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Mamão, papaia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 fatia média -180 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Melancia, melão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 fatia média 200 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Uva/abacaxi/goia ba <b>na época</b>	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 cacho pequeno ou 1 unidade ou 1 fatia	P M G <input type="checkbox"/>	
Abacate <b>na época</b>	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	3 colheres de sopa cheias - 135g	P M G <input type="checkbox"/>	
Manga, caqui, <b>na época</b>	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade média - 140 gramas	P M G <input type="checkbox"/>	
Outras frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade média - 90	P M G <input type="checkbox"/>	

	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	gramas	<input type="checkbox"/>	
Suco de laranja natural	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 copo 240 ml (de requeijão)	P M G <input type="checkbox"/>	
Suco de outras frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 copo 240 ml (de requeijão)	P M G <input type="checkbox"/>	
<b>Grupo das leguminosas</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>	<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>	<b>CODIF.</b>
Feijão roxo, carioca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 concha média cheia 140 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Ervilha, lentilha, outros	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa cheia - 30 g	P M G <input type="checkbox"/>	
<b>Grupo de verduras/legumes</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>	<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>	<b>CODIF.</b>
Alface, escarola, agrião, rúcula, almeirão	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 pires de chá -20 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Repolho/acetga/couve/espinafre	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 pires - 50 gramas	P M G <input type="checkbox"/>	
Brócolis/couve-flor	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 pires cheio	P M G <input type="checkbox"/>	
Cenoura/abóbora	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	2 colheres de sopa rasas - 30 g	P M G <input type="checkbox"/>	
Tomate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade média 100g	P M G <input type="checkbox"/>	
Berinjela	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	2 colheres de sopa cheias - 45g	P M G <input type="checkbox"/>	
Beterraba, vagem, chuchu, abobrinha	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	2 colheres de sopa cheias -50g	P M G <input type="checkbox"/>	
Sopas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 prato raso-325ml	P M G <input type="checkbox"/>	
<b>Grupo das carnes e ovos</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>	<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>	<b>CODIF.</b>
Carne bovina sem gordura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 bife médio (80g)	P M G <input type="checkbox"/>	
Carne bovina com gordura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 bife médio (80g)	P M G <input type="checkbox"/>	
Carne de porco sem gordura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade – 165g	P M G <input type="checkbox"/>	
Carne de porco com gordura	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade – 165g	P M G <input type="checkbox"/>	
Bacon, toucinho, torresmo, pururuca	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 fatia média (16g)	P M G <input type="checkbox"/>	

Carne de frango, chester, peru, outras aves sem pele	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 pedaço ou filé médio (120g)	P M G <input type="checkbox"/>	
Carne de frango, chester, peru, outras aves com pele	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 pedaço ou filé médio (120g)	P M G <input type="checkbox"/>	
Peixes	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 filé médio – 130g	P M G <input type="checkbox"/>	
Miúdos de boi ou aves ou porco, dobradinha	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	2 pedaços médios – 100g	P M G <input type="checkbox"/>	
Camarão, frutos do mar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 escumadeira – 120g	P M G <input type="checkbox"/>	
Lingüiça, salsicha	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 gomo – 60g	P M G <input type="checkbox"/>	
Presunto, mortadela, outros frios	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 e ½ fatia – 22g	P M G <input type="checkbox"/>	
Ovo cozido	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade- 50g	P M G <input type="checkbox"/>	
Ovo frito	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade	P M G <input type="checkbox"/>	
<b>Grupo das bebidas</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>	<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>	<b>CODIF.</b>
Café coado sem açúcar/sem adoçante	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 xícara de café cheia – 50ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Café coado com açúcar	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 xícara de café cheia – 50ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Café coado com adoçante	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 xícara de café cheia – 50ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Chá preto ou mate	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 xícara de chá – 150ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Chá de ervas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 xícara de chá – 150ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Cerveja	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 lata – 350 ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Pinga, destilados	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 e ½ dose ou 68 ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Vinho	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	2 cálices- 100ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Sucos artificiais	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 copo de requeijão- 240ml	P M G <input type="checkbox"/>	

Refrigerante diet/light	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 copo de requeijão-240ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Refrigerante normal	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 copo de requeijão-240ml	P M G <input type="checkbox"/>	
Refrigerantes fosfatados ()	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 copo de requeijão-240ml	P M G <input type="checkbox"/>	
<b>Grupo de doces e miscelâneas</b>	<b>Quantas vezes você come</b>	<b>Unidade</b>	<b>Porção média</b>	<b>Sua porção</b>	<b>CODIF.</b>
Bolo, tortas, pavês	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 pedaço médio – 70g	P M G <input type="checkbox"/>	
Chocolates, brigadeiro	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 barra pequena ou 2 unidades pequenas	P M G <input type="checkbox"/>	
Mel ou geléia	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa – 15g	P M G <input type="checkbox"/>	
Sorvetes, milk-shake	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	2 bolas pequenas - 90g	P M G <input type="checkbox"/>	
Pudins, doces com leite	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 unidade média– 100g	P M G <input type="checkbox"/>	
Doces de frutas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 colher de sopa – 30g	P M G <input type="checkbox"/>	
Castanhas e oleaginosas	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	1 xícara de chá – 50g	P M G <input type="checkbox"/>	
Pipoca, Chips, outros	N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <input type="checkbox"/>	D S M <input type="checkbox"/>	½ pacote – 50g	P M G <input type="checkbox"/>	

**APÊNDICE C – Questionário geral simplificado usado na quarta fase do estudo de coorte, Ribeirão Preto, 2002-04.**

**Questionário/Entrevista**

Nome do entrevistador:.....  
 N° de identificação:.....

**(Preenchimento obrigatório, números legíveis)**

DIA MÊS ANO

**Data da entrevista:**.....

(Preencher dia, mês e ano)

**Nome do entrevistado:** .....

**(Não abreviar. Nome escrito por extenso, inclusive sobrenome)**

**Endereço:**.....

.....(Avenida, rua, número, apartamento, bairro - não abreviar).

**Telefone:**..... **Contato (recado):**.....

(casa e/ou celular)..... (fone / celular).....**ETIQUETA**

DIA MÊS ANO

Data de Nascimento.....

Hospital em que nasceu e número de ordem ao nascer.....

Sexo: masculino ( ) feminino ( )

**(Copiar da ficha de nascimento)**  *Idade*

*Nome da mãe:*.....

**(Nome completo, sem abreviaturas)**

Idade da mãe quando entrevistado nasceu:.....anos

**(Número legível em anos - copiar da ficha de nascimento)**

**Observar a sequência das questões para não perder nenhuma resposta. Pular alguma questão somente quando indicado.**

**1. Quantos irmãos (homens e mulheres) no total você tem?**.....

**(Número legível do total de irmãos)**

**2. Qual é a sua ordem de nascimento em relação aos seus irmãos?**.....

**(Escrever por exemplo se é o primeiro, segundo ou terceiro filho, e assim por diante).**

**3. Qual é a sua cor? Marque só uma resposta.**

Branca ( )

Preta ( )

Parda / Mulata / Morena/ Cabocla ( )

Amarelo/Oriental ( )

Indígena ( )

Não sabe..... ( )

4. Os seus pais são da mesma cor que você? **Marque só uma resposta.**

Sim ( ) Não ( ) Não sabe ( )

→ Se você respondeu “**SIM**”, pule para a questão 7

Qual é a cor dos seus pais? **Marque só uma resposta.**

**5. Pai**

Branca ( )

Preta ( )

Parda / Mulata /Morena/ Cabocla ( )

Amarelo/Oriental ( )

Indígena ( )

Não sabe ( )

**6.Mãe**

Branca ( )

Preta ( )

Parda / Mulata /Morena/ Cabocla ( )

Amarelo/Oriental ( )

Indígena ( )

Não sabe ( )

7. Todos os seus avós são da mesma cor que você? **Marque só uma resposta.**

Sim ( ) Não ( ) Não sabe ( )

→Se você respondeu “**SIM**”, pule para a questão 12.

Qual a cor de seus avós? **Marque só uma resposta.**

**8. Avó Paterna**

Branca ( )

Preta ( )

Parda / Mulata /Morena/ Cabocla ( )

Amarelo/Oriental ( )

Indígena ( )

Não sabe ( )

Não se aplica ( )

**9. Avô Paterno**

Branca ( )

Preta ( )

Parda / Mulata /Morena/ Cabocla ( )

Amarelo/Oriental ( )

Indígena ( )

Não sabe ( )

Não se aplica ( )

**10. Avó Materna**

Branca ( )

Preta ( )

Parda / Mulata /Morena/ Cabocla ( )

Amarelo/Oriental ( )

Indígena ( )

Não sabe ( )

Não se aplica ( )

**11. Avô Materno**

Branca ( )

Preta ( )

Parda / Mulata /Morena/ Cabocla ( )

- Amarelo/Oriental ( )  
 Indígena ( )  
 Não sabe ( )  
 Não se aplica ( )

### OCUPAÇÃO E ESCOLARIDADE

**16.** Frequentou creche, maternal ou jardim da infância com outras crianças quando tinha menos de 5 anos de idade? **Marque só uma resposta.**

Sim ( ) Não ( ) Não sabe ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, pule para a questão 18.

**17.** Com que idade começou? .....

(Anotar idade em anos. Se não lembra a idade, anotar “*não lembro*”)

**18.** Que idade você tinha quando foi à escola pela primeira vez?.....anos

nunca estudou ( ) (assinalar esta opção se nunca frequentou escola)

(Obs: Considerar a partir da **Primeira Série** - não inclui creche ou pré-escola)

**19.** Você ainda vai a escola? *Considerar o ensino formal: primeiro grau, segundo grau, universidade, pós-graduação.*

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, pular para a questão 23.

**20.** Se respondeu “**Sim**” na questão anterior, em que nível de escolaridade você se encontra, no momento? **Marque só uma resposta.**

( ) Primário (1ª a 4ª série)

( ) 5ª a 8ª série

( ) Colegial

( ) Supletivo

( ) Técnico profissionalizante

( ) Superior

( ) Pós Graduação – especifique: **Por extenso**.....

( ) Não sabe

( ) Nunca estudou

**21.** Em que nível ou série você está estudando no momento?.....

(Por exemplo: 3º ano do primeiro grau/ 2º ano do supletivo/ 4º ano da faculdade de.....)

**22.** Quantos anos de estudo você tem?.....anos

**Número total de anos, incluindo as repetências. Por ex. 6 anos.**

**Considerar a partir da 1ª série do 1º grau – não incluir creche ou pré-escola.**

**23.** Se você não frequenta mais a escola, qual foi a última série que estudou?.....

Por exemplo: 2ª série do 1º grau/ 3ª série do 2º grau/ 2º ano de faculdade de .....

**24.** Qual o nível de escolaridade de seu pai? **Marque só uma resposta.**

( ) Primário (1ª a 4ª série)

( ) 5ª a 8ª série

( ) Colegial

( ) Supletivo

( ) Técnico profissionalizante

( ) Superior

( ) Pós Graduação – especifique: **Por extenso**.....

( ) Não sabe

( ) Nunca estudou

25. Qual o nível de escolaridade de sua mãe? **Marque só uma resposta.**

( ) Primário (1ª a 4ª série)

( ) 5ª a 8ª série

( ) Colegial

( ) Supletivo

( ) Técnico profissionalizante

( ) Superior

( ) Pós Graduação – especifique:**Por extenso**.....

( ) Não sabe

( ) Nunca estudou

26. Quantas pessoas contribuem para o orçamento da família?.....

**(Anotar o número de pessoas).**

27. Quem é a pessoa que mais contribui para o orçamento familiar

(que ganha mais por mês)?

.....

**Escreva de maneira clara. Por exemplo: o próprio entrevistado, pai, irmão, marido, etc. Se você não mora com sua família mas é sustentado por ela, indique qual é a pessoa que ganha mais.**

28. Qual é a atividade da pessoa que mais contribui para o orçamento familiar?

.....

**Escrever de maneira clara. Por exemplo: pedreiro, dono de padaria, médico, aposentado, etc.**

29. Assinale em que faixa se situa o rendimento total de sua família

**Marque só uma resposta (1 Salário Mínimo - SM = R\$ 180,00)**

( ) Menos de 1 SM

( ) Entre 1 e 2,9 SM

( ) Entre 3 e 4,9 SM

( ) Entre 5 e 9,9 SM

( ) Entre 10 e 19,9 SM

( ) Mais de 20 SM

( ) Não sabe

30. Trabalha atualmente, para alguém ou por conta própria?

(incluindo o Serviço Militar)

Sim ( ) Não ( )

→Se você respondeu "**NÃO**", passe para a questão 33.

31. Qual é o seu trabalho (ocupação) atual (sua principal fonte de renda):

.....

**(Escrever de maneira clara. Por exemplo: pedreiro, dono de padaria, médico ou outro.**

**Se não trabalha: anotar "não trabalho").**

32. Qual o seu vínculo empregatício?

( ) Empregado (com carteira assinada, em empresa)

( ) Autônomo (trabalha por conta própria, com ou sem carteira assinada)

( ) Não trabalha

**(Se você tiver os 2 vínculos, escolha o que você considera o mais importante)**

33. Qual foi seu último trabalho anterior? (seja o mais preciso possível):

.....



**Por exemplo: Mecânico, empregada doméstica, balconista ou outro.**

**Responder completamente a questão; se o trabalho atual é o primeiro trabalho ou se nunca trabalhou, assinalar abaixo com um X.**

Este é o primeiro trabalho ( ) Nunca trabalhou ( )

### CONSUMO DE CIGARRO

72. Antes de você entrar na escola, alguém fumava em sua casa?   
 ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe
- Se você respondeu “**NÃO**”, pule para a questão 74.
73. Se **SIM**, quem fumava? .....   
 (Por ex: pai, mãe e o irmão mais velho)
74. Você fuma ou fumou por mais de 1 ano? ( ) Sim ( ) Não   
**SIM significa pelo menos um cigarro por dia ou um por semana durante um ano.**  
 → Se você respondeu “**NÃO**”, passar para a pergunta 85, se “**SIM**” continue a sequência.  
 → Se não fuma atualmente **mas já fumou no passado**, continue a sequência.
75. Com que idade você começou a fumar?.....anos   
 (Por ex: 13 anos)
76. Fuma atualmente (no mínimo desde há um mês)?   
 ( ) Sim ( ) Não  
 → Se você respondeu “**NÃO**”, passar para a pergunta 80, se “**SIM**” continue a sequência:  
 Quanto fuma atualmente, em média?
77. Número de cigarros por dia.....cigarros (Por ex: 20 cigarros)   
 78. Número de maços por semana.....maços (Por ex: 14 maços)   
 79. Fumo de rolo em gramas por semana.....gramas (Por ex: zero gramas)   
 80. Se atualmente não fuma, com quantos anos parou de fumar?   
 .....anos (Por ex: 18 anos; se ainda fuma, escreva “*ainda fumo*”)
- Durante o tempo em que fumou (antes de parar ou fumar menos), quanto fumava em média?
81. Número de cigarros por dia?.....cigarros   
 82. Número de maços por semana.....maços   
 83. Fumo de rolo em gramas, por semana.....gramas  84.  
 Tragava o cigarro? ( ) Sim ( ) Não
85. Esteve exposto com regularidade ao fumo nos últimos 12 meses? (a maioria de dias ou noites)  
 ( ) Sim ( ) Não ( ) Não sabe
- Se você respondeu “**NÃO**”, passar para a pergunta 89, se “**SIM**” seguir a sequência:
86. Sem contar você, quantas pessoas fumam com regularidade em sua casa?   
 .....pessoas. (Por ex: 5 pessoas; nenhuma)
87. Alguém fuma com regularidade em seu local de trabalho, perto de você?   
 ( ) Sim ( ) Não
88. Quantas horas por dia você fica exposto ao fumo de outras pessoas?   
 .....horas (Por ex: 6 horas)

## APÊNDICE D - QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA E EXERCÍCIO

Inicialmente pense sobre o tipo de atividade que exerce com a finalidade de avaliar o seu gasto energético e não subestimar, por exemplo, o trabalho de uma dona de casa.

114. Você faz alguma atividade física regularmente? (ou no que você trabalha?) **Especifique.**  
 .....

Este questionário avalia a última semana completa, portanto, incluem os fins de semana. Assim, as perguntas são sobre as atividades que são realizadas nos fins de semana, incluindo as atividades esportivas.

Estamos interessados em medir o gasto de energia com as atividades físicas que as pessoas realizam como parte de sua vida diária.

Responda tempo que gasta realizando algumas atividades durante a semana passada (os últimos 7 dias). Pense nas atividades que fez no trabalho, nas tarefas de sua casa ou jardim, quando se deslocou de um lugar para outro e no que fez no seu tempo livre, por lazer ou diversão.

115. Nos últimos 7 dias você fez, por mais de 10 minutos cada vez, alguma **atividade física pesada**, inclusive no fim de semana ?

Pense em todas as atividades que tenha feito e que lhe pareceram ser um esforço físico intenso, pesado nos últimos 7 dias. Por isto esta atividade deve ter causado uma respiração mais agitada, ter feito suar intensamente, como, por exemplo, mudar de lugar objetos pesados, cavar buracos na terra, fazer ginástica aeróbica, andar rápido de bicicleta, jogar futebol, fazer “cooper”, natação, dança aeróbica (aulas, treinos, apresentações) - incluir o trabalho pesado.

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passe para a questão 118.

116. Quantos dias nesta última semana você as realizou?..... dias   
 (Por ex: 2 dias)

117. Quanto tempo em geral você gastou nestas atividades num destes dias?   
 .....horas.....minutos(Por ex: 2 horas 30 minutos)

Agora, pense nas atividades que realizou nos últimos 7 dias, nas quais tenha feito um esforço moderado, no qual sua respiração tenha ficado mais rápida do que o normal, mas não tanto como na pergunta anterior, e o suor não tenha sido intenso. Incluem esforços com carregar objetos menos pesados, atividades de jardinagem, andar de bicicleta em ritmo normal, ginástica, voleibol, basquetebol, futebol, tênis, encerrar, faxinar uma casa (sempre que faça os trabalhos da sua casa). Não inclui *caminhar* (porque vai ser perguntado posteriormente). Novamente, pense somente nas atividades que tenha durado mais de 10 minutos cada vez.

118. Você fez nos últimos 7 dias alguma **atividade física moderada**, por mais de 10 minutos cada vez, inclusive no fim de semana?

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passe para a questão 121.

119. Quantos dias nesta última semana você as realizou?..... dias   
 (Por ex: 4 dias)

120. Quanto tempo em geral você gastou nestas atividades num destes dias?   
 .....horas.....minutos (Por ex: 3 horas 45 minutos)

121. Na última semana, você fez **algum destes trabalhos relacionados abaixo**, por mais de 10 minutos, inclusive no fim de semana?

**Agora quero que pense nas vezes que fez os afazeres de sua casa que representem um esforço menos intenso que as atividades citadas anteriormente, por exemplo, lavar ou torcer roupa, passar roupas, lavar louças a mão, encerrar com enceradeira, fazer pequenas limpezas, cuidar de crianças pequenas (com menos de 6 anos).**

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passe para a questão 125.

122. Quais? .....

123. Quantos dias na semana, em média, você fez estes trabalhos na sua casa?    
.....dias (Por ex: 3 dias)

124. Quanto tempo, em geral, você gasta com esses trabalhos num destes dias?   
.....horas.....minutos (Por ex: 2 horas 30 minutos)

**As perguntas sobre atividades intensa e moderada estão relativamente claras, entretanto as relacionadas com o “caminhar” podem apresentar alguma dificuldade. Por isto, se você não sabe estimar o tempo que caminha cada vez, pense em quantas quadras caminha (não esquecer de contar as quadras como ida e volta sempre que seja mais de 10 minutos de caminhada cada vez). Como referência estima-se que uma quadra tenha 100 metros e deve demorar cerca de 3 minutos para percorrê-la.**

125. Você fez, nos últimos 7 dias, alguma **caminhada**, por mais de 10 minutos cada vez, inclusive no fim de semana?

Sim ( ) Não ( )

→ Se você respondeu “**NÃO**”, passe para a questão 129.

126. Quantos dias nesta última semana você as realizou?.....dias   
(Por ex: 3 dias)

127. Quanto tempo em geral você gastou nesta atividade em um destes dias?   
.....horas.....minutos (Por ex: 1 hora 20 minutos)

**Se não puder estimar o tempo que gasta caminhando, anote o número de quadras (quarteirões). Lembre que a caminhada deve ser por mais de 10 minutos cada vez para ser computada.**

128. Quantas quadras?.....Por ex: 23; nenhuma

**A alternativa permanecer sentado inclui: estar comendo, andando de ônibus, vendo TV ou no computador. Estes tempos serão somados e, para se lembrar, pense no que faz durante o dia. Para facilitar a lembrança, pense no que fez num dia específico.....**

**Agora, pense no tempo que passa sentado em um dia comum da última semana (se não puder estimar o tempo, tente recordar quanto tempo tenha estado sentado ou deitado, por ex. na quarta-feira).**

129. Quanto tempo você fica **sentado no seu trabalho** diariamente?   
.....horas.....minutos (Por ex: 5 horas 0 minutos)

130. Quanto tempo você permanece **sentado comendo** diariamente?   
(Considere todas as refeições do dia)  
.....horas..... minutos (Por ex: 1 hora 30 minutos)

131. Quanto tempo você fica **sentado vendo TV ou lendo** diariamente?   
.....horas..... minutos (Por ex: 2 horas 30 minutos)

132. Quanto tempo você fica **sentado no transporte (ou percursos de carro, ônibus)** diariamente?   
.....horas..... minutos  
(Por ex: 1 hora 45 minutos)

133. Quanto tempo em média você **dormenos dias de semana**?   
.....horas..... minutos (Por ex: 6 horas 20 minutos)

134. Quanto tempo em média você **dorme nos fins de semana?**   
 .....horas..... minutos **(Por ex: 9 horas 40 minutos)**

135. Em resumo, você se considera uma pessoa:  **Marque só uma resposta**

- ( ) Muito ativa
- ( ) Medianamente ativa
- ( ) Pouco ativa
- ( ) Nada ativa

136. Agora algumas medidas → Marcar corretamente os valores obtidos, seguindo a técnica previamente padronizada.

1. Pressão arterial sistólicamm Hg): Primeira medição.....   
 Frequência cardíaca.....

Segunda medição.....   
 Frequência cardíaca.....   
 Terceira medição.....   
 Frequência cardíaca.....   
**Média 2 últimas (PA)** .....   
**Média 2 últimas (FC)**.....

2. Pressão Diastólica (mm Hg): Primeira medição.....   
 Segunda medição.....   
 Terceira medição.....   
**Média 2 últimas** .....

3. Peso (Kg).....   
 4. Altura (cm).....   
 5. Altura sentado (cm).....   
 6. IMC (calculado – KG/M<sup>2</sup>).....   
 7. Cintura (cm).....   
 8. Quadril (cm).....   
 9. Perímetro braquial (cm).....   
 10. Prega tricipital (mm).....   
 11. Prega subescapular.....

**Em observações, anotar tudo que possa parecer importante mesmo que não perguntado ou que entrevistado ache importante.**

OBSERVAÇÕES:.....  
 .....

**ANEXO A – TABELA COM VALORES DE REFERÊNCIA PARA O CÁLCULO DO ÍNDICE INFLAMATÓRIO DA DIETA**

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

<b>Parâmetro alimentar</b>	<b>Número ponderado de artigos</b>	<b>Escore do efeito inflamatório total</b>	<b>Média de ingestão diária global (unidade/d)</b>	<b>Desvio-padrão</b>
Álcool (g)	417	-0,278	13,98	3,72
Vitamina B12 (µg)	122	0,106	5,15	2,70
Vitamina B6 (mg)	227	-0,365	1,47	0,74
β-caroteno (µg)	401	-0,584	3718	1720
Cafeína (g)	209	-0,110	8,05	6,67
Carboidrato (g)	211	0,097	272,20	40,00
Colesterol (mg)	75	0,110	279,40	51,2
Energia (kcal)	245	0,180	2056	338,00
Eugenol (mg)	38	-0,140	0,01	0,08
Gordura Total (g)	443	0,298	71,40	19,40
Fibras (g)	261	-0,663	18,80	4,90
Ácido Fólico (µg)	217	-0,190	273,00	70,70
Alho (g)	277	-0,412	4,35	2,90
Gengibre (g)	182	-0,453	59,00	63,20
Ferro (mg)	619	0,032	13,35	3,71
Magnésio (mg)	351	-0,484	310,10	139,40
MUFA (g)	106	-0,009	27,00	6,10
Niacina (mg)	58	-0,246	25,90	11,77
Ômega-3 (g)	2588	-0,436	1,06	1,06
Ômega-6 (g)	924	-0,159	10,80	7,50
Cebola (g)	145	-0,301	35,90	18,40
Proteína (g)	102	0,021	79,40	13,90
PUFA (g)	4002	-0,337	13,88	3,76
Riboflavina (mg)	22	-0,068	1,70	0,79
Açafrão (g)	33	-0,140	0,37	1,78
Gordura saturada (g)	205	0,373	28,6	8,00
Selênio (µg)	372	-0,191	67,00	25,10

Tiamina (mg)	65	-0,098	1,70	0,66
Gordura trans (g)	125	0,229	3,15	3,75
Cúrcuma (mg)	814	-0,785	533,90	754,30
Vitamina A (RE)	663	-0,401	983,90	518,60
Vitamina C (mg)	733	-0,424	118,20	43,46
Vitamina D ( $\mu$ g)	996	-0,446	6,26	2,21
Vitamina E (mg)	1495	-0,419	8,73	1,49
Zinco (mg)	1036	-0,313	9,84	2,19
Chá verde/preto (g)	735	-0,536	1,69	1,53
Flavanóis (mg)	521	-0,415	95,80	85,90
Flavones (mg)	318	-0,616	1,55	0,07
Flavonóis (mg)	887	-0,467	17,70	6,79
Flavonones (mg)	65	-0,250	11,70	3,82
Antocianidinas (mg)	69	-0,131	18,05	21,14
Isoflavonas (mg)	484	-0,593	1,20	0,20
Pimenta (g)	78	-0,131	10,00	7,07
Orégano (mg)	24	-0,102	0,33	0,99
Alecrim (mg)	9	-0,013	1,00	15,00

Fonte: Shivappa et al. (2014)

## ANEXO B - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO “BRITISH JOURNAL OF NUTRITION”

### Instructions for contributors

British Journal of Nutrition (BJN) is an international peer-reviewed journal that publishes original papers and review articles in all branches of nutritional science. The journal welcomes submission of manuscripts that in which the primary aim is to develop nutritional concepts.

### GREEN OPEN ACCESS POLICY

The British Journal of Nutrition has generous options to enable sharing of published articles through the Nutrition Society’s Green Open Access policy (Burdge et al. Br J Nutr. 2016 116(4):571-572): All material is freely available one year after publication.

	Personal webpage	Departmental/ Institutional Repository	Non-commercial subject repository	Commercial repository/Social media sites
Accepted Manuscript*	On acceptance for publication	On acceptance for publication	On acceptance for publication	Abstract only in PDF or HTML format no sooner than the first publication of the full article
Version of record**	On publication	12 Months after first publication	12 Months after first publication	Abstract only in PDF or HTML format no sooner than the first publication of the full article

\*The version that was accepted by the journal which has not been subjected to typesetting or other modification by the publisher

\*\*The fully typeset version that appears in the printed and online issues of the journal.

### SUBMISSION

This journal uses ScholarOne Manuscripts for online submission and peer review. Complete guidelines for preparing and submitting your manuscript to this journal are provided below.

### SCOPE

BJN encompasses the full spectrum of nutritional science and submission of manuscripts that report studies in the following areas is strongly encouraged: Epidemiology, dietary surveys, nutritional requirements and behaviour, metabolic studies, body composition, energetics, appetite,

obesity, ageing, endocrinology, immunology, neuroscience, microbiology, genetics, and molecular and cell biology. The focus of all manuscripts submitted to the journal should be to increase knowledge in nutritional science.

The articles published in BJN are expected to be directly relevant to human or animal nutrition. Please ensure that studies which involve the following experimental designs should meet the following criteria:

### **In vivo and in vitro models**

Studies involving animal models of human nutrition and health or disease will only be considered for publication if the amount of a nutrient or combination of nutrients used could reasonably be expected to be achieved in the human population.

Studies involving in vitro models will be considered for publication if the amount of a nutrient or combination of nutrients is demonstrated to be within the range that could reasonably be expected to be encountered in vivo, and that the molecular form of the nutrient or nutrients is the same as that to which the cell type used in the model would encounter in vivo.

### **Extracts**

Studies involving extracts will be considered for publication if the source of starting material is readily accessible to other researchers and that there are appropriate measures for quality control of the starting material and extract. The method of extraction must be described in sufficient detail for other researchers to replicate the experiment. Please ensure that the nutrient composition of the extract is characterised fully and that appropriate measures are used to control the composition of the extract between preparations. The amount of extract used should reasonably be expected to be achievable in a human population (or in animals if they are the specific target of an intervention).

Studies involving extracts in in vitro models will only be considered for publication if the above guidelines for studies involving extracts are followed, and that the amount and molecular form of the extract is the same as that which would be encountered by the cell type used in the model in vivo.

### **Probiotics**

Submission of experimental studies and reviews that focus primarily on the effects of probiotics on nutrient absorption and/or metabolism only is encouraged.



## **Coffee and caffeine**

Studies of the effect of coffee consumption will be considered by the journal. Please ensure that the amount of coffee is within the range consumed habitually and that the findings show that any health or metabolic outcomes are due to nutritional effects. Studies on caffeine alone or that involve intakes of coffee above those consumed habitually are discouraged.

**Manuscripts reporting studies on the following topics are discouraged:** Pilot studies; case studies; papers on food technology, food science or food chemistry; studies of primarily local interest; studies on herbs, spices or other flavouring agents, pharmaceutical agents or that compare the effects of nutrients to those of medicines, traditional medicines, complementary medicines or other substances that are considered to be primarily medicinal agents; studies in which a nutrient or extract is not administered by the oral route (unless the specific aim of the study is to investigate parenteral nutrition); studies using non-physiological amounts of nutrients (unless the specific aim of the study is to investigate toxic effects); caffeine, food contaminants.

## **REVIEW PROCESS**

BJN uses a single blind review process.

As part of the online submission process, authors are asked to affirm that the submission represents original work that has not been published previously, and that it is not currently being considered by another journal. Authors must also confirm that each author has seen and approved the contents of the submitted manuscript. Finally, authors should confirm that permission for all appropriate uses has been obtained from the copyright holder for any figures or other material not in his/her copyright, and that the appropriate acknowledgement has been made to the original source.

At submission, authors are asked to nominate at least four potential referees who may then be asked by the Editorial Board to help review the work. Manuscripts are normally reviewed by two external peer reviewers and a member of the Editorial Board.

When substantial revisions are required to manuscripts after review, authors are normally given the opportunity to do this once only; the need for any further changes should at most reflect only minor issues. If a paper requiring revision is not resubmitted within 2 months, it may, on resubmission, be deemed a new paper and the date of receipt altered accordingly.

## **PUBLISHING ETHICS**

BJN considers all manuscripts on the strict condition that:

- The manuscript is your own original work, and does not duplicate any other previously published work;
- The manuscript has been submitted only to the journal - it is not under consideration or peer review or accepted for publication or in press or published elsewhere;
- All listed authors know of and agree to the manuscript being submitted to the journal; and
- The manuscript contains nothing that is abusive, defamatory, fraudulent, illegal, libellous, or obscene.
- The Journal adheres to the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines on research and publications ethics.

Text taken directly or closely paraphrased from earlier published work that has not been acknowledged or referenced will be considered plagiarism. Submitted manuscripts in which such text is identified will be withdrawn from the editorial process. If a concern is raised about possible plagiarism in an article submitted to or published in BJN, this will be investigated fully and dealt with in accordance with the COPE guidelines.

## **ARTICLE TYPES**

BJN publishes the following: Research Articles, Review Articles, Systematic Reviews, Horizons in Nutritional Science, Workshop Reports, Invited Commentaries, Letters to the Editor, Obituaries, and Editorials.

Research Articles, Reviews, Systematic Reviews, Horizons Articles, Letters to the Editor and Workshop Reports should be submitted to <http://mc.manuscriptcentral.com/bjn>. Please contact the Editorial Office [objn.edoffice@cambridge.org](mailto:objn.edoffice@cambridge.org) regarding any other types of article.

## **Review Articles**

BJN is willing to accept critical reviews that are designed to advance knowledge, policy and practice in nutritional science. Current knowledge should be appropriately contextualised and presented such that knowledge gaps and research needs can be characterised and prioritised, or so that changes in policy and practice can be proposed along with suggestions as to how any changes can be monitored. The purpose or objective of a review should be clearly expressed, perhaps as question in the Introduction, and the review's conclusions should be congruent with the initial objective or question. Reviews will be handled by specialist Reviews Editors. Please contact the

Editorial Office with any queries regarding the submission of potential review articles. All reviews, including systematic reviews and meta-analyses, should present the uncertainties and variabilities associated with the papers and data being reviewed; in particular BJN cautions against uncritical acceptance of definitions and non-specific global terminology, the advice of advisory bodies, and reference ranges for example.

- **Reviews:** These articles are written in a narrative style, and aim to critically evaluate a specific topic in nutritional science.
- **Horizons in Nutritional Science:** These are shorter than Review articles and aim to critically evaluate recent novel developments that are likely to produce substantial advances in nutritional science. These articles should be thought-provoking and possibly controversial.
- **Systematic Reviews and meta-analyses:** A systematic review or meta-analysis of randomised trials and other evaluation studies must be accompanied by a completed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement checklist, a guideline to help authors report a systematic review and meta-analysis (see British Medical Journal (2009) 339, b2535). Meta-analysis of observational studies must be accompanied by a completed Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) reporting checklist, indicating the page where each item is included (see JAMA (2000) 283, 2008-2012). Manuscripts in these areas of review will not be sent for peer review unless accompanied by the relevant completed checklist.

### **Letters to the Editor**

Letters are invited that discuss, criticise or develop themes put forward in papers published in BJN. They should not, however, be used as a means of publishing new work. Acceptance will be at the discretion of the Editorial Board, and editorial changes may be required. Wherever possible, letters from responding authors will be included in the same issue as the original article.

## **DETAILED MANUSCRIPT PREPARATION INSTRUCTIONS**

### **Language**

Papers submitted for publication must be written in English and should be as concise as possible. We recommend that authors for whom English is not their first language have their manuscript checked by someone whose first language is English before submission, to ensure that submissions are judged at peer review exclusively on academic merit. Please see the Author Language Services section below for more information.

Spelling should generally be that of the Concise Oxford Dictionary (1995), 9th ed. Oxford: Clarendon Press. Authors are advised to consult a current issue in order to make themselves familiar with BJN as to typographical and other conventions, layout of tables etc. Sufficient information should be given to permit repetition of the published work by any competent reader of BJN.

Published examples of BJN article types can be found below:

- Research Article
- Review Article
- Horizons Article
- Letter to the Editor

### **Authorship**

The Journal conforms to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) definition of authorship, as described by P.C. Calder (*Br J Nutr* (2009) 101, 775). Authorship credit should be based on:

- Substantial contributions to conception and design, data acquisition, analysis and/or interpretation;
- Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and
- Final approval of the version to be published.

The contribution of individuals who were involved in the study but do not meet these criteria should be described in the Acknowledgments section.

### **Ethical standards**

The required standards for reporting studies involving humans and experimental animals are detailed in an Editorial by G.C. Burdge (*Br J Nutr* (2014) 112).

*Experiments involving human subjects*

The notice of contributors is drawn to the guidelines in the World Medical Association (2000) Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, with notes of clarification of 2002 and 2004 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), the Guidelines on the Practice of Ethics Committees Involved in Medical Research Involving Human Subjects (3rd ed., 1996; London: The Royal College of Physicians) and the Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children, revised in 2000 by the Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee (*Arch Dis Child* (2000) 82, 177–182). Articles reporting randomised trials must conform to the standards set by the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) consortium. A completed CONSORT Checklist (Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) consortium) must accompany manuscripts reporting randomised controlled trials. Submissions that do not include this information will not be considered for review until a completed CONSORT Checklist has been submitted and approved.

**Required disclosures:** A paper describing any experimental work on human subjects must include the following statement in the Experimental Methods section: "This study was conducted according to the guidelines laid down in the Declaration of Helsinki and all procedures involving human subjects/patients were approved by the [insert name of the ethics committee; a specific ethics number MUST be inserted]. Written [or Verbal] informed consent was obtained from all subjects/patients. [Where verbal consent was obtained this must be followed by a statement such as: Verbal consent was witnessed and formally recorded]." For clinical trials, the trial registry name, registration identification number, and the URL for the registry should be included.

**PLEASE NOTE:** As a condition for publication, all randomised controlled trials that involve human subjects submitted to BJA for review must be registered in a public trials registry. A clinical trial is defined by the ICMJE (in accordance with the definition of the World Health Organisation) as any research project that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes. Registration information must be provided at the time of submission, including the trial registry name, registration identification number, and the URL for the registry.

### *Experiments involving the use of other vertebrate animals*

Papers that report studies involving vertebrate animals must conform to the 'ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research' detailed in Kilkeny et al. (J Pharmacol Pharmacother (2010) 1, 94-99) and summarised at [www.nc3rs.org.uk](http://www.nc3rs.org.uk). Authors MUST ensure that their manuscript conforms to the checklist that is available from the nc3Rs website (the completed check list should be uploaded as a separate document during submission of the manuscript). The attention of authors is drawn particularly to the ARRIVE guidelines point 3b ('Explain how and why the animal species and model being used can address the scientific objectives and, where appropriate, the study's relevance to human biology', point 9c ('Welfare-related assessments and interventions that were carried out prior to, during, or after the experiment') and point 17a ('Give details of all important adverse events in each experimental group'). The Editors will not accept papers reporting work carried out involving procedures that cause or are considered likely to cause distress or suffering which would confound the outcomes of the experiments, or experiments that have not been reviewed and approved by an animal experimentation ethics committee or regulatory organisation.

**Required disclosures:** Where a paper reports studies involving vertebrate animals, authors must state in the Experimental Methods section the institutional and national guidelines for the care and use of animals that were followed and that all experimental procedures involving animals were approved by the [insert name of the ethics committee or other approving body; wherever possible authors should also insert a specific ethics/approval number].

### **Manuscript Format**

The requirements of BJN are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals produced by the ICMJE.

Typescripts should be prepared with 1.5 line spacing and wide margins (2 cm), the preferred font being Times New Roman size 12. At the ends of lines, words should not be hyphenated unless hyphens are to be printed. Line numbering and page numbering are required.

Manuscripts should be organised as follows:

### **Cover letter**

Papers should be accompanied by a cover letter including a brief summary of the work and a short explanation of the novelty of the study and

how it advances nutritional science. The text for the cover letter should be entered in the appropriate box as part of the online submission process.

### **Title Page**

The title page should include:

The title of the article;

Authors' names;

Name and address of department(s) and institution(s) to which the work should be attributed for each author;

Name, mailing address, email address, telephone and fax numbers of the author responsible for correspondence about the manuscript;

A shortened version of the title, not exceeding 45 characters (including letters and spaces) in length;

At least four keywords or phrases (each containing up to three words).

Authors' names should be given without titles or degrees and one forename may be given in full. Identify each author's institution by a superscript number (e.g. A.B. Smith<sup>1</sup>) and list the institutions underneath and after the final author.

### **Abstract**

Each paper must open with an unstructured abstract of not more than 250 words. The abstract should be a single paragraph of continuous text without subheadings outlining the aims of the work, the experimental approach taken, the principal results (including effect size and the results of statistical analysis) and the conclusions and their relevance to nutritional science.

### **Introduction**

It is not necessary to introduce a paper with a full account of the relevant literature, but the introduction should indicate briefly the nature of the question asked and the reasons for asking it. It should be no longer than two manuscript pages.

### **Experimental methods**

The methods section must include a subsection that describes the methods used for statistical analysis (see the section on statistical analysis in the Appendix) and the sample size must be justified by the results of appropriate calculations and related to the study outcomes.

**Justification of sample size:** All manuscripts that report primary research must contain a statistical justification of sample size that is stated explicitly in the Statistics sub-section of the Methods. Manuscripts that do not contain this information will be returned to the authors for correction before peer review. The amended versions will be treated as new submissions. The information required must include, but not be restricted to, the following:-

- Hypothesised effect size with appropriate justification.
- A statement regarding statistical power (typically 80%) and the two-sided significance level (typically 0.05).
- An explanation of how the statistical power was calculated.
- If sample size is determined by the feasibility of recruitment minimally detectable effect sizes should be provided instead of power analysis.

The only exceptions are:

- Meta-analyses.
- Exploratory or secondary analysis of observational studies based on large sample sizes
- For studies involving humans subjects or experimental animals, the Methods section must include a subsection that reports the appropriate ethical approvals for the study (see Ethical Standards above).

All analytical procedures must be accompanied by a statement of within and between assay precision.

*Diets:* The nutrient composition of diets used in studies published in BJN must be described in detail, preferably in a table(s). Experimentally relevant differences in composition between diets are essential. For instance, studies of fat nutrition should always include fatty acid compositions of all diets.

*PCR analysis:* Where experiments involve measurement of mRNA including microarray analysis, for analysis of individual genes, mRNA should be measured by quantitative RTPCR. A statement about the quality and integrity of the RNA must be provided together with the results of eletrophoretic analysis of the purity of the PCR products. Unless published elsewhere, full details of



the oligonucleotide primers and of the PCR protocol must be stated either in the text or in Supplementary Material. The stability of reference genes used for normalisation of PCR data must be reported for the experimental conditions described. Where possible, analysis of mRNA levels should be accompanied by assessment of either protein levels or activities.

*Microarray analysis:* Studies involving microarray analysis of mRNA must conform to the "Minimum Information about a Microarray Experiment" (MIAME) guidelines including deposition of the raw data in an appropriate repository (the Access Code must be stated in the Methods). All microarray experiments must be accompanied by appropriate validation by quantitative RTPCR.

## **Results**

These should be given as concisely as possible, using figures or tables as appropriate. Data must not be duplicated in tables and figures.

## **Discussion**

While it is generally desirable that the presentation of the results and the discussion of their significance should be presented separately, there may be occasions when combining these sections may be beneficial. Authors may also find that additional or alternative sections such as 'conclusions' may be useful. The discussion should be no longer than five manuscript pages.

## **Acknowledgments**

Here you may acknowledge individuals or organizations that provided advice and/or support (non-financial). Formal financial support and funding should be listed in the following section.

## **Financial Support**

Please provide details of the sources of financial support for all authors, including grant numbers. For example, "This work was supported by the Medical research Council (grant number XXXXXXXX)". Multiple grant numbers should be separated by a comma and space, and where research was funded by more than one agency the different agencies should be separated by a semi-colon, with "and" before the final funder. Grants held by different authors should be identified as

belonging to individual authors by the authors' initials. For example, "This work was supported by the Wellcome Trust (A.B., grant numbers XXXX, YYYY), (C.D., grant number ZZZZ); the Natural Environment Research Council (E.F., grant number FFFF); and the National Institutes of Health (A.B., grant number GGGG), (E.F., grant number HHHH)".

This disclosure is particularly important in the case of research that is supported by industry. Support from industry not only includes direct financial support for the study but also support in kind such as provision of medications, equipment, kits or reagents without charge or at reduced cost and provision of services such as statistical analysis; all such support must be disclosed here and if no such support was received this must be stated. Where no specific funding has been provided for research, please provide the following statement: "This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors."

In addition to the source of financial support, please state whether the funder contributed to the study design, conduct of the study, analysis of samples or data, interpretation of findings or the preparation of the manuscript. If the funder made no such contribution, please provide the following statement: "[Funder's name] had no role in the design, analysis or writing of this article."

### **Conflict of Interest**

Please provide details of all known financial, professional and personal relationships with the potential to bias the work. Where no known conflicts of interest exist, please include the following statement: "None."

For more information on what constitutes a conflict of interest, please see the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines.

### **Authorship**

Please provide a very brief description of the contribution of each author to the research. Their roles in formulating the research question(s), designing the study, carrying it out, analysing the data and writing the article should be made plain.

### **References**

References should be numbered consecutively in the order in which they first appear in the text using superscript Arabic numerals in parentheses, e.g. "The conceptual difficulty of this

approach has recently been highlighted(1,2)'. If a reference is cited more than once, the same number should be used each time. References cited only in tables and figure legends should be numbered in sequence from the last number used in the text and in the order of mention of the individual tables and figures in the text.

Names and initials of authors of unpublished work should be given in the text as 'unpublished results' and not included in the References. References that have been published online only but not yet in an issue should include the online publication date and the Digital Object Identifier (doi) reference, as per the example below.

At the end of the paper, on a page(s) separate from the text, references should be listed in numerical order using the Vancouver system. When an article has more than three authors only the names of the first three authors should be given followed by 'et al.' The issue number should be omitted if there is continuous pagination throughout a volume. Titles of journals should appear in their abbreviated form using the NCBI LinkOut page. References to books and monographs should include the town of publication and the number of the edition to which reference is made. References to material available on websites should follow a similar style, with the full URL included at the end of the reference, as well as the date of the version cited and the date of access.

Examples of correct forms of references are given below.

#### *Journal articles*

Rebello SA, Koh H, Chen C et al. (2014) Amount, type, and sources of carbohydrates in relation to ischemic heart disease mortality in a Chinese population: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 100, 53-64.

Villar J, Ismail LC, Victora CG et al. (2014) International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 384, 857-868.

Alonso VR & Guarner F (2013) Linking the gut microbiota to human health. *Br J Nutr* 109, Suppl. 2, S21–S26.

Bauserman M, Lokangaka A, Gado J et al. A cluster-randomized trial determining the efficacy of caterpillar cereal as a locally available and sustainable complementary food to prevent stunting and anaemia. *Public Health Nutr*. Published online: 29 January 2015. doi: 10.1017/S1368980014003334.

*Books and monographs*

Bradbury J (2002) Dietary intervention in edentulous patients. PhD Thesis, University of Newcastle.

Ailhaud G & Hauner H (2004) Development of white adipose tissue. In Handbook of Obesity. Etiology and Pathophysiology, 2nd ed., pp. 481–514 [GA Bray and C Bouchard, editors]. New York: Marcel Dekker.

Bruinsma J (editor) (2003) World Agriculture towards 2015/2030: An FAO Perspective. London: Earthscan Publications.

World Health Organization (2003) Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series no. 916. Geneva: WHO.

Keiding L (1997) Astma, Allergi og Anden Overfølsomhed i Danmark – Og Udviklingen 1987–1991 (Asthma, Allergy and Other Hypersensitivities in Denmark, 1987–1991). Copenhagen, Denmark: Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi.

*Sources from the internet*

Nationmaster (2005) HIV AIDS – Adult prevalence rate. [http://www.nationmaster.com/graph-T/hea\\_hiv\\_aid\\_ad...](http://www.nationmaster.com/graph-T/hea_hiv_aid_ad...) (accessed June 2013).

**Figures**

Figures should be supplied as separate electronic files. Figure legends should be grouped in a section at the end of the manuscript text. Each figure should be clearly marked with its number and separate panels within figures should be clearly marked (a), (b), (c) etc. so that they are easily identifiable when the article and figure files are merged for review. Each figure, with its legend, should be comprehensible without reference to the text and should include definitions of abbreviations. The nature of the information displayed in the figures (e.g. mean (SEM)) and the statistical test used must be stated.

We recommend that only TIFF, EPS or PDF formats are used for electronic artwork. Other non-preferred but usable formats are JPG, PPT and GIF files and images created in Microsoft Word. Note that these non-preferred formats are generally NOT suitable for conversion to print reproduction. For further information about how to prepare your figures, including sizing and resolution requirements, please see our artwork guide.

In curves presenting experimental results the determined points should be clearly shown, the symbols used being, in order of preference, ○, ●, Δ, ▲, □, ■, ×, +. Curves and symbols should not extend beyond the experimental points. Scale-marks on the axes should be on the inner side of each axis and should extend beyond the last experimental point. Ensure that lines and symbols used in graphs and shading used in histograms are large enough to be easily identified when the figure size is reduced to fit the printed page. Statistically significant effects should be indicated with symbols or letters.

Colour figures will be published online free of charge, and there is a fee of £350 per figure for colour figures in the printed version. If you request colour figures in the printed version, you will be contacted by CCC-Rightslink who are acting on our behalf to collect colour charges. Please follow their instructions in order to avoid any delay in the publication of your article.

Images submitted with a manuscript should be minimally processed; some image processing is acceptable (and may be unavoidable), but the final image must accurately represent the original data. Grouping or cropping of images must be identified in the legend and indicated by clear demarcation. Please refer to the Office of Research Integrity guidelines on image processing in scientific publication. Authors should provide sufficient detail of image-gathering procedures and process manipulation in the Methods sections to enable the accuracy of image presentation to be assessed. Authors should retain their original data, as Editors may request them for comparison during manuscript review.

## Tables

Tables should be placed in the main manuscript file at the end of the document, not within the main text. Please do not supply tables as images (e.g. in TIFF or JPG format). Be sure that each table is cited in the text. Tables should carry headings describing their content and should be comprehensible without reference to the text. Tables should not be subdivided by ruled lines.

The dimensions of the values, e.g. mg/kg, should be given at the top of each column. Separate columns should be used for measures of variance (SD, SE etc.), the ± sign should not be used. The number of decimal places used should be standardized; for whole numbers 1.0, 2.0 etc. should be used. Shortened forms of the words weight (wt) height (ht) and experiment (Expt) may be used to save space in tables, but only Expt (when referring to a specified experiment, e.g. Expt 1) is acceptable in the heading.

Footnotes are given in the following order: (1) abbreviations, (2) superscript letters, (3) symbols. Abbreviations are given in the format: RS, resistant starch. Abbreviations in tables must

be defined in footnotes in the order that they appear in the table (reading from left to right across the table, then down each column). Symbols for footnotes should be used in the sequence: \*†‡§||¶, then \*\* etc. (omit \* or †, or both, from the sequence if they are used to indicate levels of significance).

For indicating statistical significance, superscript letters or symbols may be used. Superscript letters are useful where comparisons are within a row or column and the level of significance is uniform, e.g. 'a,b,cMean values within a column with unlike superscript letters were significantly different ( $P < 0.05$ )'. Symbols are useful for indicating significant differences between rows or columns, especially where different levels of significance are found, e.g. 'Mean values were significantly different from those of the control group: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ '. The symbols used for P values in the tables must be consistent.

### **Supplementary material**

Additional data (e.g. data sets, large tables) relevant to the paper can be submitted for publication online only, where they are made available via a link from the paper. The paper should stand alone without these data. Supplementary Material must be cited in a relevant place in the text of the paper.

Although Supplementary Material is peer reviewed, it is not checked, copyedited or typeset after acceptance and it is loaded onto the journal's website exactly as supplied. You should check your Supplementary Material carefully to ensure that it adheres to journal styles. Corrections cannot be made to the Supplementary Material after acceptance of the manuscript. Please bear this in mind when deciding what content to include as Supplementary Material.

### **COPYRIGHT**

Authors or their institutions retain copyright of papers published in BJN. The corresponding author should complete a License to Publish form on behalf of all authors, and upload this with the manuscript files at the time of submission. If the manuscript is not accepted, the form will be destroyed.

### **OPEN ACCESS**

Authors in BJN have the option to publish their paper under a fully Open Access agreement, upon payment of a one-off Article Processing Charge. In this case, the final published Version of Record will be made freely available to all in perpetuity under a creative commons license, enabling its re-use and re-distribution. This Open Access option is only offered to authors upon acceptance of an article for publication.

Authors choosing the Open Access option are required to complete the Open Access License to Publish form. More information about Open Access in BJN, including the current Article Processing Charge, can be found on our website.

### **AuthorAID**

AuthorAID is a global network that provides free support, mentoring, resources and training to help researchers in low- and middle-income countries to write, publish and otherwise communicate their work.

Key features of AuthorAID are:

- a community space for discussion and questions where researchers can benefit from advice and insights from members across the globe
- access to a range of documents and presentations on best practice in writing and publication
- world-wide training workshops and MOOCs on scientific writing
- a chance to network with other researchers
- personal mentoring by highly published researchers and professional editors

For any authors new to publishing research articles, we encourage you to make use of the AuthorAID resources before submitting your paper to BJN. Through the AuthorAID network, guidance can be found to help researchers through the process of writing and submitting scientific papers, advice about responding to reviewer comments, as well as research design and grant applications.

Please note that seeking support through AuthorAID will not guarantee acceptance for publication in BJN, or affect the editorial process in any way.

### **AUTHOR LANGUAGE SERVICES**

BJN recommends that authors have their manuscripts checked by an English language native speaker before submission; this will ensure that submissions are judged at peer review exclusively on academic merit. We list a number of third-party services specialising in language editing and/or translation, and suggest that authors contact as appropriate. Use of any of these services is voluntary, and at the author's own expense.

**PROOFS**

PDF proofs are sent to authors in order that they make sure that the paper has been correctly set up in type. Only changes to errors induced by typesetting/copy-editing or typographical errors will be accepted.

Corrected proofs should be returned within 2 days by email. Please refer to your proofing instructions within the PDF proof to check where your proof corrections must be returned.

If corrected proofs are not received from authors within 7 days the paper may be published as it stands.

**OFFPRINTS**

A PDF file of the paper will be supplied free of charge to the corresponding author of each paper, and offprints may be ordered on the order form sent with the proofs.



## **ANEXO C - NORMAS DE PUBLICAÇÃO DO PERIÓDICO “INTERNATIONAL JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY”**

### **CONDITIONS**

All submissions must be in the English language. Articles are accepted for publication on condition that they are contributed solely to the International Journal of Epidemiology . The editors cannot enter into correspondence about papers considered unsuitable for publication and their decision is final. Neither the editors nor the publishers accept responsibility for the views and statements of authors expressed in their contributions.

Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the corresponding/submitting author and that Oxford University Press ("OUP") may retain your email address for the purpose of communicating with you about the article. You agree to notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for publication OUP will contact you using the email address you have used in the registration process.

It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive licence to the International Epidemiological Association . This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. As part of the licence agreement, authors may use their own material in other publications provided that the Journal is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press as the Publisher.

Unfortunately the journal is not staffed to provide a pre-submission service.

### **FORMS**

**Authorship Form:** A scanned copy of the Authorship Form signed by the corresponding author must be submitted via the online manuscript submission system. Failure to submit the form will lead to delays in the processing of the manuscript.

**Conflict of Interest Form:** Conflict of Interest Forms must be submitted with the first revision of a paper. They must be signed by each of the authors, and the corresponding author must upload them via the manuscript submission system when submitting the first revision of a paper. Failure to do so will lead to delays in the processing of the manuscript. Conflict of Interest forms are not required when submitting a new manuscript for the first time.

License to Publish Form: The License to Publish Form is only required when a paper is accepted for publication. It can be filled in online, and a link to the form will be sent to authors at the relevant time.

## **MANUSCRIPT PREPARATION**

### **TITLES**

Titles should be short and specific. Subtitles may be used to amplify the main title.

### **AUTHOR LIST**

The affiliations of each author must be given. If an author's present affiliation is different from that under which the work was done, both should be given. The name of the corresponding author should be marked with an asterisk (\*). The editorial office retains the right to limit the number of authors appearing on the title page.

Writing groups may wish to list the group name instead of an author list. If individual members of such a group wish to be credited with authorship on PubMed, a full list of the authors (clearly identifying the PIs and corresponding author) must be uploaded as a 'support document (not for publication)' during the online submission process.

### **SUMMARY/ABSTRACT**

The summary should be no more than 250 words and consist of four sections labelled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe the problem addressed, how the study was performed, the salient results and what conclusions can be made from the results. Three to ten keywords should be added to the end of the Summary.

### **KEY MESSAGES**

Please include a key messages box with the key messages of the paper in 3-5 succinct bullet points.

### **MAIN DOCUMENT**

- The main document should be submitted as an editable word document (not as a pdf).
- Papers should not normally exceed 3000 words but review articles may be twice this length.

- Manuscripts should be double spaced with margins of 2.5cm.
- All pages should be numbered.
- Numbers followed by a unit should be written as figures, as should all numbers above nine. Figures should not be used to start a sentence and those between 999 and 9999 should not be separated by spaces or commas while those over 10 000 should have a space after the thousand.
- Per cent should be written as % throughout.
- Full points should not be used after initials or contractions: J Jones, FRCS, 17 g, dl, Dr, etc.
- All measures should be reported in SI units followed, in the text, by traditional units in parentheses. For general guidance on the International System of Units and useful conversion factors, see Conventional Units - International Units. There are two exceptions: blood pressure should be expressed in mm Hg and haemoglobin as g/dl.
- If the data are appropriate, age grouping should be mid-decade to mid-decade or in five-year age groups (e.g. 35-44 or 35-39, 40-44, etc, but not 20-29, 30-39 or other groupings).
- In the IJE we actively discourage the use of the term "statistically significant" or just "significant" and such statements in method sections as "findings at  $p < 0.05$  were considered significant". Where used, we ask authors to provide effect estimates with confidence intervals and exact P values, and to refrain from the use of the term "significant" in either the results or discussion section of their papers. Our justification of this position is given in the Sterne J, Davey-Smith G. "Sifting the evidence - What's wrong with significance tests?" *BMJ* 2001; 322:226-231. See also Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA's statement on p-values: context, process, and purpose. *The American Statistician* 2016; DOI:10.1080/00031305.2016.1154108

## FUNDING

The following rules should be followed:

- The sentence should begin: 'This work was supported by ...'
- The full official funding agency name should be given, i.e. 'the National Cancer Institute at the National Institutes of Health' or simply 'National Institutes of Health' not 'NCI' (one of the 27 subinstitutions) or 'NCI at NIH' - see the full RIN-approved list of UK funding agencies for details

- Grant numbers should be complete and accurate and provided in brackets as follows: '[grant number ABX CDXXXXXX]'
- Multiple grant numbers should be separated by a comma as follows: '[grant numbers ABX CDXXXXXX, EFX GHXXXXXX]'
- Agencies should be separated by a semi-colon (plus 'and' before the last funding agency)
- Where individuals need to be specified for certain sources of funding the following text should be added after the relevant agency or grant number 'to [author initials]'.

An example is given here: 'This work was supported by the National Institutes of Health [P50 CA098252 and CA118790 to R.B.S.R.] and the Alcohol & Education Research Council [HFY GR667789].

Crossref Funding Data Registry:

In order to meet your funding requirements authors are required to name their funding sources, or state if there are none, during the submission process. For further information on this process or to find out more about the CHORUS initiative please click [here](#).

## REFERENCES

- Footnotes are not permitted in the main body of papers (they may only be used in tables and figures). Instead, authors should provide a list of references.
- References in Vancouver Style should be listed in the order they appear in the text and numbered accordingly. These numbers should be inserted in the text in brackets whenever a reference is cited.
- The numbered list of references should appear at the end of the article and should consist of the surnames and initials of all authors when six or less (when seven or more list just three and add et al.), title of article, name of journal abbreviated according to Index Medicus style, year, volume, first and last page numbers.

Example: Steck N, Junker C, Maessen M, Reisch T, Zwahlen M, Egger M. Suicide assisted by right-to-die associations: a population based cohort study. *Int J Epidemiol* 2014; 431:614-622.

- Titles of books should be followed by the place of publication, the publisher, and the year.

Example: McMichael AJ. Planetary Overload: Global Environmental Change and the Health of the Human Species. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.

- 'Unpublished Observations', 'Personal Communications' and submitted manuscripts may be cited and should appear appropriately marked in the text, but not in the reference list. Manuscripts in press may be cited in the references and details added on proof if possible.

## **TABLES**

- Tables should be submitted in editable Word or Excel format (not pdf).
- Tables should be numbered consecutively in arabic numerals and should be kept separate from the text.
- Particular care should be taken to make tables self-explanatory with adequate headings and footnotes.
- The position of each table in the text should be indicated (Table 1 here)

## **FIGURES**

- Figures should be submitted in editable image formats (such as jpg or tiff, not pdf).
- Illustrations should be numbered and given suitable legends.
- They should be kept separate from the text.
- As standard figures appear in black and white in print, and in colour online. There is no charge for this.
- Authors will be expected to pay if they want their figures reproduced in colour in the print version of the Journal (£350/figure).
- Please state your preferred option (i.e. agreement to pay £350/figure for print and online colour or preference for online-only colour with no charge) upon submission via the online submission system.
- Please ensure that the prepared electronic image files print at a legible size and are of a high quality for publication (600dpi for line drawings; 300dpi for colour and half-tone artwork).
- For useful information on preparing your figures for publication, please see <http://cpc.cadmus.com/da>.

## **ABBREVIATIONS/ACRONYMS**

The use of acronyms should be kept to a minimum. Words to be abbreviated (acronyms) should be spelled out in full the first time they appear in the text with the abbreviations in brackets. Thereafter the abbreviation should be used.

## **APPENDICES**

As a general rule, material of this nature should be incorporated in the text but separate sections can be published after the main text.

## **SUPPLEMENTARY MATERIAL**

- Supplementary material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript.
- The material should not be essential to understanding the conclusions of the paper.
- Such information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including colour).
- All text and figures must be provided in suitable electronic formats. Permitted formats: PDF (.pdf), MS Word (.doc), HTML (.html), RTF (.rtf), MS Excel (.xls), CSV, mp3, mpeg.
- Please provide short (2-4 word) titles for each individual file - these will be used to create links to the files from the index page.
- All material to be considered as Supplementary Data must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication.
- Please ensure that the Supplementary Material is referred to in the main manuscript where necessary.

## **SPECIAL NOTES FOR STATISTICAL PAPERS**

The correct preparation of statistical manuscripts is particularly important and the precise nature and position of each symbol must be clear. In general, distinction should be made between: • capitals and small letters; • ordinary and bold-faced letters; • certain greek letters and similar roman letters; • subscripts, superscripts and 'ordinary' symbols. Statistical symbols are automatically set in

italics and need not be underlined except to prevent ambiguity, e.g. when an isolated letter, such as a, occurs in the text. Symbols should not be used to start a sentence.

## **REPORTING GUIDELINES**

### **Systematic Reviews and Meta-analyses**

The IJE encourages authors of systematic reviews or meta-analyses of randomised trials and other evaluation studies to follow the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses ( PRISMA ) statement. For meta-analyses of observational studies we encourage authors to follow the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology ( MOOSE ) guidelines. The study protocol, if there is one, should be submitted as a supporting document, clearly labelled 'for reviewing purposes only'.

### **Observational Studies**

For observational studies, including case control, cohort, and cross-sectional studies, the IJE encourages authors to follow the STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology ( STROBE ) statement. Where such studies include routinely collected health data the IJE encourages authors to follow the REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data ( RECORD ) statement. Full details of all reporting guidelines are available via the EQUATOR web site (<http://equator-network.org>).

### **COPY EDITING**

All accepted manuscripts are subject to copy editing.

### **PROOFS**

The corresponding author will receive a pdf proof of the article. Proof correction must not be used as an opportunity to revise the paper. Any essential changes should take up the same amount of space if possible. Alterations, other than corrections of printer's errors, are expensive and may be charged to authors. Corrections should be returned within in 3 days to guarantee inclusion.

It is particularly important to check reference and author lists at the proof stage, as this is the final opportunity to catch errors prior to publication. Any errors that are not identified at the proof stage are very difficult to correct subsequently, particularly in third-party databases, such as PubMed.

The Editors reserve the right to make minor grammatical and other changes at any stage before publication. These are sometimes necessary to make the paper conform to the general style of the Journal.

## **SPECIAL SERIES**

### **Cohort Profiles**

The Journals Cohort Profile series is open to all cohort studies which have completed baseline data collection so that some results in addition to baseline descriptive statistics can be presented in the profile. It includes open and closed cohort and cohort consortia. Full instructions to authors can be found [here](#)

### **Cohort Profile Updates**

Authors wishing to update Cohort Profiles already published in the IJE should click [here](#)

### **Data Resource Profiles**

This series covers any dataset of use to epidemiologists that falls outside the rubric of a cohort study. Typical examples include the Human Mortality Database and the Indian National Family Health Survey Study. Large randomised controlled trials and clinical case series with long-term follow-up will also generally be considered data resources rather than cohorts. Full instructions to authors can be found [here](#)

### **IJE Software Application Profile (SAP)**

The purpose of IJE's Software Application Profile (SAP) Series is to present practical and current software applications for use by the epidemiological research community. Each profile should adequately describe the motivation and use of the software application, thus enabling the reader to ascertain whether the application is suitable for their research goals.

IJE will consider the following software applications: desktop applications, web browser-based applications or services, server or command line applications, and plugins.

The software must be non-trivial and require limited effort to install. Software must be freely available to non-commercial users, and must be made available for a full 3 years following publication. Web browser-based applications or services must not require user registration. Software should run under a variety of conditions and, if applicable, must be compatible with multiple operating systems or hardware architectures.



### *General Requirements*

Word count of 1500 – 2000 words. Maximum of 2 display items (figures or tables).

Please avoid overly technical jargon within the abstract, introduction, example usage case, and discussion or conclusion.

### *Software Application Profile Format*

Each profile is required to follow a similar format, using the following subheadings:

**Title:** Should include the name of the software application, and concisely describe its use.

**Abstract:** Maximum of 150 words. Concisely describe the motivation, implementation, and general features of the software application.

**Availability:** Briefly state availability of the software application, such as website URL, as well as software license.

**Introduction:** In addition to a concise introduction, please provide motivation for development of the software, as well as its context relative to previously existing software of similar use.

**Implementation:** Concisely describe how the software is designed and implemented, such as its main modules and how they interact as well as programming languages, application program interfaces, or software libraries, used.

**Usage:** An example usage case, showcasing a real-world scenario and substantial functionality should also be provided. If needed a display items can be used to accompany the example usage case.

**Conclusion or Discussion:** In addition to a general discussion or conclusions, discuss limitations or future development of the software application.

### **Health and Demographic Surveillance System Profiles**

The Journal's Health and Demographic Surveillance System (HDSS) Profile series aims to provide up-to-date details of HDSS sites across the world. It is open to all HDSS sites which have

completed baseline data collection so that some results in addition to baseline descriptive statistics can be presented in the profile. The profile must describe an HDSS for which access is available to some data. Advice to authors of papers for the HDSS Profiles can be found [here](#)

### **The Education Corner**

The purpose of this series is to provide easily accessible concise updates and reviews of epidemiologic concepts and methods suitable for educational use. Advice to authors of papers for the Education Corner can be found [here](#)

### **Photo Essays**

Photo essays usually include 10-15 photographs with 200-500 words of text on a topic that relates to health and well-being. The definition can be broad and essays that examine the wider political, social, and environmental determinants of health are welcome.

- Photos should be high resolution.
- Photos will be reproduced free of charge in colour in the online version, and in black & white in the print version of the Journal.
- Authors/photographers must be able to provide Oxford University Press with permission to reproduce all the images they use.
- Authors/photographers retain the right to reproduce the photographs included in their photo essays.
- Photo essays must be submitted via ScholarOne, the Journal's online submission system as above.
- Please indicate in the cover letter if your submission is intended for a special series or competition.

### **LETTERS AND RESPONSES**

Letters and responses to commentaries and other material in the Journal are encouraged. The lead authors of responses are responsible for contacting all authors of the original paper to ascertain whether they wish to be included in the reply. Letters and responses can be submitted via ScholarOne, the Journal's online manuscript submission system.

### **OPEN ACCESS**

IJE authors have the option to publish their paper under the Oxford Open initiative; whereby, for a charge, their paper will be made freely available online immediately upon publication. After your manuscript is accepted the corresponding author will be required to accept a mandatory licence to publish agreement. As part of the licensing process you will be asked to indicate whether or not you wish to pay for open access. If you do not select the open access option, your paper will be published with standard subscription-based access and you will not be charged.

Oxford Open articles are published under Creative Commons licences. RCUK/Wellcome Trust funded authors publishing in IJE can use the Creative Commons Attribution licence (CC-BY) for their articles.

All other authors may use the following Creative Commons licences:

- Creative Commons Attribution Non-Commercial licence (CC-BY-NC)
- Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives licence (CC-BY-NC-ND)

Please click [here](#) for more information about the Creative Commons licences.

You can pay Open Access charges using our Author Services site. This will enable you to pay online with a credit/debit card, or request an invoice by email or post. The applicable open access charges vary according to which Creative Commons licence you select. The open access charges are as follows.

Charges for CC-BY

- Regular charge: £2150/ \$3400 / €2800
- List B Reduced rate access country charge\*: £1075/ \$1700 / €1400
- List A Free access country charge\*: £0 /\$0 / €0

Charges for CC-BY-NC/CC-BY-NC-ND:

- Regular charge: £1850/ \$3000 / €2450
- List B Reduced rate access country charge\*: £925/ \$1500 / €1225
- List A Free access country charge\*: £0 /\$0 / €0

\*Visit our [developing countries](#) page for details of List A countries (authors entitled to free open access fees) and List B countries (authors entitled to reduced open access fees) Click [here](#) for a list of qualifying countries.

Open access charges are in addition to colour charges that may apply.

Orders from the UK will be subject to the current UK VAT charge. For orders from the rest of the European Union, OUP will assume that the service is provided for business purposes. Please provide a VAT number for yourself or your institution, and ensure you account for your own local VAT correctly.

## **OFFPRINTS**

Offprints may be purchased using the Oxford Journals Author Services site. Orders from the UK will be subject to a 20% VAT charge. For orders from elsewhere in the EU you or your institution should account for VAT by way of a reverse charge. Please provide us with your or your institution's VAT number.

## REFERÊNCIAS

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, Oct 20 2009. ISSN 1524-4539 (Electronic)  
0009-7322 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805654>  
<http://circ.ahajournals.org/content/120/16/1640.full.pdf> >.

ALBERTI, K. G. et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-62, Sep 24-30 2005. ISSN 1474-547X (Electronic)  
0140-6736 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16182882> >.

ALKERWI, A. et al. No significant independent relationships with cardiometabolic biomarkers were detected in the Observation of Cardiovascular Risk Factors in Luxembourg study population. **Nutr Res**, v. 34, n. 12, p. 1058-65, Dec 2014. ISSN 1879-0739 (Electronic)  
0271-5317 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190219> >.

AZADBAKHT, L.; ESMAILLZADEH, A. Red meat intake is associated with metabolic syndrome and the plasma C-reactive protein concentration in women. **J Nutr**, v. 139, n. 2, p. 335-9, Feb 2009. ISSN 1541-6100 (Electronic)  
0022-3166 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074209>  
<http://jn.nutrition.org/content/139/2/335.full.pdf> >.

BABIO, N. et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 19, n. 8, p. 563-70, Oct 2009. ISSN 1590-3729 (Electronic)  
0939-4753 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19176282>  
[http://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(08\)00222-6/abstract](http://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(08)00222-6/abstract) >.

BARBIERI, M. A. et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 8, p. 1041-55, Aug 2006. ISSN 0100-879X (Print)  
0100-879X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16906279>  
<http://www.scielo.br/pdf/bjmr/v39n8/6299.pdf> >.

BASTARD, J. P. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **Eur Cytokine Netw**, v. 17, n. 1, p. 4-12, Mar 2006. ISSN 1148-5493 (Print)  
1148-5493 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16613757> >.

<http://www.jle.com/download/--ecn-268297-recent-advances-in-the-relationship-between-obesity-inflammation-and-insulin-resistance-VVdkqn8AAQEAADPoTXEAAAF.pdf> >.

BRESSAN, J. et al. [Hormonal and inflammatory impact of different dietetic composition: emphasis on dietary patterns and specific dietary factors]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 53, n. 5, p. 572-81, Jul 2009. ISSN 1677-9487 (Electronic) 0004-2730 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768248>  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302009000500010&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500010&lng=en&nrm=iso&tlng=en) >.

CARDOSO, M. A.; STOCCO, P. R. Desenvolvimento de um questionário quantitativo de frequência alimentar em imigrantes japoneses e seus descendentes residentes em São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, p. 107-114, 2000. ISSN 0102-311X. Disponível em: <  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2000000100011&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2000000100011&nrm=iso) >.

CARVALHO, C. A. et al. [Methods of a posteriori identification of food patterns in Brazilian children: a systematic review]. **Cien Saude Colet**, v. 21, n. 1, p. 143-54, Jan 2016. ISSN 1678-4561 (Electronic) 1413-8123 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816172> >.

CASAS, R. et al. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 14, n. 4, p. 245-54, 2014a. ISSN 2212-3873 (Electronic) 1871-5303 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25244229> >.

CASAS, R. et al. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e100084, 2014b. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24925270>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055759/pdf/pone.0100084.pdf> >.

CAVICCHIA, P. P. et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. **J Nutr**, v. 139, n. 12, p. 2365-72, Dec 2009. ISSN 1541-6100 (Electronic) 0022-3166 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864399> >.

COX, S. E. et al. Vitamin A supplementation increases ratios of proinflammatory to anti-inflammatory cytokine responses in pregnancy and lactation. **Clin Exp Immunol**, v. 144, n. 3, p. 392-400, Jun 2006. ISSN 0009-9104 (Print) 0009-9104 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16734607> >.

DANDONA, P. et al. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. **Am J Cardiol**, v. 99, n. 4A, p. 15B-26B, Feb 19 2007. ISSN 0002-9149 (Print)

0002-9149 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17307055> >.

DE MUNTER, J. S. et al. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. **PLoS Med**, v. 4, n. 8, p. e261, Aug 2007. ISSN 1549-1676 (Electronic)

1549-1277 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17760498>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1952203/pdf/pmed.0040261.pdf> >.

DEVLIN, U. M. et al. The use of cluster analysis to derive dietary patterns: methodological considerations, reproducibility, validity and the effect of energy mis-reporting. **Proc Nutr Soc**, v. 71, n. 4, p. 599-609, Nov 2012. ISSN 1475-2719 (Electronic)

0029-6651 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22863306> >.

ESMAILZADEH, A. et al. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. **Am J Clin Nutr**, v. 84, n. 6, p. 1489-97, Dec 2006. ISSN 0002-9165 (Print)

0002-9165 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17158434>  
<http://ajcn.nutrition.org/content/84/6/1489.full.pdf> >.

ESSER, N. et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 105, n. 2, p. 141-50, Aug 2014. ISSN 1872-8227 (Electronic)

0168-8227 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798950>  
[http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(14\)00187-9/abstract](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(14)00187-9/abstract) >.

ESTRUCH, R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. **Proc Nutr Soc**, v. 69, n. 3, p. 333-40, Aug 2010. ISSN 1475-2719 (Electronic)

0029-6651 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20515519>  
[http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPNS%2FPNS69\\_03%2FS0029665110001539a.pdf&code=cec51f4236479fc614e1b68b258da7cd](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FPNS%2FPNS69_03%2FS0029665110001539a.pdf&code=cec51f4236479fc614e1b68b258da7cd) >.

FARGNOLI, J. L. et al. Adherence to healthy eating patterns is associated with higher circulating total and high-molecular-weight adiponectin and lower resistin concentrations in women from the Nurses' Health Study. **Am J Clin Nutr**, v. 88, n. 5, p. 1213-24, Nov 2008. ISSN 1938-3207 (Electronic)

0002-9165 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18996855>

<http://ajcn.nutrition.org/content/88/5/1213.full.pdf> >.

FAROOQ, W. et al. The metabolic syndrome and inflammation: role of insulin resistance and increased adiposity. **Oman Med J**, v. 30, n. 2, p. 100-3, Mar 2015. ISSN 1999-768X (Print)

1999-768X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25960834>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412452/pdf/OMJ-D-14-00154.pdf> >.

FEIN, P. et al. Relationship of serum magnesium to body composition and inflammation in peritoneal dialysis patients. **Adv Perit Dial**, v. 26, p. 112-5, 2010. ISSN 1197-8554 (Print)

1197-8554 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21348392> >.

FISBERG, M. et al. **Inquéritos Alimentares - Métodos e Bases Científicos** 1a. São Paulo: Manole, 2005.

FISBERG, R. M. et al. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, p. 617-624, 2009. ISSN 0004-2730. Disponível em: <

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302009000500014&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302009000500014&nrm=iso) >.

FUNG, T. T. et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. **Am J Clin Nutr**, v. 82, n. 1, p. 163-73, Jul 2005. ISSN 0002-9165 (Print)

0002-9165 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002815>  
<http://ajcn.nutrition.org/content/82/1/163.full.pdf> >.

GARELNABI, M. et al. Vitamin E differentially affects short term exercise induced changes in oxidative stress, lipids, and inflammatory markers. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 22, n. 10, p. 907-13, Oct 2012. ISSN 1590-3729 (Electronic)

0939-4753 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782401> >.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 53, n. 2, p. 281-7, Mar 2009. ISSN 1677-9487 (Electronic)

0004-2730 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19466221>  
<http://www.scielo.br/pdf/abem/v53n2/a20v53n2.pdf> >.

GERALDO, J. M.; ALFENAS, R. C. [Role of diet on chronic inflammation prevention and control - current evidences]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 52, n. 6, p. 951-67, Aug 2008. ISSN 1677-9487 (Electronic)

0004-2730 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18820806> >.



HOLANDA, L. B.; BARROS FILHO, A. D. A. Métodos aplicados em inquéritos alimentares. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 24, p. 8, 2006.

HOLT, E. M. et al. Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. **J Am Diet Assoc**, v. 109, n. 3, p. 414-21, Mar 2009. ISSN 1878-3570 (Electronic) 0002-8223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19248856> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676354/pdf/nihms-102740.pdf> >.

HU, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. **Curr Opin Lipidol**, v. 13, n. 1, p. 3-9, Feb 2002. ISSN 0957-9672 (Print) 0957-9672 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11790957> >.

IBGE. Estimativas de população - 2003. 2003. Disponível em: < [http://downloads.ibge.gov.br/downloads\\_estatisticas.htm?caminho=/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2003/](http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2003/) >.

IPAQ. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). (Updated Nov 2005). [[http://www.ipaq.ki.se/dloads/IPAQ\\_LS\\_Scoring\\_Protocols\\_Nov05.pdf](http://www.ipaq.ki.se/dloads/IPAQ_LS_Scoring_Protocols_Nov05.pdf)]. 2006.

KASSI, E. et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Med**, v. 9, p. 48, 2011. ISSN 1741-7015 (Electronic) 1741-7015 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21542944> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3115896/pdf/1741-7015-9-48.pdf> >.

KATCHER, H. I. et al. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 1, p. 79-90, Jan 2008. ISSN 0002-9165 (Print) 0002-9165 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18175740> <http://ajcn.nutrition.org/content/87/1/79.full.pdf> >.

KING, D. E. et al. Effect of a high-fiber diet vs a fiber-supplemented diet on C-reactive protein level. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 5, p. 502-6, Mar 12 2007. ISSN 0003-9926 (Print) 0003-9926 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353499> [http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/5577/oi60214\\_502\\_506.pdf](http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/5577/oi60214_502_506.pdf) >.

LARSSON, S. C.; WOLK, A. Dietary fiber intake is inversely associated with stroke incidence in healthy Swedish adults. **J Nutr**, v. 144, n. 12, p. 1952-5, Dec 2014. ISSN 1541-6100 (Electronic)

0022-3166 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25411032>  
<http://jn.nutrition.org/content/144/12/1952.long> >.

LAVIE, C. J. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. **J Am Coll Cardiol**, v. 54, n. 7, p. 585-94, Aug 11 2009. ISSN 1558-3597 (Electronic)  
 0735-1097 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660687>  
[http://ac.els-cdn.com/S0735109709017094/1-s2.0-S0735109709017094-main.pdf?\\_tid=299d3fea-fb73-11e4-8697-00000aacb361&acdnat=1431743456\\_61f52cba908eb1ce00382e1463366972](http://ac.els-cdn.com/S0735109709017094/1-s2.0-S0735109709017094-main.pdf?_tid=299d3fea-fb73-11e4-8697-00000aacb361&acdnat=1431743456_61f52cba908eb1ce00382e1463366972) >.

LOPEZ-GARCIA, E. et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. **Am J Clin Nutr**, v. 80, n. 4, p. 1029-35, Oct 2004. ISSN 0002-9165 (Print)  
 0002-9165 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15447916>  
<http://ajcn.nutrition.org/content/80/4/1029.full.pdf> >.

LORENTE-CEBRIAN, S. et al. Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases: a review of the evidence. **J Physiol Biochem**, v. 69, n. 3, p. 633-51, Sep 2013. ISSN 1877-8755 (Electronic)  
 1138-7548 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794360>  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13105-013-0265-4> >.

MA, Y. et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. **Nutrition**, v. 24, n. 10, p. 941-9, Oct 2008. ISSN 0899-9007 (Print)  
 0899-9007 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18562168>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2603616/pdf/nihms69450.pdf> >.

MAH, E. et al. Vitamin C status is related to proinflammatory responses and impaired vascular endothelial function in healthy, college-aged lean and obese men. **J Am Diet Assoc**, v. 111, n. 5, p. 737-43, May 2011. ISSN 1878-3570 (Electronic)  
 0002-8223 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21515122> >.

MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. **BMJ**, v. 336, n. 7657, p. 1348-51, Jun 14 2008. ISSN 1756-1833 (Electronic)  
 0959-535X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511765>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427084/pdf/bmj-336-7657-res-01348-el.pdf> >.

MCCULLOUGH, M. L. et al. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. **Am J Clin Nutr**, v. 76, n. 6, p. 1261-71, Dec 2002. ISSN 0002-9165 (Print)

0002-9165 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450892>  
<http://ajcn.nutrition.org/content/76/6/1261.full.pdf> >.

MELLEN, P. B. et al. Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 18, n. 4, p. 283-90, May 2008. ISSN 1590-3729 (Electronic)

0939-4753 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17449231>  
[http://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(07\)00002-6/abstract](http://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(07)00002-6/abstract) >.

MICHA, R. et al. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Circulation**, v. 121, n. 21, p. 2271-83, Jun 1 2010. ISSN 1524-4539 (Electronic)

0009-7322 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479151>  
<http://circ.ahajournals.org/content/121/21/2271.full.pdf> >.

MONTONEN, J. et al. Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. **Eur J Nutr**, v. 52, n. 1, p. 337-45, Feb 2013. ISSN 1436-6215 (Electronic)

1436-6207 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426755>  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549403/pdf/394\\_2012\\_Article\\_340.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549403/pdf/394_2012_Article_340.pdf) >.

NETTLETON, J. A.; KATZ, R. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. **J Am Diet Assoc**, v. 105, n. 3, p. 428-40, Mar 2005. ISSN 0002-8223 (Print)

0002-8223 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746832>  
[http://www.andjrnl.org/article/S0002-8223\(04\)01839-5/abstract](http://www.andjrnl.org/article/S0002-8223(04)01839-5/abstract) >.

NEUFCOURT, L. et al. Prospective association between the dietary inflammatory index and metabolic syndrome: findings from the SU.VI.MAX study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 25, n. 11, p. 988-96, Nov 2015. ISSN 1590-3729 (Electronic)

0939-4753 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482566> >.

NEUSTADT, J. Western diet and inflammation. **Integrative Medicine**, v. 5, n. 4, p. 14-18, 2006. Disponível em: <  
<http://www.modernhcp.com/INNO-PDFS/IMCJ-PDFS/3927DC0E60DE45B4A56C11852B8E7E96.ashx.pdf> >.

OSTAN, R. et al. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. **Nutrients**, v. 7, n. 4, p. 2589-2621, 2015. ISSN 2072-6643 (Electronic)

2072-6643 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859884> >.

<http://www.mdpi.com/2072-6643/7/4/2589/pdf> >.

PAN, A. et al. Red meat consumption and risk of type 2 diabetes: 3 cohorts of US adults and an updated meta-analysis. **Am J Clin Nutr**, v. 94, n. 4, p. 1088-96, Oct 2011. ISSN 1938-3207 (Electronic)

0002-9165 (Linking). Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21831992>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173026/pdf/ajcn94401088.pdf> >.

PERINI, J. Â. D. L. et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 1075-1086, 2010. ISSN 1415-5273. Disponível em: <

[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732010000600013&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732010000600013&nrm=iso) >.

PIMENTA, A. M. et al. Dietary indexes, food patterns and incidence of metabolic syndrome in a Mediterranean cohort: The SUN project. **Clin Nutr**, v. 34, n. 3, p. 508-14, Jun 2015. ISSN 1532-1983 (Electronic)

0261-5614 (Linking). Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24975512>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4870043/pdf/nihms775311.pdf> >.

RAMOS-NINO, M. E. The role of chronic inflammation in obesity-associated cancers. **ISRN Oncol**, v. 2013, p. 697521, 2013. ISSN 2090-5661 (Print)

2090-5661 (Linking). Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819063>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3683483/pdf/ISRN.ONCOLOGY2013-697521.pdf> >.

RIBEIRO, A. B.; CARDOSO, M. A. Construção de um questionário de frequência alimentar como subsídio para programas de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. **Revista de Nutrição**, v. 15, p. 239-245, 2002. ISSN 1415-5273.

Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-52732002000200012&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732002000200012&nrm=iso) >.

RODRIGUEZ-HERNANDEZ, H. et al. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. **Int J Endocrinol**, v. 2013, p. 678159, 2013. ISSN 1687-8337 (Print)

1687-8337 (Linking). Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23690772>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3652163/pdf/IJE2013-678159.pdf> >.

ROOT, M. M. et al. Combined fruit and vegetable intake is correlated with improved inflammatory and oxidant status from a cross-sectional study in a community setting. **Nutrients**, v. 4, n. 1, p. 29-41, Jan 2012. ISSN 2072-6643 (Electronic)

2072-6643 (Linking). Disponível em: <

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22347616>

<http://www.mdpi.com/2072-6643/4/1/29/pdf> >.

SANTOS, N. C. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA-USP): dados de flavonóides**. 2009. 178 (Mestrado). Universidade de São Paulo, São Paulo.

SEN, S. et al. Associations of prenatal and early life dietary inflammatory potential with childhood adiposity and cardiometabolic risk in Project Viva. **Pediatr Obes**, May 10 2017. ISSN 2047-6310 (Electronic) 2047-6302 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493362> >.

SERRA-MAJEM, L. et al. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. **Nutr Rev**, v. 64, n. 2 Pt 2, p. S27-47, Feb 2006. ISSN 0029-6643 (Print) 0029-6643 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16532897> >.

SHIVAPPA, N. et al. Association between dietary inflammatory index and prostate cancer among Italian men. **Br J Nutr**, p. 1-6, Nov 17 2014a. ISSN 1475-2662 (Electronic) 0007-1145 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400225> >.

SHIVAPPA, N. et al. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. **Br J Nutr**, v. 113, n. 4, p. 665-71, Feb 28 2015. ISSN 1475-2662 (Electronic) 0007-1145 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639781> >.

SHIVAPPA, N. et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public Health Nutr**, v. 17, n. 8, p. 1689-96, Aug 2014b. ISSN 1475-2727 (Electronic) 1368-9800 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23941862> >.

SHIVAPPA, N. et al. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). **Public Health Nutr**, v. 17, n. 8, p. 1825-33, Aug 2014c. ISSN 1475-2727 (Electronic) 1368-9800 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107546> >.

SOKOL, A. et al. Association between the dietary inflammatory index, waist-to-hip ratio and metabolic syndrome. **Nutr Res**, v. 36, n. 11, p. 1298-1303, Nov 2016. ISSN 1879-0739 (Electronic) 0271-5317 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27865615> >.

TEXTOR, J. et al. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. **Epidemiology**, v. 22, n. 5, p. 745, Sep 2011. ISSN 1531-5487 (Electronic) 1044-3983 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811114> >.

TRICHOPOULOU, A. et al. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. **Arch Intern Med**, v. 165, n. 8, p. 929-35, Apr 25 2005. ISSN 0003-9926 (Print)

0003-9926 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15851646>  
<http://archinte.jamanetwork.com/data/Journals/INTEMED/12028/loi40810.pdf> >.

TURUNEN, A. W. et al. Fish consumption, omega-3 fatty acids, and environmental contaminants in relation to low-grade inflammation and early atherosclerosis. **Environ Res**, v. 120, p. 43-54, Jan 2013. ISSN 1096-0953 (Electronic)

0013-9351 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089109>  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935112002800> >.

URPI-SARDA, M. et al. Virgin olive oil and nuts as key foods of the Mediterranean diet effects on inflammatory biomarkers related to atherosclerosis. **Pharmacol Res**, v. 65, n. 6, p. 577-83, Jun 2012. ISSN 1096-1186 (Electronic)

1043-6618 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449789>  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661812000497> >.

VAN WOUDEBERGH, G. J. et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. **Am J Clin Nutr**, v. 98, n. 6, p. 1533-42, Dec 2013. ISSN 1938-3207 (Electronic)

0002-9165 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24153342> >.

VIGGIANO, D. P. et al. [Prevalence of thyroid autoimmune disease in patients with systemic lupus erythematosus]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 52, n. 3, p. 531-6, Apr 2008. ISSN 1677-9487 (Electronic)

0004-2730 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18506279>  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302008000300014&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302008000300014&lng=en&nrm=iso&tlng=en) >.

WANNAMETHEE, S. G. et al. Associations between dietary fiber and inflammation, hepatic function, and risk of type 2 diabetes in older men: potential mechanisms for the benefits of fiber on diabetes risk. **Diabetes Care**, v. 32, n. 10, p. 1823-5, Oct 2009. ISSN 1935-5548 (Electronic)

0149-5992 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628814>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2752933/pdf/zdc1823.pdf> >.

WARDHANA et al. The role of omega-3 fatty acids contained in olive oil on chronic inflammation. **Acta Med Indones**, v. 43, n. 2, p. 138-43, Apr 2011. ISSN 0125-9326 (Print)

0125-9326 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785178> >.

WARNBERG, J. et al. Nutrition, inflammation, and cognitive function. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1153, p. 164-75, Feb 2009. ISSN 1749-6632 (Electronic)  
 0077-8923 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236339>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2008.03985.x/abstract> >.

WHO. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. . WHO Technical Report Series. Geneva: World Health Organization. 916 2003.

WIRTH, M. D. et al. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers. **J Occup Environ Med**, v. 56, n. 9, p. 986-9, Sep 2014. ISSN 1536-5948 (Electronic)  
 1076-2752 (Linking). Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046320> >.

WOOD, L. G. et al. Dietary inflammatory index is related to asthma risk, lung function and systemic inflammation in asthma. **Clin Exp Allergy**, v. 45, n. 1, p. 177-83, Jan 2015. ISSN 1365-2222 (Electronic)  
 0954-7894 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708388> >.

ZAINEDDIN, A. K. et al. The association between dietary lignans, phytoestrogen-rich foods, and fiber intake and postmenopausal breast cancer risk: a German case-control study. **Nutr Cancer**, v. 64, n. 5, p. 652-65, 2012. ISSN 1532-7914 (Electronic)  
 0163-5581 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591208>  
<http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/01635581.2012.683227> >.

ZAMORA-ROS, R. et al. Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case-control study. **Genes Nutr**, v. 10, n. 1, p. 447, Jan 2015. ISSN 1555-8932 (Print)  
 1555-8932 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488145> >.

ZULIANI, G. et al. Elevated C-reactive protein levels and metabolic syndrome in the elderly: The role of central obesity data from the InChianti study. **Atherosclerosis**, v. 203, n. 2, p. 626-32, Apr 2009. ISSN 1879-1484 (Electronic)  
 0021-9150 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845301>  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710530/pdf/nihms-123250.pdf> >.