

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO



**QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ÍNDICE
INFLAMATÓRIO DIETÉTICO E OS MARCADORES DA INFLAMAÇÃO EM
INDIVÍDUOS SEM COMORBIDADES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

MICNÉIAS RÓBERTH PEREIRA

MACEIÓ

2023

MICNÉIAS RÓBERTH PEREIRA

**QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O ÍNDICE
INFLAMATÓRIO DIETÉTICO E OS MARCADORES DA INFLAMAÇÃO EM
INDIVÍDUOS SEM COMORBIDADES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ESTUDOS OBSERVACIONAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Nutrição da Universidade Federal
de Alagoas como requisito parcial à obtenção
do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Nassib Bezerra Bueno

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Sandra Mary Lima Vasconcelos

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ

2023

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária: Taciana Sousa dos Santos – CRB-4 – 2062

P436q Pereira, Micnéias Róberth.

Qualidade da evidência da associação entre o índice inflamatório dietético e os marcadores da inflamação em indivíduos sem comorbidades: uma revisão sistemática de estudos observacionais / Micnéias Róberth Pereira. – 2023.

48 f. : il. color.

Orientador: Nassib Bezerra Bueno.

Coorientadora: Sandra Mary Lima Vasconcelos.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Nutrição. Maceió, 2023.

Bibliografia: f. 40-48.

1. Índice inflamatório dietético. 2. Marcadores inflamatórios. 3. Doenças crônicas não transmissíveis. 4. Saúde baseada em evidências. I. Título.

CDU: 613.2

RESUMO

PEREIRA, M. R. *Qualidade da evidência da associação entre o índice inflamatório dietético e os marcadores da inflamação em indivíduos sem comorbidades: uma revisão sistemática de estudos observacionais*. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Graduação em Nutrição, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2023.

A associação entre índice inflamatório dietético (IID) e marcadores inflamatórios na literatura é divergente. Este estudo teve por objetivo avaliar a qualidade da evidência da associação entre o IID e os marcadores da inflamação em indivíduos sem comorbidades. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados LILACS, Scielo, PubMed e Scholar Google; foi utilizada a ferramenta de avaliação da qualidade metodológica de artigos do Instituto Joanna Briggs. Foram identificados, até o mês de agosto de 2022, 5991 artigos e destes, 9 foram utilizados para revisão final. Os estudos tiveram grande variação do tamanho amostral, e número reduzido de parâmetros alimentares IID. Associações positivas e significativas foram majoritárias apenas para proteína C reativa; predominando ausência de associações para TNF- α , IL-6 e IL-10. Foi observado um maior poder de previsão para dados do IID estratificados em relação aos dados contínuos e uma força de associação geral de fraca a moderada. Conclui-se que a capacidade preditiva, assim como a qualidade das evidências da associação entre IID e marcadores inflamatórios é baixa; não ultrapassando os limites dos índices de grupos alimentares. Sugere-se a construção de um índice que leve em consideração a magnitude da associação entre parâmetros alimentares individuais e marcadores inflamatórios, na tentativa de priorizar a precisão da ferramenta.

Palavras-chave: Índice inflamatório dietético; Mediadores da Inflamação; Doenças crônicas não transmissíveis; Saúde Pública Baseada em Evidências; Capacidade preditiva;

ABSTRACT

The association between IID and inflammatory markers in the literature is divergent. This study aimed to evaluate the quality of evidence of the association between dietary inflammatory index and inflammation markers in individuals without comorbidities. For this, a systematic review of the literature was conducted in the LILACS, Scielo, PubMed and Scholar Google databases; the Joanna Briggs Institute methodological quality assessment tool of articles was used. A total of 5991 articles were identified up to August 2022 and of these, 9 were used for final review. The studies had wide variation in sample size, and reduced number of IID food parameters. Positive and significant associations were majority for C reactive protein only; predominantly no associations for TNF- α , IL-6 and IL-10. Greater predictive power was observed for stratified IID data compared to continuous data and an overall weak to moderate strength of association. It is concluded that the predictive power as well as the quality of evidence for the association between IID and inflammatory markers is low; not exceeding the limits of food group indices. It is suggested the construction of an index that takes into account the magnitude of the association between individual food parameters and inflammatory markers, in an attempt to prioritize the accuracy of the tool.

Keywords: *Dietary Inflammatory Index; Inflammation Mediators; Chronic Noncommunicable Diseases; Evidence-Based Public Health; Predictive Capacity;*

SUMÁRIO

	Pág.
1 INTRODUÇÃO.....	05
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	08
2.1 TRANSIÇÃO NUTRICIONAL E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS.....	09
2.2 TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO.....	09
2.3 CITOCINAS.....	10
2.3.1 Fator de necrose tumoral α	10
2.3.2 Interleucina 6.....	10
2.3.3 Interleucina 10.....	11
2.4 PROTEÍNA C REATIVA.....	11
2.5 ÍNDICES ALIMENTARES.....	13
2.6 ÍNDICE INFLAMATÓRIO DIETÉTICO.....	15
3 MÉTODOS.....	18
4 RESULTADOS	21
4.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	22
4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS.....	23
4.3. ASSOCIAÇÕES ENTRE IID E MARCADORES INFLAMATÓRIOS.....	28
5 DISCUSSÃO.....	30
5.1. EVIDÊNCIAS ENCONTRADAS.....	30
5.2. OUTRAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	35
5.3. UMA HIPÓTESE ACERCA DAS LIMITAÇÕES DO IID.....	35
6 CONCLUSÃO.....	37
7 REFERÊNCIAS.....	39

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Em 2019, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) constituíam 7 das 10 principais causas de mortes no mundo (Global Burden of Disease, 2019). Devido a natureza crônica, também são as principais responsáveis pela quantidade de anos vividos com invalidez (Instituto de Métrica e Avaliação em Saúde, 2013). Por isso, são fonte de preocupação entre gestores e pesquisadores na área da saúde em todo o mundo.

A crescente associação entre dieta e saúde levou a comunidade científica a propor diversos índices alimentares para determinar a relação entre os padrões alimentares e DCNTs (VOLP et al., 2010). Partindo do pressuposto que “a dieta tem demonstrado consistentemente modular a inflamação”, Cavicchia et al. (2009) criaram e validaram o índice inflamatório dietético (IID), com o objetivo de estabelecer a relação entre constituintes alimentares e valores de proteína c reativa de alta sensibilidade (PCR-as), mas o índice não reverberou na comunidade científica durante os 5 anos seguintes.

Após um hiato nas produções sobre o índice, melhorias nos algoritmos para o cálculo do IID foram propostas (SHIVAPPA et al., 2013a) e uma nova validação foi feita (SHIVAPPA et al., 2013b), baseada na relação entre as novas pontuações do IID e PCR-as. Resumidamente, o novo IID foi construído a partir de uma revisão da literatura sobre a relação entre parâmetros alimentares individuais e 6 marcadores da inflamação. Cada artigo foi pontuado como anti-inflamatório (-1), sem efeito (0) e pró inflamatório (+1) e uma ponderação seguindo a pirâmide do nível de evidência científica foi feita. O valor ponderado do conjunto dos artigos anti e pró inflamatórios foi dividido pelo valor ponderado total dos artigos para cada parâmetro alimentar, seguido de um ajuste pela robustez da literatura. Por fim, um banco de ingestão alimentar com dados de 11 países foi construído e a pontuação gerada após o ajuste pela robustez da literatura foi ajustada a esse banco (SHIVAPPA et al., 2013a).

Após estas alterações no IID, houve um crescimento exponencial de produções na literatura científica sobre o índice; em fevereiro de 2022 haviam 624 publicações acerca deste, sendo 622 publicadas a partir de 2013. Nessa esteira, o índice passou a ser associado diretamente a diversos desfechos clínicos importantes, uma parte cristalizada em revisões sistemáticas de estudos observacionais (SHIVAPPA et al., 2018; YI et al., 2021). Com essa extrapolção prematura, a investigação pormenorizada da modulação da inflamação pela dieta utilizando o IID como ferramenta ficou em segundo plano e se assumiu que esta fosse

verdadeira; mesmo com a associação entre IID e marcadores inflamatórios sendo divergente, tanto para PCR como para outros marcadores (PADIN et al, 2019; JULIA et al, 2017).

Sendo assim, qual a qualidade das evidências da associação entre IID e marcadores inflamatórios em indivíduos sem comorbidades? A hipótese desse estudo é que a qualidade das evidências da associação entre IID e marcadores inflamatórios em indivíduos sem comorbidades é baixa. A determinação da capacidade preditiva do IID através de uma avaliação pormenorizada pode contribuir para uma melhor compreensão desta ferramenta, trazendo luz sobre a quantificação da relação dieta-inflamação em indivíduos sem comorbidades.

Este trabalho teve por objetivo avaliar a qualidade das evidências científicas disponíveis sobre o IID como um preditor da inflamação em indivíduos sem comorbidades. A partir da avaliação da associação entre pontuações do IID e os níveis de proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-10 (IL-10); e da avaliação da qualidade da produção científica acerca do IID em sua associação com marcadores da inflamação, em indivíduos sem comorbidades.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TRANSIÇÃO NUTRICIONAL E DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Em um artigo de revisão, Popkin (1993) retratou o fenômeno de mudança nos padrões alimentares mundiais. Caracterizou cinco padrões alimentares na história humana, tendo os dois últimos uma relação de negação entre si. A saber, o padrão de “doenças degenerativas”, a partir do elevado consumo de “gordura, colesterol, açúcar e outros carboidratos refinados”, sendo este o de maior incidência; e a tendência à “mudança do comportamento” alimentar, associada “ao desejo de prevenir ou retardar doenças degenerativas e prolongar a saúde” (POPKIN, 1993). Mais tarde, o mesmo autor expôs que as mudanças na dieta e atividade estavam relacionadas com as rápidas mudanças na obesidade e, em alguns casos, foram causalmente vinculadas (POPKIN, 2001).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) são um grupo de patologias que tem por características longos períodos de latência e curso prolongado, sendo resultado de predisposições genéticas, condições sociais e hábitos individuais. Os principais constituintes desta categoria são as doenças cardiovasculares, câncer, doenças respiratórias crônicas e diabetes. Um levantamento feito pela OMS revelou que essas patologias constituem sete das dez principais causas de mortes no mundo (OMS, 2020). Apesar da expectativa de vida ter aumentado, entre 1990 e 2010, as DCNTs foram as principais responsáveis pela quantidade de anos vividos com invalidez (Instituto de Métrica e Avaliação em Saúde, 2013).

2.2 TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO

O artigo de Zhang, et al. (1994) foi revolucionário ao determinar o “gene obeso (ob)” e sua relação com a obesidade mórbida e diabetes tipo 2. Confirmou a descrição já feita por Coleman em 1973 e fundou a base para o estudo da regulação da ingestão alimentar e do gasto energético, através do tecido adiposo. Mais tarde, a proteína resultante desse gene recebeu o nome de Leptina, do grego leptos, que significa magro (AIRES, 2018).

O ponto de virada foi tal que a atenção às proteínas secretadas por este tecido tomou o palco da produção científica da época. Logo apareceram artigos apontando não apenas um papel sistêmico da Leptina, como também outras vias pelas quais a obesidade estaria associada a complicações metabólicas e cardiovasculares; como as citocinas pró inflamatórias, fatores do complemento e componentes da cascata de coagulação (AHIMA; FLIER, 2000).

2.3 CITOCINAS

2.3.1 Fator de Necrose Tumoral α

O fator de necrose tumoral α (TNF α) é sintetizado como uma proteína transmembrana de 25-kDa e clivado a uma proteína de 17-kDa que está presente na circulação (SETHI; HOTAMISLIGIL, 1999). É produzido principalmente por macrófagos ativados, outras células do sistema imune e pelo tecido adiposo (AIRES, 2018).

Sua ação é dependente de dois receptores (SMITH; FARRAH; GOODWIN, 1994), os quais apresentam bastante semelhança nos seus domínios extracelulares, ao passo que diferem bastante no domínio intracelular, indicando vias de sinalização e ações diferenciadas (SETHI; HOTAMISLIGIL, 1999).

Esta citocina está envolvida no desenvolvimento de resistência à insulina, pela interferência na cascata de fosforilação do receptor de insulina (IR) e no aumento da circulação de ácidos graxos livres (AGL), pela inibição da lipogênese e a estimulação da lipólise, no tecido adiposo (SETHI; HOTAMISLIGIL, 1999).

Além disso, suas funções na imunidade inata através do aumento da expressão de citocinas pró inflamatórias e nas reações de fase aguda nos processos de infecções sistêmicas, também já são bem conhecidas. Sua principal função seria o estímulo para o recrutamento de leucócitos em direção ao local inflamado, o que mostra sua importância no progresso da cicatrização de feridas (AIRES, 2018).

2.3.2 Interleucina-6

A interleucina-6 (IL-6) é uma proteína de 20,5 kDa, produzida por monócitos, macrófagos, linfócitos, fibroblastos, tecido adiposo e muscular. Tem função majoritariamente pró inflamatória, através do estímulo da proliferação de linfócitos T, a ativação da apoptose e a citotoxicidade. Além disso, induz síntese hepática de proteínas de fase aguda e aumenta a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, contribuindo para alterações das respostas metabólicas (AIRES, 2018). De maneira divergente, tem ação anti-inflamatória na adaptação física ao treinamento intenso, no seu papel de miocina; induz lipólise no tecido adiposo e remodelação vascular adaptativa nas artérias (VILLAR-FINCHEIRA et al., 2021).

Assim como o TNF α , a IL-6 está relacionada à obesidade e resistência à insulina, provavelmente por suprimir a expressão de adiponectina e receptores e sinalizadores de insulina

(AIRES, 2018). Apesar dos níveis de IL-6 estarem associados positivamente à doenças cardiovasculares, servindo como um marcador para estes desfechos, há contradição nos achados das pesquisas (VILLAR-FINCHEIRA et al., 2021). A expressão elevada de IL-6 foi detectada em lesões ateroscleróticas (SCHIEFFER et al., 2000) e sua administração em camundongos machos alimentados com dietas normais ou ricas em gordura exacerbou a aterosclerose (HUBER et al., 1999).

Ao passo que, efeitos opostos foram vistos nos trabalhos de Loppnow et al. (2011) e Schieffer et al. (2004) onde, em camundongos C57BL/6 propensos à aterosclerose deficientes em apolipoproteína E, os níveis elevados de IL-6 contribuíram para a redução da lesão aterosclerótica. Assim como, em camundongos deficientes em ApoE e IL-6, os baixos níveis dessa citocina reduziram o recrutamento de monócitos e aumentaram o tamanho da lesão. Villar-Fincheira, et al. (2021) apontam a diferença entre a sinalização clássica e trans induzida por IL-6 como a chave para a compreensão dos diferentes efeitos desta proteína no leito vascular.

2.3.3 Interleucina-10

A Interleucina 10 (IL-10) humana é um homodímero com um peso molecular de 39 KDa, produzido por macrófagos, monócitos e outras células imunes, após ativação destas, de maneira tardia (DE WAAL MALEFYT et al., 1992). Possui funções biológicas desde a inibição da translocação nuclear do fator de transcrição NF- κ B até a redução da expressão de IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e do TNF- α . Por isso, esta citocina é vista como reguladora do processo inflamatório, ou com forte papel imunossupressor (AIRES, 2018; SABAT et al., 2010). Por desempenhar esse papel, a IL-10 tem sido muito estudada no tratamento de doenças de cunho inflamatório.

2.4 PROTEÍNA C REATIVA

A proteína C reativa (PCR), descoberta pela primeira vez em 1930 por Tillet e Frances, é sintetizada no fígado, estimulada por fatores associados à inflamação aguda e crônica (YOUNG; GLEESON; CRIPPS, 1991). As citocinas pró inflamatórias, como a interleucina (IL)-6, IL-1 e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), regulam sua transcrição, o que dá um indicativo de que a estimulação ou inibição está associada a qualquer lesão tecidual ou estresse fisiológico (CASAS et al., 2008).

Até hoje, considera-se incerto o papel desempenhado por esta proteína no organismo

humano. Dentre os descritos na literatura tem-se a ligação a paredes celulares bacterianas, com consequente ativação do complemento (RABINOVITCH et al., 1986) e a ligação a neutrófilos, sem ativação celular (HART et al., 2005).

Quando investigada a ligação da PCR com paredes celulares, o resultado é interessante. A molécula com a qual a estrutura proteica tem mais afinidade é a fosfocolina (VOLANAKIS; KAPLAN, 1971), mas não há uma relação direta entre presença de fosfocolina e ligação de PCR. O que se observou, foi a ligação desta proteína com os resíduos de lisofosfatidilcolina, indicando a ligação com células danificadas (VOLANAKIS; WIRTZ, 1979). Além disso, a PCR também liga-se com fosfolipídios oxidados (CHANG et al., 2002), lipoproteína de baixa densidade (LDL) modificada (BHAKDI et al., 2004) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (ROWE et al., 1984); todas estas estruturas têm este ligante em sua membrana.

Essas funções, por serem inespecíficas, apontam para uma baixa qualidade das interpretações dos valores da PCR em um indivíduo de maneira isolada, sem outras informações clínicas (PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003). Já a proteína C reativa de alta sensibilidade é, segundo Casas, J. et al (2008), um marcador sistêmico, extremamente sensível e ao mesmo tempo inespecífico, dentro de suas faixas de normalidade (2-10 mg/L). Difere da PCR clássica, apenas pelos de detecção, pois os métodos antigos eram limitados dentro dessa faixa.

O tecido adiposo se mostrou um determinante central dos níveis basais de PCR em gêmeos monozigóticos (GREENFIELD et al., 2004), possivelmente através da produção de citocinas pró inflamatórias. Também a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (YANG et al., 2022) e a Insuficiência Cardíaca (LAKHANI et al., 2021), se mostraram associadas a seus níveis. Enquanto autores afirmam que 50% da variação da PCR é atribuível a polimorfismos genéticos (CASAS et al., 2008).

Acerca da capacidade preditiva da PCR em eventos cardiovasculares, (LOWE; PEPYS, 2007) afirmam:

“evidências recentes mostram que a associação da PCR com eventos cardiovasculares é mais fraca do que se pensava anteriormente, que pode ser amplamente atribuída à confusão por fatores de risco causais estabelecidos e que a PCR, portanto, provavelmente não é um preditor de risco clinicamente útil.” (pág. 1)

Uma importante evidência acerca dos limites da PCR está nos experimentos que adotam a randomização mendeliana, os quais buscam reduzir os fatores de confusão na determinação de

uma associação. Os estudos sugerem que não haver associação causal entre a PCR e os fenótipos da síndrome metabólica (EIRIKSDOTTIR et al., 2011) ou que as associações entre a gordura corporal e visceral e aterosclerose subclínica não são mediadas pelos valores de PCR. (CHRISTEN et al., 2019)

Portanto, apesar de responder a estímulos pró inflamatórios, advindos principalmente de apoptose celular tardia e da sinalização por citocinas com essa natureza, a PCR não é, isoladamente, um preditor de risco clinicamente útil, seja por sua inespecificidade, pela variação derivada de polimorfismos genéticos ou por ser um produto final da sinalização das citocinas pró inflamatórias.

2.4 ÍNDICES ALIMENTARES

Os índices alimentares são ferramentas que têm por objetivo avaliar a qualidade da dieta, utilizando-se de seus constituintes moleculares ou alimentares como parâmetros (PATTERSON; HAINES; POPKIN, 1994). Não foram poucas as tentativas da comunidade científica de desenvolver e validar um índice que ao mesmo tempo reflita a qualidade total da dieta e seja de fácil manuseio, para a utilização individualizada ou para a avaliação de populações (CERVATO; VIEIRA, 2003). O quadro 1 descreve de maneira sintetizada alguns desses índices.

Quadro 1. Descrição das características dos índices dietéticos

Índice	Inquérito	Variáveis dietéticas	Amostra
IN ¹	Questionário de consumo de alimentos	Alimentos ricos em proteínas, leite, frutas/ hortaliças e cereais	3.318 participantes do NFCS ²
EVD ³	Recordatório de 24h e registro de alimentos	Número de alimentos consumidos	24 jovens e 24 idosos
EDD ⁴	Histórico dietético	Número de grupos de alimentos consumidos	837 adultos

IQD ⁵	Recordatório de 24h e registro de alimentos	Número de grupos de alimentos consumidos	5.484 adultos participantes do NFCS
IAS ⁶	Recordatório de 24h e registro de alimentos	Cereais, hortaliças, frutas, leite, carne, gorduras total e saturada, colesterol, sódio e variedade	3.997 participantes do CSFII ⁷ acima de 2 anos
IQD-R ⁸	Recordatório de 24h	Cereais, hortaliças, frutas, leite, carne, gorduras total e saturada, colesterol, sódio e variedade	3.202 adultos participantes do CSFII
EDM-A ⁹	Questionário de frequência alimentar	Hortaliças/verduras, leguminosas, fruta, Nozes, grãos integrais, carnes vermelhas e processadas, peixes, razão gordura monoinsaturada / saturada, etanol	690 mulheres participantes do NHS ¹⁰
Adaptado de CERVATO e VIEIRA (2003), VOLP et al. (2010) e FUNG et al. (2005) ⁽¹⁾IN= índice de nutriente (JENKINS; GUTHRIE, 1984); ⁽²⁾NFCS = <i>nationwide food consumption Survey</i>; ⁽³⁾EVD = escore de variedade da dieta (KREBS-SMITH et al., 1987); ⁽⁴⁾EDD = escore de diversidade da dieta (DREWNOWSKI et al., 1996); ⁽⁵⁾IQD= índice de qualidade da dieta (PATTERSON; HAINES; POPKIN, 1994); ⁽⁶⁾IAS = índice da alimentação saudável (KENNEDY et al., 1995); ⁽⁷⁾CSFII = <i>continuing survey of food intakes by individuals</i>; ⁽⁸⁾IQD-R= índice de qualidade da dieta revisado (HAINES; SIEGA-RIZ; POPKIN, 1999); ⁽⁹⁾EDM-A = escore da dieta mediterrânea alternativo (FUNG et al., 2005); ⁽¹⁰⁾NHS = <i>nurses' health study</i>			

Fazendo uma caracterização geral, é possível visualizar a utilização quase unânime dos grupos alimentares como variáveis, em detrimento das recomendações de ingestão de nutrientes, como a ingestão dietética de referência (IDR) (2006), por exemplo. Esta tendência pode ser representada pelo índice de nutrientes (IN), o qual, na sua criação, objetivava reduzir o número de nutrientes utilizados na avaliação da qualidade total da dieta, sem comprometer o diagnóstico (JENKINS; GUTHRIE, 1984).

Apesar de ser uma abordagem interessante no que diz respeito à sua adequação à maneira com que as populações obtêm os nutrientes, muitos desses índices possuem limitações por deixarem de lado alguns fatores importantes na determinação da qualidade alimentar, como

discutido por Volp A. et al (2010).

Da mesma maneira, há limitações no uso da contagem total de nutrientes para esta avaliação, não tanto pela descoberta de novos nutrientes ou por sua grande variedade, mas pelos erros gerados na coleta dos dados através dos inquéritos dietéticos, o que compromete a exatidão da mensuração (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009).

Contudo, por fazer uma avaliação mais ampla do consumo de alimentos e nutrientes, a análise através dos padrões alimentares tem tomado mais corpo na literatura científica, especialmente na epidemiologia nutricional (HU, 2002). Nessa esteira, o padrão dietético mediterrâneo alçou o centro das discussões, pelo seu papel na prevenção de DCNTs (SCHWINGSHACKL et al., 2015; SERRA-MAJEM; ROMAN; ESTRUCH, 2006). Apesar disso, seus efeitos na perda de peso e na obesidade central são inconsistentes (BENDALL et al., 2018; BUCKLAND; BACH; SERRA-MAJEM, 2008).

2.5 ÍNDICE INFLAMATÓRIO DIETÉTICO

Indo contra a corrente majoritária da epidemiologia nutricional atual, acerca das variáveis explicativas dietéticas e partindo do pressuposto que “a dieta tem demonstrado consistentemente modular a inflamação”, Cavicchia et al. (2009) criaram e validaram o IID, com o objetivo de estabelecer a relação entre constituintes alimentares e valores de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as).

Buscando classificar a dieta em um continuum entre o máximo pró-inflamatório e o máximo anti-inflamatório, os autores fizeram um levantamento na literatura em inglês, entre os anos de 1950 e 2007, avaliando o papel de alimentos específicos e constituintes nos marcadores inflamatórios IL-1b, IL-4, IL-6, IL- 10, TNFa, e PCR (CAVICCHIA et al., 2009).

A comunidade científica não reverberou a primeira versão do IID e após um hiato de cinco anos nas publicações sobre a ferramenta, a atenção ao índice retorna com o estudo transversal de duas coortes holandesas de Woudenberg G et al. (2013). Feitas algumas adaptações da proposta original do índice, houve associação positiva entre suas pontuações e um escore resumido da inflamação, assim como com os marcadores do metabolismo da glicose. O modelo proposto para a interferência no metabolismo da glicose foi o da causalidade mediada não pelo IMC, mas pela modulação da inflamação de baixo grau, advinda da dieta.

Shivappa et al. (2014a) deram continuidade a esta adaptação e modificaram a construção

dos escores da ferramenta original. A partir de artigos originais, os constituintes e alimentos foram classificados em anti-inflamatório (+1), pró-inflamatório (-1) ou sem interferência (0). Nos casos em que houve contradição nos resultados, todos os efeitos encontrados foram pontuados como artigos separados. A partir dessa classificação, a construção da pontuação do índice se deu em 5 etapas: 1) Ponderação pelo desenho de cada estudo (quadro 2); 2) Divisão dos artigos pró e anti-inflamatórios ponderados pelo número total de artigos ponderados e subtração de uma fração pela outra; 3) As pontuações foram ajustadas para cada alimento e constituinte pelo número total ponderado de artigos - no caso dos constituintes que tiveram um número maior que 236 artigos, a pontuação permaneceu a mesma e os que tinham menos, o número ponderado utilizando o tamanho do efeito bruto observado; 4) Construção de um banco de ingestão alimentar com dados de 11 países; 5) Ajuste das pontuações resultantes da terceira etapa para o banco construído a partir de média, desvio padrão e percentis (SHIVAPPA et al., 2013).

Quadro 2. Valor atribuído aos desenhos dos estudos na construção do IID

Tipo de estudo	Desenho do estudo	Valor
Humano	Experimental	10
	Coorte prospectiva	8
	Caso-controle	7
	Transversal	6
Animal	Experimental	5
Cultura de células	Experimental	3
Fonte: Autor, 2023.		

Esta adaptação foi feita a partir do reconhecimento de algumas limitações iniciais do índice: o uso de valores de consumo brutos e a distorção a partir desses valores, a necessidade de incorporar uma base maior de evidências, a ausência dos flavonoides no algoritmo e a

confusão advinda dos sinais de pontuações anti e pró-inflamatórias, +1 e -1, respectivamente (HÉBERT et al., 2019; SHIVAPPA et al., 2014a). Estas, foram superadas a partir da comparação dos 45 parâmetros analisados no novo IID com as normas globais de ingestão, os valores sendo expressos de maneira cumulativa (entre 0-1), a revisão de mais três anos de literatura, a inserção de 16 flavonóides e a inversão do algoritmo de pontuação (HÉBERT et al., 2019). Além disso, o ponto de corte arbitrário de 100 para indicar robustez da literatura foi substituído pela mediana do número total ponderado de artigos, de 236 (SHIVAPPA et al., 2014a).

Enfim, o índice adaptado foi posto à prova em um estudo de variação sazonal de colesterol sanguíneo. Altos escores de IID foram associados a valores de PCR-as > 3 mg/L, pelo método de coleta a partir do recordatório 24 horas (24HR) e pelo recordatório dietético de 7 dias (7 DDR), OR = 1,08; IC95% 1,01, 1,16, P = 0,035 e OR = 1,10; IC95% 1,02, 1,19, P = 0,015, respectivamente (SHIVAPPA et al., 2014b).

A partir daí o número de publicações envolvendo o índice aumentou exponencialmente. Apenas no PUBMED, do total de 624 publicações, 622 foram feitas a partir de 2014. Numa primeira vista, esse aumento não aprofundou os conhecimentos acerca da quantificação da relação entre dieta-inflamação, mas serviu para extrapolar a relação para os desfechos clínicos mais rígidos, como obesidade, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, câncer e depressão (CAMARGO-RAMOS et al., 2017; FOWLER; AKINYEMIJU, 2017; RAMALLAL et al., 2017; SHIVAPPA et al., 2018b; WANG et al., 2019).

MÉTODOS

3. MÉTODOS

Esta revisão utilizou os dados disponíveis na literatura, entre 2013 e 2022, sobre a associação entre o IID e os marcadores inflamatórios. A busca foi feita nas bases de dados SCielo, LILACS, PUBMED e Scholar Google, nos idiomas inglês, espanhol e português, utilizando os seguintes descritores: “Dietary inflammatory index”, “DII”, “inflammation mediators”, “CRP”, “C reactive protein”, “TNF-a”, “IL-6”, “IL-10”. Combinados a partir dos operadores booleanos.

Foram adotados como critérios de inclusão: estudos originais de desenho observacional; tendo como critério de exclusão a presença de alguma comorbidade ou doença crônica com exceção do sobrepeso, obesidade e excesso de peso;; de faixa etária adulta e/ou idosa; que tenham utilizado as pontuações do IID como variável independente e os marcadores da inflamação indicados acima como variável dependente.

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando as ferramentas de avaliação crítica do Instituto Joanna Briggs (JBI, 2020) para estudos observacionais (transversal e coorte). Esta tem por objetivo determinar até que ponto um estudo aborda a possibilidade de enviesamento desde sua concepção até a manipulação/apresentação dos resultados. Para avaliação de pesquisas transversais são oito itens e de coortes, onze. A descrição completa dos itens das ferramentas está nas tabelas 1 e 2.

já os critérios para avaliação dos itens em estudos transversais foram os seguintes: (01) a descrição do método de amostragem; (02) uma descrição clara das variáveis demográficas da amostra; (03 e 04) ferramentas de avaliação dietética já validadas, priorizando a acurácia do método, descrição do número e quais parâmetros alimentares do IID foram utilizados; (05 e 06) identificação e ajuste de ao menos duas das principais variáveis confundidoras para PCR (idade, sexo, IMC, atividade física e tabagismo); (07) descrição dos métodos de coleta de sangue e detecção dos marcadores da inflamação e a utilização do ponto de corte recomendado pela associação americana do coração (AAC) para dicotomização da PCR; (08) a utilização de regressão linear, coeficiente de correlação ou ANOVA para variáveis contínuas, assim como regressão logística para variáveis desfecho categóricas.

Os mesmos critérios foram utilizados para estudos longitudinais, com o acréscimo de: (08) mínimo de acompanhamento de 1 ano; (09) acompanhamento completo da amostra ou

descrição das perdas e motivos; (10) descrição das estratégias utilizadas nos casos de perda de seguimento.

Os resultados dos estudos foram interpretados como inconclusivos quando encontramos IC95% do OR incluindo o valor um (1), ou IC95% do valor beta (β) incluindo o valor zero (0), assim como um valor p acima do nível de significância estabelecido em cada amostra; em geral, 5%. Já o coeficiente de correlação foi interpretado qualitativamente segundo Capp & Nienov (2020).

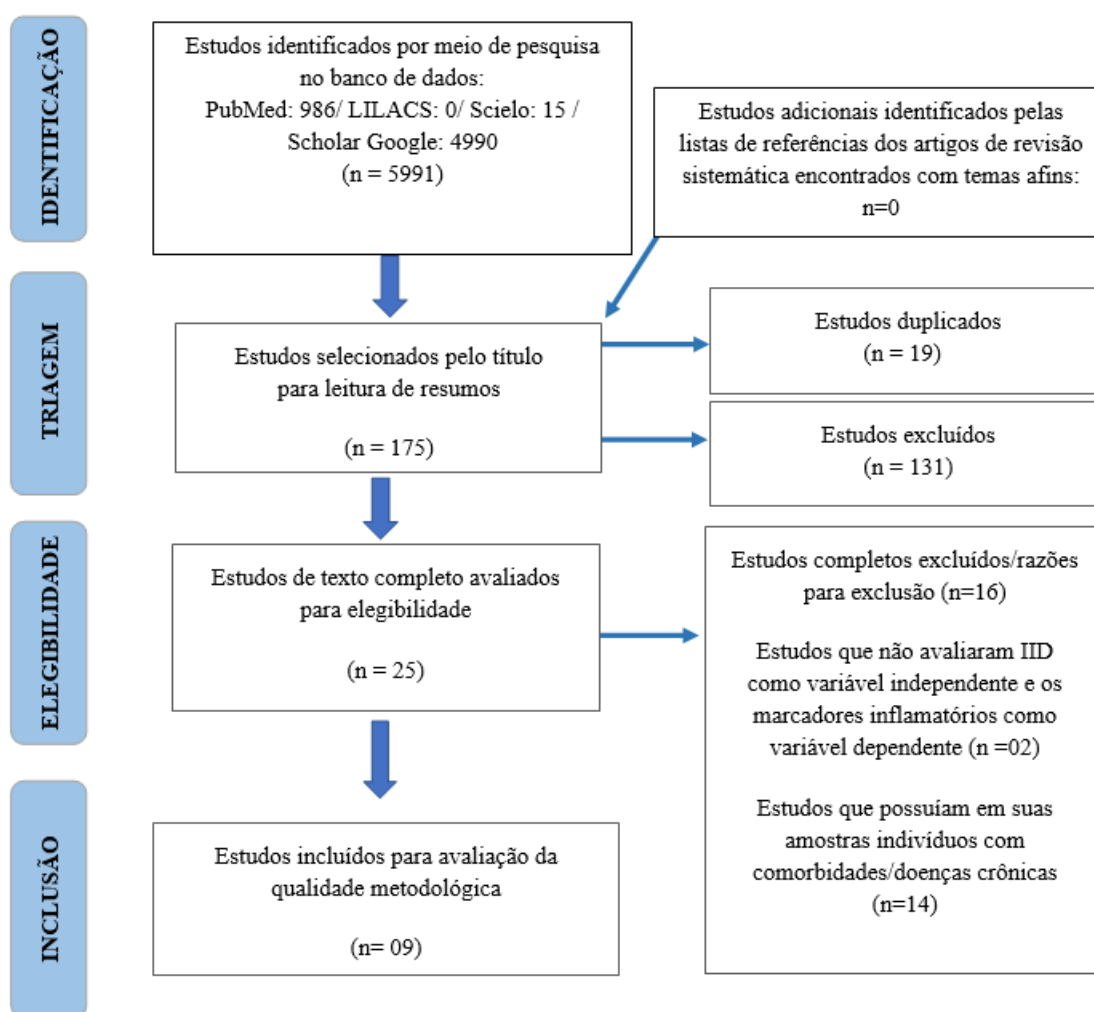
RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS

3.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Ao todo, 5991 artigos foram identificados nas bases de dados até o mês de agosto de 2022. Destes, 175 foram selecionados pelo título e após exclusão de duplicatas e leitura de resumos, 25 estudos foram selecionados para leitura completa. Nesta etapa, 16 trabalhos foram excluídos; 14 por possuírem em suas amostras indivíduos com comorbidades/doenças crônicas e 2 por relação entre variáveis fora do objetivo desta revisão; restando 9 estudos primários para avaliação da qualidade metodológica. A figura 1 resume as etapas da seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos



As avaliações da qualidade metodológica dos estudos segundo a ferramenta do JBI estão resumidas nas tabelas 1 e 2. Nos estudos transversais (Tabela 1), as principais inadequações encontradas foram: ausência de informações sobre o número de recordatórios 24h utilizados (Na, Kim & Sohn, 2018) ou o número insuficiente segundo o preconizado para o método (3 recordatórios, sendo um no fim de semana) (Shin et al, 2019; Haß et al, 2022); ausência de informações acerca do número e quais parâmetros do IID foram utilizados (Padin et al, 2019), ausência de descrição do método de manipulação das amostras de sangue (Na, Kim & Sohn, 2018), um ponto de corte para PCR diferente dos padrões do índice, justificado pelos níveis mais baixos dessa proteína na população sul-coreana (Shin et al, 2019;) e a exclusão de indivíduos com PCR acima de 3mg/L no estudo com adultos japoneses (Yang et al, 2020).

Já em relação aos estudos longitudinais (Tabela 2), os principais problemas encontrados foram a ausência de alocação entre grupos expostos e não expostos, descaracterizando o estudo como uma coorte no sentido estrito; e a falta de garantia de que o desfecho (PCR elevada) não estava presente no início do estudo. Compreendendo que as análises foram realizadas em amostras advindas de outros projetos de pesquisa e que a relação longitudinal entre IID x PCR pode trazer respostas mais plausíveis de causalidade, ambos foram mantidos na amostragem final, com a ressalva das limitações citadas acima. Ao final, 9 artigos foram utilizados para a revisão.

3.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

Majoritariamente, as pesquisas foram realizadas no eixo Europa - Estados Unidos, com exceção para as investigações realizadas na Coreia e Japão. A maior parte destas (n=7, 77,7%) foi constituída de análises transversais, com apenas duas análises longitudinais (22,22%). As amostras tiveram um total de n=37.840 indivíduos, uma média de 4.204 indivíduos por estudo, com tamanhos amostrais mínimo e máximo de n=105 e n=28.086, respectivamente.

Em relação à composição demográfica, a maioria dos estudos abordaram ambos os sexos, com exceção do trabalho de Skoczek-Rubińska et al (2021), que fizeram uma avaliação restrita a mulheres na pós menopausa. Oito estudos utilizaram uma amostra constituída de adultos e idosos, e um apenas com adultos.

Skoczek- Rubińska et al, 2021	Mulheres polonesas na pós- menopausa	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Haß et al, 2022	Adultos jovens e idosos saudáveis alemães	Sim	Sim	Não ²	Não ²	Sim	Sim	Sim	Sim

¹ ausência de informações sobre o número de Rec24h utilizados;

² número insuficiente de Rec24h;

³ ausência de informações acerca do número e quais parâmetros do IID foram utilizados;

⁴ ausência de descrição do método de manipulação das amostras de sangue;

⁵ ponto de corte para PCR diferente dos padrões do índice, (justificado pelos níveis mais baixos dessa proteína na população sul-coreana);

⁶ exclusão de indivíduos com PCR acima de 3mg/L;

Fonte: autor, 2023.

Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos longitudinais segundo a ferramenta do JBI

AUTOR / ANO	1. Os dois grupos eram semelhantes e recrutados a partir da mesma população?	2. As exposições foram medidas de forma semelhante para designar pessoas tanto para os grupos expostos como para os não expostos?	3. A exposição foi medida de uma maneira válida e confiável?	4. Foram identificados fatores de confusão?	5. As estratégias para lidar com os fatores de confusão foram declaradas?	6. Os grupos/participantes estavam livres do resultado no início do estudo ou no momento da exposição?	7. Os resultados foram medidos de uma forma válida e confiável?	8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para que os resultados ocorram?	9. O acompanhamento foi completo e, se não foi, as razões da perda foram descritas e exploradas?	10. Foram utilizadas estratégias para tratar de um acompanhamento incompleto?	11. Foi utilizada uma análise estatística apropriada?	
Shivappa et al, 2013	Adultos e idosos estadunidenses	Não se aplica ¹	Não se aplica ¹	Sim	Sim	Sim	Não ²	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Julia et al, 2017	Adultos e idosos franceses	Não se aplica ¹	Não se aplica ¹	Sim	Sim	Sim	Não ²	Sim	Sim	Sim	Não se aplica	Sim

¹ ausência de alocação entre grupos expostos e não expostos;² falta de garantia de que o desfecho (PCR elevada) não estava presente no início do estudo;

Fonte: autor, 2023.

No que diz respeito ao método de coleta de dados dietéticos, cinco estudos utilizaram o Rec24h, sendo um desses um estudo comparativo entre este método de coleta e o recordatório alimentar de 7 dias (RA7D); dois utilizaram um questionário de frequência alimentar; um utilizou um registro alimentar de 3 dias e um utilizou o registro alimentar de 1 dia. Todas as ferramentas foram declaradamente validadas antes de sua aplicação.

Um dos elementos mais importantes *à priori* do índice, no que diz respeito à sua capacidade preditiva, é o número de parâmetros alimentares utilizados. Como não se cristalizou na literatura um número mínimo destes para que o IID fosse aplicado, para uma visualização mais ampla, quantidade de parâmetros é apresentada aqui pela média de parâmetros na amostra total e distribuição do número de estudos por dezena. Sendo uma média de 31,5 parâmetros por trabalho e uma distribuição de: 3 estudos na 4ª dezena; 2 na 3ª dezena; 3 na 2ª dezena; e 1 sem descrição do número ou quais parâmetros foram utilizados para o cálculo.

Além da média e desvio padrão de pontuação do IID na amostra, sete (07) dos estudos apresentaram o IID em tercís, cinco (05) em quartis, um (01) em quintil e em dois (02) os dados foram apresentados e analisados exclusivamente de maneira contínua. Já sobre os desfechos, sete (07) estudos analisaram PCR (seis de alta sensibilidade e um com o método tradicional); dois (02) analisaram TNF- α (sendo um deles a medida de expressão gênica); três (03) IL-6 (sendo um deles a medida de expressão gênica); e um (01) avaliou IL-10. Para uma visualização panorâmica das características dos estudos, consultar a Tabela 3.

Tabela 3. Características dos estudos

AUTOR/A NO	PAÍS	TIPO DO ESTUDO	Tamanho da amostra, faixa etária, sexo	Método de avaliação dietética	Nº de parâmetros alimentares	Apresentaçã o dos dados do IID	Desfechos e medidas utilizados
Shivappa et al, 2013	ESTADOS UNIDOS	Longitudina l	495 para o Rec24h e 559 para o RA7D; adultos e idosos; M e F.	Rec24h e RA7D	44 (Rec24h) e 28 (RA7D)	Contínuo e em tercís	PCR-as (contínua e dicotomizada a 3 mg/l,)
Julia et al, 2017	FRANÇA	Longitudina l	n= 1.980; adultos e idosos; M e F	Rec24h	36	Tercís	PCR (dicotomiza da em 3 mg/L)

Na, Kim & Sohn, 2018	CORÉIA DO SUL	Transversal	N= 28.086; adultos e idosos; M e F	Rec24h	43	Quartis	PCR-as (dicotomizada em 3 mg/L)
Shin et al, 2019	CORÉIA DO SUL	Transversal	n= 3014; adultos; M e F	Rec24h	23	Quintis	PCR-as (dicotomizada em 2 mg/L).
Padin et al, 2019	ESTADOS UNIDOS	Transversal	n= 105; adultos e idosos; M e F	QFA	sem descrição	Contínuo	Expressão gênica de IL-6 e TNF- α (contínuos)
Yang et al, 2020	JAPÃO	Transversal	n= 2572 indivíduos; adultos e idosos; M e F	Registros dietéticos domésticos semipesados de 1 dia;	26	Quartis e contínuo.	PCR-as (transformada em log)
Suzuki et al, 2020	JAPÃO	Transversal	n= 1.176; adultos e idosos; M e F	QFA	26	Contínuo e em quartis.	PCR-as (contínua e dicotomizada em 1,0 mg/L)
Skoczek-Rubińska et al, 2021	POLÔNIA	Transversal	n= 222; adultos e idosos; F	Registro alimentar de três dias;	45	Tercis.	PCR-as; IL-6; e TNF- α (contínuas)
Haß et al, 2022	ALEMANHA	Transversal	n= 138 adultos e idosos; M e F	Rec24h	31	Contínuo	IL-6 e IL-10 (contínuas)

Rec24h: recordatório alimentar de 24h; RA7D: recordatório alimentar de 7 dias; QFA: questionário de frequência alimentar; PCR-as: proteína C reativa de alta sensibilidade; PCR: proteína C reativa; IL-6: interleucina 6; IL-10: interleucina 10; N°: número; IDD: índice inflamatório dietético; M: masculino; F: feminino.

3.3. ASSOCIAÇÕES ENTRE IID E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

A apresentação sintetizada das análises estatísticas, resultados e variáveis de ajuste estão na Tabela 4. Após as modificações propostas no artigo de construção do novo IID (Shivappa et al, 2013a), Shivappa et al (2013b) realizaram a validação desta ferramenta, a partir de dados longitudinais do Estudo de Variação Sazonal do Colesterol no Sangue (SEASONS). Nesta

amostra com $n=495$ (Rec24h) e $n=559$ (RA7D) e com número de parâmetros alimentares próximo do ideal, a PCR-as foi associada positivamente ao IID. Com maior razão de chances visualizada quando utilizado o IID em tercís ($OR_{IIDt3vs1} = 1,47$; IC95% 1,03, 2,12 para Rec24h) e ($OR_{IIDt3vs1} = 1,61$; 95% CI 1,15, 2,27 para RA7D), em comparação com o escore contínuo ($OR_{IIDcontínuo} = 1,08$; IC95% 1,01, 1,16 para Rec24h) e ($OR_{IIDcontínuo} = 1,10$; IC95% 1,02, 1,19 para RA7D).

Julia et al (2017), também realizaram uma investigação longitudinal sobre a relação $IID_{vs}PCR-as$. As razões de chances encontradas para essa amostra ($n=1.980$), retirada do estudo *Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants 2* (SU.VI.MAX 2), foram ($OR_{IIDt3vs1} = 1,32$, IC95% 0,98, 1,95; $p=0,16$) e ($OR_{IIDcontínuo} = 1,07$, IC95% 0,97, 1,17; $p=0,16$), expondo mais uma vez uma probabilidade de ter $PCR > 3mg/L$ superior quando utilizados dados do IID em tercís. Porém, nenhuma significância estatística foi observada.

No trabalho de Na, Kim & Sohn (2018) a investigação da associação foi feita a partir de dados da linha de base do *Korean Genome and Epidemiology Study* (KOGES). Nesta amostra, a maior entre os estudos incluídos na revisão ($n=28.086$), a PCR-as esteve associada positiva e significativamente com o IID, desta vez estratificado em quartis ($OR_{IIDq4vs1} = 1,241$, IC95% 1,071, 1,438; $p = 0,002$).

Shin et al (2019), utilizaram dados transversais do *Korea National Health and Nutrition Examination Survey* (KNHANES), ($n=3.014$), e demonstraram associação positiva entre a PCR-as e o IID após ajuste estatístico quando comparados o quinto com o primeiro quintil ($OR_{IIDq5vs1} = 1,70$, IC95% 1,07, 2,69; $p<0,0001$), mas não quando comparados os outros quintis com o primeiro. A maneira de lidar com os dados aqui merecem atenção: o IID foi estratificado em quintis e a PCR-as dicotomizada no nível de $2mg/L$, sob a justificativa de que a população coreana possui valores de PCR mais baixos que nos países ocidentais.

Padin et al (2019), a partir de dados de um ensaio clínico randomizado ($N=105$) que investigou o efeito da suplementação de ômega-3 na inflamação e na depressão, utilizando o método de correlações bivariadas, demonstraram grau de correlação positivo entre o IID e a expressão gênica de $TNF-\alpha$ ($r = 0,18$; $p = 0,087$) e IL-6 ($r = 0,09$; $p > 0,1$), ambos com força de correlação fraca e sem significância estatística. O mesmo estudo testou um modelo de interação para prever expressão gênica de IL-6, e demonstrou ausência de significância estatística quando investigada a interação entre IID e IL-6 no modelo totalmente ajustado (b 0,03, EP 0,03;

$p=0,167$); o que se modificou apenas quando inseridas as três vias de interação de interesse do estudo (IID, adiposidade central e papéis sociais de alto contato), porém com significância estatística limítrofe (b 0,01, EP 0,004; $p=0,049$).

Yang et al (2020), utilizando dados de duas pesquisas nacionais do Japão (NIPPON DATA 2010 e NHNS2010) ($n=2.572$), demonstraram associações positivas entre IID e PCR-as ($\beta_{\text{padronizado}}=0,05$, $\beta_{\text{regressão}}=0,01$, IC95% 0,003, 0,02; $P < 0,01$), porém sem significância estatística. Já Suzuki et al (2020), a partir de uma amostra também japonesa ($n=1.176$), também observaram associações positivas entre os escores IID e a PCR-as de maneira contínua ($\beta=0,048$, IC95% 0,008 a 0,087; $p=0,02$); maior risco no quartil mais alto ($OR_{\text{IIDq4vs1}}=1,32$, IC95% 1,01 a 2,52), assim como um aumento de 9% no risco de altas concentrações de PCR-as a cada ponto do IID ($OR_{\text{IIDcontínuo}}=1,09$, IC95% = 1,01 a 1,19).

Skoczek-Rubińska et al, 2021, numa investigação realizada em mulheres na pós-menopausa ($n=222$), através da ANOVA não paramétrica, encontraram diferença significativa entre os tercis de IID nas concentrações de TNF- α ($p=0,004$), mas não de PCR-as ($p=0,145$) e IL-6 ($p=0,053$). Porém, a análise dos dados não incluiu ajustes de covariáveis para essas associações.

Por fim, Haß et al, 2022, ao comparar adultos jovens ($n=59$) com idosos saudáveis ($n=79$) encontraram associação significativa apenas na relação entre IID e IL-6 em idosos ($\beta_{\text{idosos}}=0,027$, (EP) 0,013, $p=0,037$), mas não em jovens ($\beta_{\text{jovens}}=0,005$, (EP) 0,015, $p=0,752$) ou para ambos os grupos quando avaliada IL-10 ($\beta_{\text{jovens}}=0,021$, erro padrão (EP) 0,016, $p=0,2$ & $\beta_{\text{idosos}}=0,008$, EP 0,006, $p=0,161$).

4 DISCUSSÃO

4.1. EVIDÊNCIAS ENCONTRADAS

Na presente análise, foram encontradas associações positivas e significativas em cinco estudos que avaliaram PCR ($n=7$) como desfecho; em um dos que avaliaram TNF- α ($n=2$); em um ($n=3$) para IL-6 (sendo a associação positiva encontrada apenas em idosos); e nenhuma associação significativa para IL-10 ($n=1$). A associação positiva entre o IID e os marcadores inflamatórios foi majoritária, porém, algumas limitações merecem destaque.

Primeiramente, todos os estudos utilizaram outros projetos de pesquisa, com outros objetivos, para avaliar a associação entre IID e os marcadores da inflamação. Esse modelo de

trabalho pode carregar consigo problemas na seleção e representatividade da amostra; viés este, atenuado em certa medida pelos critérios de inclusão e exclusão levantados. Porém, não elimina em absoluto os riscos, principalmente quando estamos tratando de marcadores tão sensíveis a diversas variáveis como os marcadores inflamatórios, em especial a PCR.

Em segundo lugar, o tamanho das amostras variou muito entre os estudos, com um mínimo de 105 e um máximo de 28.086 indivíduos. Apesar das amostras menores terem sido constituídas aleatoriamente, a validade externa pode ser prejudicada, especialmente por estarmos tratando de estudos observacionais.

Outro ponto que chama atenção é que o IID possui maior poder de previsão quando os dados são analisados de maneira estratificada e sabe-se que, quando se delimita um ponto de corte, seja para a variável explicativa, seja para a variável desfecho, perdem-se informações sobre a amostra e a associação encontrada pode levar a erros de extrapolação.

Esse problema se agrava quando observamos os graus dessa associação. Quando são estatisticamente significativos, os resultados apontam para uma fraca capacidade preditiva, com valores β raramente ultrapassando 0,1, OR pequenos ou com grandes intervalos de confiança, como nos estudos de Suzuki et al (2020) e Shin et al (2019), e coeficiente de correlação fracos. É ilustrativo para esse argumento que, apesar do aumento da força de correlação do IID com a PCR-as a partir modificações feitas por Shiva et al (2013a), o grau de correlação se manteve fraco ($r_{cavichia} = 0,04$, $P = 0,08$; $r_{shivappa} = 0,11$, $P < 0,0001$).

No mesmo sentido aponta o estudo de Julia et al (2017) quando, além de investigar a relação entre o IID e a PCR à longo prazo, faz uma comparação entre este e o índice inflamatório dietético alternativo (IIDA), um índice constituído por grupos alimentares. Os autores demonstraram falta de associação com a PCR à longo prazo para ambas as ferramentas (tendência de P nos tercís=0,16 para IID e 0,10 para IIDA).

Em parte, isso pode ser explicado pelo papel de *proxy* da inflamação, dado à PCR, não refletindo a gênese, mas sim o resultado de uma inflamação já instalada; diminuindo, em tese, a qualidade preventiva do índice. Essa sugestão pode ser demonstrada na pesquisa que buscou quantificar o papel de mediadores da inflamação na relação entre adiposidade visceral e aterosclerose subclínica, de Christen et al (2019).

Tabela 4. Análise estatística, resultados e covariáveis dos estudos

AUTOR /ANO	Análise estatística	Resultados				Covariáveis/ variáveis de ajuste
		PCR	TNF-a	IL-6	IL-10	
Shivappa et al, 2013	Modelos mistos lineares generalizados	Dados contínuos x Tercis IID: ($P < 0,0001$ para R24h e RA7D); (OR IID contínuo= 1,08; IC95% 1,01, 1,16 para Rec24h e OR= 1,10; IC95% 1,02, 1,19 para RA7D); (OR IIDt3vs1= 1,47; IC 95% 1,03, 2,12 para Rec24h); (OR = 1,61; IC 95% 1,15, 2,27 para RA7D)	-	-	-	Idade, sexo, raça, IMC, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, estado civil, HDL-colesterol, colesterol total, uso de medicamentos anti-inflamatórios, estação leve, uso de suplemento de ervas e infecção durante o trimestre do estudo.
Julia et al, 2017*	Regressão logística multivariada	(OR IIDt3vs1 = 1,32, IC95% 0,98, 1,95; $p=0,16$); (OR IID contínuo= 1,07, IC95% 0,97, 1,17; $p=0,16$)	-	-	-	(1) sexo e alocação inicial no grupo de suplementação/placebo do estudo SU.VI.MAX; (2) modelo 1+ idade basal, nível educacional, tabagismo basal, atividade física basal, ingestão energética e número de registros dietéticos disponíveis; (3) modelo 2 + IMC na linha de base.
Na, Kim & Sohn, 2018	Regressão logística	(OR IIDq4vs1 = 1,241, IC 95% 1,071, 1,438; p tendência = 0,002)	-	-	-	idade, sexo, IMC, tabagismo, escolaridade, pressão arterial, ingestão calórica total, uso de anticoncepcional oral e atividade física.
Shin et al, 2019	Regressão logística multivariável	(OR IIDq5vs1 = 1,70, IC 95% 1,07, 2,69; $p<0,0001$)	-	-	-	idade, sexo, educação, estado civil, consumo de álcool, tabagismo, índice de massa corporal, colesterol lipoproteico de alta densidade, e atividade física.

Padin et al, 2019	Correlação bivariada e Modelos de interação entre vias	-	Modelo não ajustado _{DIIvsTNF-α} : $r = 0,18$, ($p = 0,087$);	Modelo não ajustado _{DIIvsIL-6} : $r = 0,09$ ($p > 0,05$); Modelo ajustado _{DIIvsIL-6} : $b = 0,03$, SE $0,03$; $p = 0,167$	-	(1) sem covariáveis; (2) + sexo, idade, educação e raça; (3) + problemas de sono e atividade física.
Yang et al, 2020	Correlação de Spearman e Regressão linear múltipla	Dados brutos: $r = 0,02$, $P = 0,41$. β padronizado = $0,05$, $\beta = 0,01$, IC 95% $0,003$, $0,02$; $P < 0,01$).	-	-	-	idade, sexo, tabagismo, IMC e atividade física
Suzuki et al, 2020	Regressão linear múltipla e Regressão logística multivariada	($\beta = 0,048$, IC 95% $0,008$ a $0,087$; $p = 0,02$); (OR IIDq4vs1 = $1,32$, IC 95% $1,01$ a $2,52$); (OR IIDcontínuo = $1,09$, IC 95% = $1,01$ a $1,19$).	-	-	-	sexo, idade, tabagismo, etilismo, histórico de hipertensão, consumo total de energia e índice de massa corporal.
Skoczek-Rubińska et al, 2021	ANOVA não paramétrica	$p = 0,145$;	$p = 0,004$	$p = 0,053$;	-	Sem ajuste de covariáveis para a relação IID x Marcadores inflamatórios

Haß et al, 2022	Regressão múltipla	linear	-	-	$\beta_{\text{joventes}} = 0,005$, (EP) 0,015, $p=0,752$); $\beta_{\text{idosos}} = 0,027$, (EP) 0,013, $p=0,037$)	$\beta_{\text{joventes}} = 0,021$, (EP) 0,016, $p=0,2$) $\beta_{\text{idosos}} = 0,008$, (EP) 0,006, $p=0,161$).	idade, sexo, atividade física e resistência à insulina
-----------------	--------------------	--------	---	---	---	---	--

* PCR medida através do método tradicional (limite de detecção 1 mg/L);

IID: índice inflamatório dietético; OR: razão de chances/razão de Odds; r: coeficiente de correlação; β : Coeficiente de regressão; EP: Erro padrão

4.2. OUTRAS REVISÕES SISTEMÁTICAS

Chama atenção os achados das revisões sistemáticas em populações com doenças crônicas. Shivappa et al (2018), encontraram associações positivas e significativas entre IID e incidência e mortalidade por doença cardiovascular (DCV) (risco relativo (RR) = 1,36, IC95%: 1,19, 1,57; índice de heterogeneidade $I^2 = 69\%$, $p < 0,001$). Ao mesmo tempo, foi encontrada a mesma evidência de diminuição na capacidade preditiva quando analisados os dados de IID de maneira contínua (RR = 1,08, IC95%: 1,04, 1,12).

O trabalho de Namazi, Larijani e Azadbakht (2018), corroborou com as associações entre IID e mortalidade por DCV, com o acréscimo de achados positivos e significativos para mortalidade por câncer; porém, não foram vistos resultados significativos para risco de síndrome metabólica (SM). Resultado este não confirmado pela revisão de Yi et al. (2021), onde associações positivas e significativas entre IID (Quartil 4 vs Quartil 1) e SM foram encontradas, o mesmo foi visto para seus componentes individuais, com exceção do colesterol HDL.

Com esse panorama à vista, o IID parece ter força de associação mais concreta com desfechos mais duros do ponto de vista epidemiológico (DCV, câncer e mortalidade), do que com desfechos mais flexíveis (marcadores da inflamação e SM).

4.3 UMA HIPÓTESE ACERCA DAS LIMITAÇÕES DO IID

Ao invés de destrinchar a ferramenta por completo, o que seria um objetivo mais condizente com um ensaio teórico, a presente revisão aborda e hipotetiza sobre dois problemas visualizados: a pouca evidência de associações contínuas entre IID e marcadores inflamatórios; e sua força de associação de fraca a moderada. Para isso, é preciso retornar ao ponto de partida do índice.

Na construção do novo IID (SHIVAPPA et al, 2013a), a literatura sobre constituintes alimentares e inflamação foi reunida de maneira mais ou menos sistemática porém, não foi feita uma síntese quantitativa acerca dessas associações; e de maneira insuficiente foi feita uma síntese qualitativa, limitando-se a classificar por cada artigo se os constituintes eram pró ou antiinflamatórios. Os passos responsáveis por trazer algo acerca da magnitude da associação na ferramenta em questão são a ponderação entre os tipos de estudos e a comparação com um banco de dados mundial; todos os outros passos são operações matemáticas que buscam homogeneizar as pontuações dos parâmetros para que eles sejam comparáveis entre si. Ou seja,

quando construída a ferramenta na tentativa de prever a inflamação advinda da dieta, mesmo com seu “rigor científico inovador”, a magnitude da associação entre ambos não foi levada em consideração, o que provavelmente acarreta numa perda de precisão da mesma.

Em síntese, a hipótese gerada aqui é que ao não considerar a magnitude na relação entre parâmetros alimentares individuais e marcadores inflamatórios e priorizar uma classificação dicotômica na construção do IID, a associação entre pontuação geral do IID e marcadores inflamatórios não poderia ser linear. Sugerindo, aos interessados no tema, a construção de uma ferramenta com maior acurácia, utilizando provavelmente modelos de regressão linear para quantificar esta relação de maneira mais precisa. Há necessidade de aprimoramento pois, no caso de se manter uma reduzida força de associação em populações saudáveis, outras ferramentas de avaliação dietéticas ou tipos específicos de dieta seriam iguais ou superiores ao IID quando avaliados custo e tempo necessários para sua aplicação.

CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

As associações positivas entre o IID e marcadores inflamatórios foram majoritárias, porém, sua força de associação e a qualidade das evidências disponíveis, são baixas, o que torna a capacidade preditiva deste índice questionável. Ele parece não ultrapassar os limites dos outros índices de avaliação dietética que utilizam grupos alimentares como variáveis preditoras. São necessárias modificações na construção do índice no sentido de elevar sua precisão e sua utilidade.

REFERÊNCIAS

6 REFERÊNCIAS

- IMAS. Estudo de Carga de Doença Global: gerando evidências, informando políticas de saúde. Seattle, WA: IHME, 2013. Disponível em: <http://www.healthdata.org/...> (Acesso em: fevereiro, 2022).
- VOLP, Ana Carolina Pinheiro et al. Índices dietéticos para avaliação da qualidade de dietas. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 281-296, 2010.
- CAVICCHIA, Philip P. et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. **The Journal of nutrition**, v. 139, n. 12, p. 2365-2372, 2009.
- SHIVAPPA, Nitin et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. **Public health nutrition**, v. 17, n. 8, p. 1689-1696, 2014.
- SHIVAPPA, Nitin 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 nutrition**, v. 17, n. 8, p. 1825-1833, 2014.
- SHIVAPPA, Nitin et al. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 200, 2018.
- YI, Qian et al. Associations of dietary inflammatory index with metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis. **Public health nutrition**, v. 24, n. 16, p. 5463-5470, 2021.
- PADIN, Avelina C. et al. A proinflammatory diet is associated with inflammatory gene expression among healthy, non-obese adults: Can social ties protect against the risks?. **Brain, behavior, and immunity**, v. 82, p. 36-44, 2019.
- JULIA, Chantal 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 Mineraux Antioxydants (SU. VI. MAX) cohort. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 2, p. 306-314, 2017.

POPKIN, Barry M. Nutritional patterns and transitions. **Population & Development Review**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 138–157, 1993. DOI: 10.2307/2938388. Acesso em: 31 jan. 2022.

POPKIN, Barry M. The nutrition transition and obesity in the developing world. In: **JOURNAL OF NUTRITION** 2001, Anais [...]. : Oxford Academic, 2001. p. 871S-873S. DOI: 10.1093/jn/131.3.871s.

OMS. OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019 | As Nações Unidas no Brasil. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e>. Acesso em: 22 fev. 2022.

ZHANG, Yiyang; PROENCA, Ricardo; MAFFEI, Margherita; BARONE, Marisa; LEOPOLD, Lori; FRIEDMAN, Jeffrey M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, [S. l.], v. 372, n. 6505, p. 425–432, 1994. b. DOI: 10.1038/372425a0. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/372425a0>. Acesso em: 17 fev. 2022.

Aires, Margarida de Mello. Fisiologia. - 5. ed. - Rio de Janeiro : **Guanabara Koogan**, 2018.: il. ISBN 978-85-277-3401-11. Fisiologia humana. I. Título. 18-49076

AHIMA, Rexford S.; FLIER, Jeffery S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, 2000. DOI: 10.1016/S1043-2760(00)00301-5. Disponível em: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00301-5](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00301-5). Acesso em: 1 fev. 2022.

SETHI, Jaswinder K.; HOTAMISLIGIL, Gökhan S. The role of TNF α in adipocyte metabolism. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 19–29, 1999. DOI: 10.1006/scdb.1998.0273.

VILLAR-FINCHEIRA, Paulina; SANHUEZA-OLIVARES, Fernanda; NORAMBUENA-SOTO, Ignacio; CANCINO-ARENAS, Nicole; HERNANDEZ-VARGAS, Felipe; TRONCOSO, Rodrigo; GABRIELLI, Luigi; CHIONG, Mario. Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. **Frontiers in Molecular Biosciences**, 2021. DOI: 10.3389/fmolb.2021.641734. Disponível em: www.frontiersin.org.

SCHIEFFER, Bernhard et al. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. **Circulation**, [S. l.], v. 110, n. 22, p. 3493–3500, 2004. DOI: 10.1161/01.CIR.0000148135.08582.97.

SCHIEFFER, Bernhard; SCHIEFFER, Elisabeth; HILFIKER-KLEINER, Denise; HILFIKER, Andres; KOVANEN, Petri T.; KAARTINEN, Maija; NUSSBERGER, Jörg; HARRINGER, Wolfgang; DREXLER, Helmut. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: Potential implications for inflammation and plaque instability. **Circulation**, [S. l.], v. 101, n. 12, p. 1372–1378, 2000. DOI: 10.1161/01.CIR.101.12.1372.

LOPPNOW, Harald; BUERKE, Michael; WERDAN, Karl; ROSE-JOHN, Stefan. Contribution of vascular cell-derived cytokines to innate and inflammatory pathways in atherogenesis Keywords: atherosclerosis • cytokine • ECM accumulation • immunovascular memory • inflammasome • inflammation • innate pathways • interleukin-1 • interleukin-6 • SMC-monocyte-interaction • vascular smooth muscle cells. **J. Cell. Mol. Med**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 485, 2011. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01245.x.

DE WAAL MALEFYT, René; HANS, Yssel; RONCAROLO, Maria Grazia; SPITS, Hergen; DE VRIES, Jan E. Interleukin-10. **Current Opinion in Immunology**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 314–320, 1992. DOI: 10.1016/0952-7915(92)90082-P. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/095279159290082P>. Acesso em: 20 fev. 2022.

SABAT, Robert; GRÜTZ, Gerald; WARSZAWSKA, Katarzyna; KIRSCH, Stefan; WITTE, Ellen; WOLK, Kerstin; GEGINAT, Jens. Biology of interleukin-10. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 331–344, 2010. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.002. Acesso em: 6 fev. 2022.

YI, Qian; LI, Xue; HE, Yazhou; XIA, Wei; SHAO, Jing; YE, Zhihong; SONG, Peige. Associations of dietary inflammatory index with metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. **Public Health Nutrition** Cambridge University Press, , 2021. DOI: 10.1017/S1368980021000288.

YOUNG, Barbara; GLEESON, Maree; CRIPPS, Allan W. C-reactive protein: A critical review. **Pathology**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 118–124, 1991. DOI: 10.3109/00313029109060809. Acesso em: 20 fev. 2022.

CASAS, J. P.; SHAH, T.; HINGORANI, A. D.; DANESH, J.; PEPYS, M. B. C-reactive protein and coronary heart disease: A critical review. **Journal of Internal Medicine**, John Wiley & Sons, Ltd, , 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.02015.x. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2008.02015.x>. Acesso em: 6 fev. 2022.

RABINOVITCH, R. A.; KOETHE, S. M.; KALBFLEISCH, J. H.; PREHEIM, L. C.; RYTEL, M. W. Relationships between alternative complement pathway activation, C-reactive protein, and pneumococcal infection. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 56–61, 1986. DOI: 10.1128/JCM.23.1.56-61.1986. Disponível em: <https://journals.asm.org/journal/jcm>. Acesso em: 20 fev. 2022.

HART, Simon P.; ALEXANDER, Karen M.; MACCALL, Shonna M.; DRANSFIELD, Ian. C-reactive protein does not opsonize early apoptotic human neutrophils, but binds only membrane-permeable late apoptotic cells and has no effect on their phagocytosis by macrophages. **Journal of inflammation (London, England)**, [S. l.], v. 2, 2005. DOI: 10.1186/1476-9255-2-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15927062/>. Acesso em: 21 fev. 2022.

VOLANAKIS, John E.; KAPLAN, Melvin H. Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)**, [S. l.], v. 136, n. 2, p. 612–614, 1971. DOI: 10.3181/00379727-136-35323. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4395924/>. Acesso em: 21 fev. 2022.

VOLANAKIS, John E.; WIRTZ, Karel W. A. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. **Nature**, [S. l.], v. 281, n. 5727, p. 155–157, 1979. DOI: 10.1038/281155A0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/471064/>. Acesso em: 21 fev. 2022.

BHAKDI, Sucharit; TORZEWSKI, Michael; PAPROTKA, Kerstin; SCHMITT, Steffen; BARSOOM, Hala; SURIYAPHOL, Prapat; HAN, Shan Rui; LACKNER, Karl J.; HUSMANN, Matthias. Possible protective role for C-reactive protein in atherogenesis: complement activation by modified lipoproteins halts before detrimental terminal sequence. **Circulation**, [S. l.], v. 109, n. 15, p. 1870–1876, 2004. DOI:

10.1161/01.CIR.0000124228.08972.26. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037531/>. Acesso em: 21 fev. 2022.

ROWE, I. F. et al. Rabbit and rat C-reactive proteins bind apolipoprotein B-containing lipoproteins. **Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 159, n. 2, p. 604–616, 1984.

DOI: 10.1084/jem.159.2.604. Acesso em: 21 fev. 2022.

PEPYS, Mark B.; HIRSCHFIELD, Gideon M. C-reactive protein: a critical update. **The Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 111, p. 1805–1812, 2003. DOI:

10.1172/JCI200318921.

GREENFIELD, Jerry R. et al. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences.

Circulation, v. 109, n. 24, p. 3022-3028, 2004.

YANG, Danfen; WANG, Li; JIANG, Pengfei; KANG, Rui; XIE, Yuanyuan. Correlation between hs-CRP, IL-6, IL-10, ET-1, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Pulmonary Hypertension. **Journal of healthcare engineering**, [S. l.], v. 2022, p. 1–9, 2022. DOI: 10.1155/2022/3247807. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35186226/>. Acesso em: 21 fev. 2022.

LAKHANI, Ishan et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. **Heart Failure Reviews**, 2021. DOI: 10.1007/s10741-020-09927-x. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s10741-020-09927-x>.

LOWE, Gordon D. O.; PEPYS, Mark B. C-reactive protein and cardiovascular disease:

Weighing the evidence. **Current Cardiovascular Risk Reports**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 72–79, 2007. DOI: 10.1007/s12170-007-0012-x.

EIRIKSDOTTIR, G. et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. **BMJ**, [S. l.], v. 342, n. 7794, p. 425, 2011. DOI: 10.1136/bmj.d548. Disponível em: <http://www.bmj.com/>.

PATTERSON, Riuth E.; HAINES, -Pamela S; POPKIN, Barrym. Diet quality index:capturing a multidimensional behavior. **Journal of the American Dietetic Association**, [S. l.], v. 94, p. 57–64, 1994.

CERVATO, Ana Maria; VIEIRA, Viviane Laudelino. Dietetic indexes for the assessment of overall diet quality. **Revista de Nutrição**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 347–355, 2003. DOI: 10.1590/s1415-52732003000300012. Disponível em:

<http://www.scielo.br/j/rn/a/j4Qmsvjyq9PyF7qs76WVRhc/?lang=pt>. Acesso em: 30 jan. 2022.

FUNG, Teresa T.; MCCULLOUGH, Marjorie L.; NEWBY, P. K.; MANSON, Jo Ann E.; MEIGS, James B.; RIFAI, Nader; WILLETT, Walter C.; HU, Frank B. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. **American Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 82, n. 1, p. 163–173, 2005. DOI: 10.1093/ajcn.82.1.163. Disponível em:

<https://academic.oup.com/ajcn/article/82/1/163/4863349>

JENKINS, R. Michael; GUTHRIE, Helen A. Identification of index nutrients for dietary assessment. **Journal of Nutrition Education**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 15–18, 1984. DOI: 10.1016/S0022-3182(84)80051-5.

KREBS-SMITH, Susan M. et al. The effects of variety in food choices on dietary quality. **Journal of the American dietetic association**, v. 87, n. 7, p. 897-903, 1987.

DREWNOWSKI, Adam et al. The Dietary Variety Score: assessing diet quality in healthy young and older adults. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 97, n. 3, p. 266-271, 1997.

KENNEDY, EILEEN T.; OHLS, JAMES; CARLSON, STEVEN; FLEMING, KATHRYN. The Healthy Eating Index. Design and Applications. **Journal of the American Dietetic Association**, [S. l.], v. 95, n. 10, p. 1103–1108, 1995. DOI: 10.1016/S0002-8223(95)00300-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560680/>. Acesso em: 21 fev. 2022.

HAINES, Pamela S.; SIEGA-RIZ, Anna Maria; POPKIN, Barry M. The Diet Quality Index Revised: A measurement instrument for populations. **Journal of the American Dietetic Association**, [S. l.], v. 99, n. 6, p. 697–704, 1999. DOI: 10.1016/S0002-8223(99)00168-6

FISBERG, Regina Mara; MARCHIONI, Dirce Maria Lobo; COLUCCI, Ana Carolina Almada. Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, [S. l.], v. 53, n. 5, p. 617–624, 2009. DOI: 10.1590/s0004-27302009000500014. Acesso em: 16 fev. 2022.

SCHWINGSHACKL, Lukas; MISSBACH, Benjamin; KÖNIG, Jürgen; HOFFMANN, Georg. **Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis** *Public Health Nutrition*, 2015. DOI: 10.1017/S1368980014001542.

Disponível em: <https://www.cambridge.org/core>.

SERRA-MAJEM, Lluís; ROMAN, Blanca; ESTRUCH, Ramón. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean Diet: A systematic review. *In: NUTRITION REVIEWS 2006, Anais [...]*. : John Wiley & Sons, Ltd, 2006. p. S27–S47. DOI:

10.1111/j.1753-4887.2006.tb00232.x. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00232.x>. Acesso em: 16 fev. 2022.

BENDALL, C. L. et al. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 58, n. 18, p. 3070-3084, 2018.

BUCKLAND, G.; BACH, A.; SERRA-MAJEM, L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. **Obesity reviews**, v. 9, n. 6, p. 582-593, 2008.

CARVALHO, Carolina A.; SILVA, Antônio Augusto M.; ASSUNÇÃO, Maria Cecília F.; FONSECA, Poliana Cristina A.; BARBIERI, Marco Antonio; BETTIOL, Heloisa; SHIVAPPA, Nitin; HÉBERT, James R. The dietary inflammatory index and insulin resistance or metabolic syndrome in young adults. **Nutrition**, [S. l.], v. 58, p. 187–193, 2019. DOI: 10.1016/j.nut.2018.07.014. Acesso em: 28 jan. 2022.

HÉBERT, James R.; SHIVAPPA, Nitin; WIRTH, Michael D.; HUSSEY, James R.; HURLEY, Thomas G. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII) - Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. **Advances in Nutrition**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 185–195, 2019. DOI: 10.1093/advances/nmy071.

CAMARGO-RAMOS, Claudia Marcela et al. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk parameters in overweight and sedentary subjects. **International journal of environmental research and public health**, v. 14, n. 10, p. 1104, 2017.

FOWLER, Mackenzie E.; AKINYEMIJU, Tomi F. Meta-analysis of the association between dietary inflammatory index (DII) and cancer outcomes. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 141, n. 11, p. 2215–2227, 2017. DOI: 10.1002/IJC.30922. Acesso em: 17 fev. 2022.

RAMALLAL, Raúl; TOLEDO, Estefanía; MARTÍNEZ, J. Alfredo; SHIVAPPA, Nitin; HÉBERT, James R.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, Miguel A.; RUIZ-CANELA, Miguel. Inflammatory potential of diet, weight gain, and incidence of overweight/obesity: The SUN cohort. **Obesity**, [S. l.], v. 25, n. 6, p. 997–1005, 2017. DOI: 10.1002/oby.21833. Disponível em: www.obesityjournal.org.

WANG, Jian; ZHOU, Yao; CHEN, Kang; JING, Yuntian; HE, Jiaan; SUN, Hongxiao; HU, Xinhua. Dietary inflammatory index and depression: A meta-analysis. **Public Health Nutrition**, 2019. DOI: 10.1017/S1368980018002628. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core>.

MOOLA, S; MUNN Z; TUFANARU C; AROMATAZIS E; SEARS K; SFETCU R; CURRIE M; QURESHI R; MATTIS P; LISY K; MU P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBİ Manual for Evidence Synthesis**. JBİ, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>

CAPP, Edison; NIENOV, Otto Henrique. Bioestatística quantitativa aplicada. 2020.

NA, Woori; KIM, Misung; SOHN, Cheongmin. Dietary inflammatory index and its relationship with high-sensitivity C-reactive protein in Korean: data from the health examinee cohort. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 62, n. 1, p. 83-88, 2018.

SHIVAPPA, Nitin et al. Association between the Dietary Inflammatory Index (DII) and urinary enterolignans and C-reactive protein from the National Health and Nutrition Examination Survey-2003–2008. **European journal of nutrition**, v. 58, p. 797-805, 2019.

SHIVAPPA, Nitin 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. **Molecular nutrition & food research**, v. 61, n. 4, p. 1600630, 2017.

SHIN, Dayeon et al. Dietary inflammatory index is positively associated with serum high-sensitivity C-reactive protein in a Korean adult population. **Nutrition**, v. 63, p. 155-161, 2019.

HAß, U. et al. Dietary Inflammatory Index and Cross-Sectional Associations with Inflammation, Muscle Mass and Function in Healthy Old Adults. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 26, n. 4, p. 346-351, 2022.

PADIN, Avelina C. et al. A proinflammatory diet is associated with inflammatory gene expression among healthy, non-obese adults: Can social ties protect against the risks?. **Brain, behavior, and immunity**, v. 82, p. 36-44, 2019.

YANG, Yunqing et al. Dietary inflammatory index positively associated with high-sensitivity C-reactive protein level in Japanese from NIPPON DATA2010. **Journal of epidemiology**, v. 30, n. 2, p. 98-107, 2020.

SUZUKI, Koji et al. Association between dietary inflammatory index and serum C-reactive protein concentrations in the Japan collaborative cohort study. **Nagoya journal of medical science**, v. 82, n. 2, p. 237, 2020.

SKOCZEK-RUBIŃSKA, Aleksandra et al. Inflammatory potential of diet is associated with biomarkers levels of inflammation and cognitive function among postmenopausal women. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2323, 2021.

CHRISTEN, T. et al. The role of inflammation in the association between overall and visceral adiposity and subclinical atherosclerosis. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 29, n. 7, p. 728-735, 2019.

NAMAZI, Nazli; LARIJANI, Bagher; AZADBAKHT, Leila. Índice inflamatório dietético e sua associação com o risco de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e mortalidade: uma revisão sistemática e meta-análise. **Hormone and Metabolic Research**, v. 50, n. 05, pág. 345-358, 2018.