UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Saúde Pública

**Análise comparativa da resposta de marcadores metabólicos, de
aterogênese e de resistência à insulina à Dieta Cardioprotetora Brasileira
– DICA-Br – na prevenção cardiovascular secundária**

Maria Beatriz Ross Fernandes

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Nutrição em
Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências**

**Área de concentração: Nutrição em
Saúde Pública**

**Orientadora: Prof^a. Titular Sandra
Roberta G. Ferreira Vivolo**

São Paulo

2015

**Análise comparativa da resposta de marcadores metabólicos, de
aterogênese e de resistência à insulina à Dieta Cardioprotetora Brasileira
– DICA-Br – na prevenção cardiovascular secundária**

Maria Beatriz Ross Fernandes

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Nutrição em
Saúde Pública para obtenção do título
de Mestre em Ciências**

**Área de concentração: Nutrição em
Saúde Pública**

**Orientadora: Prof^a. Titular Sandra
Roberta G. Ferreira Vivolo**

São Paulo

2015

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução configure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

Fernandes, MBR

Análise comparativa da resposta de marcadores metabólicos, de aterogênese e de resistência à insulina à Dieta Cardioprotetora Brasileira – DICA-Br - na prevenção cardiovascular secundária. São Paulo, 2015

p.1 - 84

Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Programa de Pós Graduação em Nutrição em Saúde Pública.

1. Fatores de risco cardiovascular
2. Inflamação
3. Resistência à insulina
4. Prevenção secundária
5. Dieta

DEDICATÓRIA

À minha querida mãe, Monica, por ter me dado a oportunidade da vida.
Aos meus irmãos, Pedro e Marcos, por todo incentivo e coragem para o ingresso
na área acadêmica.
Ao meu amado esposo, Clayton, por todo apoio, companheirismo e paciência.

AGRADECIMENTOS

À Professora Sandra Roberta G. Ferreira Vivolo, minha orientadora, por me permitir ingressar na área acadêmica e acreditar em mim. Meus sinceros agradecimentos por seus ensinamentos nesses quase dois anos de convivência.

À equipe coordenadora do Projeto DICA-Br do Hospital do Coração: Ângela Ferreira, Camila Torreglosa, Enilda Lara, Jacqueline Silva, Rafael Marques, Rosa Bosquetti, Rosana Perim, Otávio Berwanger. Especial agradecimento à Dra. Bernardete Weber, por me encorajar e permitir a utilização dos dados e materiais do projeto DICA-Br em minha dissertação de mestrado.

Às colegas de pós-graduação Ângela Bersch e Marcella Omena e ao professor Marcelo Macedo Rogero, sem os quais não teria sido possível realizar esse projeto.

Às colegas de profissão Cristiane Kovacs e Renata Alves e Dr. Daniel Magnoni do Departamento de Nutrição do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ao Prof. Dr. Mario Hirata e a Dra. Paula Ortiz do Departamento de Biologia Molecular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia por toda ajuda.

Aos funcionários da Pós Graduação, em especial, à Geni Sampaio por toda a colaboração e ajuda com a organização das amostras e a Alessandra e Diego da secretaria.

Às colegas Adriana, Milena, Luciana, Carol e Bianca pelo apoio e acolhida gratuitos.

Aos professores Dra. Dirce Marchioni e Dr. Paulo A. Lotufo por suas estimadas contribuições na Banca de Qualificação, fundamentais para um melhor norteamento deste projeto.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram com esse projeto.

APRESENTAÇÃO

O projeto de pesquisa que deu origem a esta dissertação de mestrado foi elaborado a partir de pesquisa matriz, multicêntrica, intitulada “EFEITO DO PROGRAMA ALIMENTAR BRASILEIRO CARDIOPROTETOR NA REDUÇÃO DE EVENTOS E FATORES DE RISCO NA PREVENÇÃO SECUNDÁRIA PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO (DICA Br)”. O projeto matriz conta com o financiamento do PROADI-SUS e coordenação do Hospital do Coração. Esta dissertação foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, um dos hospitais parceiros do estudo matriz.

RESUMO

Fernandes MBR. Análise comparativa da resposta de marcadores metabólicos, de aterogênese e de resistência à insulina à Dieta Cardioprotetora Brasileira– DICA-Br na prevenção cardiovascular secundária [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2015.

Introdução: A morbi-mortalidade por DCV representa relevante problema de saúde pública da atualidade. Os mecanismos envolvidos na aterogênese envolvem a inflamação e resistência à insulina. Diante das evidências de que hábitos saudáveis são capazes reduzir eventos cardiovasculares e da baixa adesão à dieta saudável, foi elaborada a Dieta Cardioprotetora Brasileira– DICA-Br, utilizando conceitos de densidade energética e de nutrientes para auxiliar a orientação dietética. **Objetivo:** Comparar os efeitos da DICA-Br com a orientação alimentar habitual do sistema de saúde pública quanto a fatores de risco tradicionais, biomarcadores circulantes de aterogênese e índice de resistência à insulina em sub-amostra do estudo matriz. A amostra incluiu 212 adultos que apresentaram prévio evento cardiovascular, alocados aleatoriamente para o grupo DICA-Br ou Controle (orientações alimentares habitualmente usadas no SUS). A DICA-Br diferencia-se pelo fato de incluir alimentos brasileiros e pela estratégia educacional. No basal e após 6 meses das intervenções foram obtidos dados clínicos e as concentrações de glicose de jejum, insulina, perfil lipídico, PCR, MCP-1, VCAM-1, ICAM-1 e selectina-E, comparados por testes t de Student ou equivalentes não paramétricos. **Resultados:** Os grupos DICA-Br e Controle apresentaram resultados similares após as intervenção, respectivamente quanto às reduções de peso ($76,6 \pm 13,9$ para $75,1 \pm 14,0$ e $75,5 \pm 13,1$ para $74,4 \pm 13,2$ kg; $p < 0,001$), circunferência da cintura ($100,0 \pm 11,1$ para $98,1 \pm 12,0$ e $99,3 \pm 10,4$ para $98,2 \pm 10,2$ cm; $p < 0,05$), pressão arterial sistólica (132 ± 22 para 125 ± 17 e 133 ± 21 para 124 ± 18 mmHg; $p < 0,05$) e diastólica (79 ± 10 para 73 ± 10 e 77 ± 13 para 71 ± 11 mmHg; $p < 0,05$). As ingestões de energia total, gordura total e saturada também reduziram significativamente, porém sem correlação com medidas antropométricas. As intervenções não induziram mudanças em variáveis bioquímicas, de adesão celular e inflamação e HOMA-IR e tiveram comportamentos semelhantes quanto a estas variáveis. **Conclusões:** DICA-Br e orientação alimentar habitual induzem efeitos similares sobre fatores de risco cardiovasculares tradicionais, biomarcadores de aterogênese e resistência à insulina. Desconhece-se se a DICA-Br poderá ser estratégia de educação alimentar alternativa às orientações dietéticas padrão a ser empregada no sistema público de saúde, capaz de reduzir a adiposidade corporal de indivíduos de alto risco.

Descritores: Fatores de risco cardiovascular, inflamação, resistência à insulina, prevenção secundária, dieta

ABSTRACT

Fernandes MBR. Comparative analysis of responses of metabolic markers, atherogenesis and insulin resistance to the Brazilian Cardioprotective Diet – DICA-Br in secondary cardiovascular prevention [Master degree]. São Paulo. School of Public Health, University of São Paulo; 2015.

Background: Nowadays, morbidity and mortality due to CVD represent relevant public health problem. The mechanisms of atherogenesis involve inflammation and insulin resistance. Considering that healthy habits are able to reduce cardiovascular events and the low compliance to healthy diet, the Brazilian Cardioprotective Diet – DICA-Br was proposed using concept of energy and nutrients density to help dietary guidance.

Objective: To compare the effects of DICA-Br with the usual food orientation delivered by the public health system to traditional risk factors, circulating biomarkers of atherogenesis and insulin resistance index, in sub-study sample of the main study. The sample consisted of 212 adults with overt atherosclerosis, randomly allocated to the DICA-Br or Control group (usual dietary guidelines used in SUS). The differential of DICA-Br is that it includes Brazilian foods and the innovative educational strategy. At baseline and after 6 months of interventions, clinical data and fasting glucose, insulin, lipids, CRP, MCP-1, VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin concentrations were obtained and compared by Student t test or the non-parametric correspondent ones. **Results:** DICA-Br and Control group showed similar results after 6 months of intervention concerning respectively, weight loss (76.6 ± 13.9 to 75.1 ± 14.0 and 75.5 ± 13.1 to 74.4 ± 13.2 kg; $p < 0.001$), waist circumference (100.0 ± 11.1 to 98.1 ± 12.0 and 99.3 ± 10.4 and 98.2 ± 10.2 cm; $p < 0.05$), systolic (132 ± 22 to 125 ± 17 and 133 ± 21 to 124 ± 18 mmHg, $p < 0.05$) and diastolic blood pressure (79 ± 10 to 73 ± 10 and 77 ± 13 to 71 ± 11 mmHg, $p < 0.05$). Total energy, total fat and saturated fat intakes also reduced significantly, but no correlation was found with anthropometric measurements. The interventions did not induce changes in metabolic variables, cell adhesion molecules and inflammation biomarkers and HOMA-IR and both showed similar results regarding these variables. **Conclusion:** The DICA-Br and usual food counseling induce similar effects on traditional cardiovascular risk factors, biomarkers of atherogenesis and insulin resistance. It is unknown whether the DICA-Br will be an alternative approach for dietary education to the standard strategy to be employed in the public health system, able to reduce the body fat in high-risk individuals.

Keywords: Cardiovascular risk factors, inflammation, insulin resistance, secondary prevention, diet

LISTA DE ABREVIATURAS

AG – Ácidos graxos	LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade
AGS – Ácidos graxos saturados	LDLox - Lipoproteína de baixa densidade oxidada
Apo – Apolipoproteína	LPS - Lipopolissacárideo
AVC – Acidente vascular cerebral	MCP-1 – Proteína 1 quimiotática de monócito
CHO – Carboidrato	MUFA – Ácido graxo monoinsaturado
DAC – Doença arterial coronariana	NF-κB – Fator nuclear kappa B
DAP – Doença arterial periférica	n-3 – Ômega 3
DCNT – Doenças crônicas não-transmissíveis	OMS – Organização Mundial de Saúde
DCV – Doenças cardiovasculares	PCR – Proteína C reativa
DICA-Br – Dieta cardioprotetora brasileira	POF – Pesquisa de Orçamentos Familiares
DM – Diabetes mellitus	PUFA – Ácido graxo poliinsaturado
GLUT-4 – Transportador 4 de glicose	RI – Resistência à Insulina
HAS – Hipertensão arterial sistêmica	RL – Radicais livres
HCor – Hospital do Coração	SUS – Sistema Único de Saúde
HDL-c – Lipoproteína de alta densidade	TG – Triglicérides
HOMA – Homeostasis model assessment	TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa
IDL – Lipoproteína de densidade intermediária	TLR – Receptores do tipo toll
IMC – Índice de massa corporal	VCAM-1 – Molécula de adesão celular vascular 1
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística	VLDL – lipoproteína de muito baixa densidade
ICAM-1 – Molécula de adesão intracelular 1	
IL – Interleucina	
IR – Resistência à Insulina	
IRS-1 – Substrato 1 do receptor de insulina	

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Aspectos epidemiológicos da doença cardiovascular.....	13
1.2 Aspectos fisiopatológicos da DCV aterosclerótica	15
1.3 Biomarcadores do processo aterosclerótico.....	17
1.3.1 Perfil lipídico e risco cardiovascular	17
1.3.2 Proteína C reativa	18
1.3.3 Moléculas de adesão	19
1.3.4 Proteína quimiotática 1 de monócitos (MCP-1)	20
1.4 A resistência à insulina e a aterogênese.....	21
1.5 Fatores dietéticos e doença cardiovascular	23
1.6 O Programa DICA-Br.....	26
1.7 Justificativa e hipótese.....	27
2. OBJETIVOS	28
3. MATERIAL E MÉTODOS	28
3.1 Delineamento	28
3.2 Amostra	29
3.3 Protocolo de pesquisa.....	30
3.3.1 Intervenção pela DICA-Br.....	31
3.3.2 Intervenção controle (dieta padrão)	33
3.4 Variáveis de interesse	33
3.4.1 Antropometria.....	33
3.4.2 Pressão arterial.....	34
3.4.3 Tabagismo.....	34
3.4.4 Atividade física	34
3.4.5 Medicação	35
3.4.6 Classificação sócio-econômica.....	35
3.4.7 Recordatório alimentar de 24 horas	35
3.4.8 Métodos analíticos.....	36
3.4.9 Análise estatística.....	36
4. RESULTADOS	38

5. DISCUSSÃO.....	47
6. CONCLUSÃO.....	52
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
LISTA DE FIGURAS.....	66
ANEXOS.....	75
CURRÍCULO LATTES.....	83

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos epidemiológicos da doença cardiovascular

Doenças do aparelho circulatório entre outras doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs) estão entre as prioridades da saúde pública da maioria dos países da atualidade. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) revelam que em 2012, 17,5 milhões de mortes foram atribuídas às doenças cardiovasculares (DCV), representando 31% das mortes no mundo¹. A projeção de 23 milhões para 2030 é alarmante. Países de renda baixa e média são os mais afetados, onde ocorrem mais de 80% das mortes cardiovasculares, incidindo de forma semelhante em homens e mulheres. No Brasil, apesar de seu declínio, as taxas de mortalidade são mais elevadas que a maioria dos outros países, norte-americanos, europeus e da América do Sul².

A DCV acarreta consequências devastadoras para a qualidade de vida dos indivíduos e para os serviços de saúde. Este cenário no nosso meio está bem documentado por dados do Ministério da Saúde³. O acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), ao lado do câncer, diabetes mellitus (DM) e doenças respiratórias crônicas, alcançam grandes proporções, responsáveis em conjunto por 70% de todas as causas de óbito. As perdas econômicas globais em decorrência das DCNT entre 2011 e 2030 estão estimadas em espantosos 47 trilhões de dólares³.

As DCNTs são justificadas pelas mudanças na pirâmide demográfica, caracterizadas por maior percentual de indivíduos adultos e idosos, quando estas doenças se manifestam com maior frequência. A longevidade propicia exposição mais longa a fatores de risco. Entre estes, destacam-se a obesidade e suas comorbidades, resultantes, em grande parte, do moderno estilo de vida⁴. Industrialização, urbanização e desenvolvimento econômico provocaram essa mudança no estilo de vida das populações. A maior disponibilidade de alimentos e avanços tecnológicos trouxeram consequências negativas no que se refere aos padrões dietéticos, nível de atividade física e estresse psicossocial. Estima-se que,

em 2020, dois terços do gasto global com doenças serão atribuídos às DCNTs decorrentes do consumo calórico excessivo e inatividade física⁵.

Esta situação tem sido vivenciada por um número crescente de brasileiros. A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) aponta aumento das cifras de obesidade de 1974 a 2009: o excesso de peso (índice de massa corporal – IMC ≥ 25 kg/m²) quase triplicou em homens (de 18,5% para 50,1%) e, em mulheres, foi de 28,7% para 48%⁶. O percentual de indivíduos obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) cresceu mais de quatro vezes entre os homens (2,8 a 12,4%), e mais de duas vezes entre as mulheres (8 a 16,9%)⁷.

A presença de obesidade comumente cursa com os tradicionais fatores de risco cardiovascular apontados nas coortes de Framingham, tais como elevação dos níveis pressóricos e distúrbios do metabolismo de lípides e da glicose⁸. O INTERHEART reforçou o papel destes tradicionais fatores de risco para ocorrência de IAM⁹. Da mesma forma, o estudo AFIRMAR, desenvolvido em 104 hospitais de 51 cidades do Brasil, confirma a associação da história familiar, tabagismo, obesidade, HAS, DM e dislipidemia com IAM¹⁰.

Mudanças no estilo de vida representam importante estratégia para controle de diversos fatores de risco, em particular aqueles relacionados à dieta, inatividade física e tabagismo, potencialmente capazes de reduzir a incidência dos eventos cardiovasculares¹¹. Recomendações nutricionais da OMS são estabelecidas com base no nível de evidência científica relativa ao papel protetor ou deletério de alimentos e/ou nutrientes na saúde¹². Há consenso de que uma alimentação saudável deve conter alta quantidade de legumes, verduras, frutas e grãos integrais e ser pobre em gorduras saturadas e *trans*. Resultados favoráveis diante destas mudanças referem-se mais frequentemente à prevenção primária da DCV¹⁴. Menos numerosas são as evidências sobre benefícios de medidas não-farmacológicas na prevenção secundária da DCV aterosclerótica; porém, a sociedade científica as recomenda como importantes coadjuvantes do tratamento farmacológico¹⁵.

Manutenção de estilo de vida saudável no longo prazo representa barreira importante ao sucesso de programas de prevenção cardiovascular primária ou secundária. São necessárias novas abordagens de intervenção para melhorar a

adesão às medidas comportamentais frente a um ambiente desfavorável. Mesmo no Brasil com heterogeneidade da distribuição de renda, o ambiente pode ser considerado obesogênico. Contribuem para tanto os avanços tecnológicos e automação que reduzem o nível de atividade física e elevam a oferta de alimentos altamente calóricos de baixo custo. Particularmente, o estrato da população com menor acesso à educação tem sido associado ao consumo de alimentos com maior densidade energética¹⁶.

A importância da aterosclerose no cenário de morbi-mortalidade global, associada aos comprovados benefícios de mudanças em estilo de vida no prognóstico das DCV, desperta interesse de médicos e pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento há mais de um século¹⁷. Apesar disso, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não estão completamente elucidados. Estratégias comportamentais efetivas para alterar o estilo de vida a fim de reduzir os desfechos são altamente desejáveis.

1.2 Aspectos fisiopatológicos da DCV aterosclerótica

São amplamente reconhecidos os danos à parede arterial causados pela elevação da pressão arterial, tabagismo e anormalidades do metabolismo da glicose e lípidos. Ao lado da inatividade física são apontados como os tradicionais fatores de risco para DCV aterosclerótica. De forma coerente, o manejo adequado da HAS, da colesterolemia e glicemia e a cessação do fumo mostram-se capazes de reduzir o risco de eventos e morte cardiovascular¹⁸. Porém, mesmo com o controle destes fatores resta um risco residual, indicando que o aprofundamento do conhecimento sobre a fisiopatologia da aterosclerose pode fornecer subsídios para melhor prever suas complicações.

Sabe-se também que alterações decorrentes do processo aterosclerótico podem ser detectadas precocemente no ciclo da vida, influenciadas por fatores genéticos e ambientais, inclusive no intra-útero²⁰. Uma anormalidade precoce neste processo é a disfunção endotelial frente à exposição a fatores etiopatogênicos, que geram estresse oxidativo e um estado pró-inflamatório. O estímulo para que monócitos adentrem pela íntima são moléculas de adesão, expressas na superfície

endotelial. Uma vez no espaço subendotelial, os monócitos apresentam receptores específicos aos quais se liga o MCP-1 (Proteína 1 quimiotática de monócito), responsável pela ativação de outros mediadores inflamatórios²¹. Na camada íntima, este monócito – que passou a ser um macrófago – fagocita partículas lipídicas, particularmente as LDL-c modificadas, assumindo aspecto espumoso com papel perpetuador da resposta inflamatória²¹.

A ativação que ocorre nesta camada também estimula a migração de células musculares as quais produzem colágeno, elastina e elastases, que estabilizam o ateroma^{22,23}. Cronicamente, há obstrução do lúmen arterial pela placa ateromatosa que está sujeita a rupturas, desencadeando os fenômenos trombo-embólicos que podem ser fatais¹⁸.

As últimas décadas foram marcadas por investigações buscando identificar novos biomarcadores circulantes envolvidos na aterosclerose que pudessem aprimorar a capacidade de predição de eventos cardiovasculares²⁴. Isso decorreu em parte da constatação da considerável proporção de indivíduos que sofrem eventos cardiovasculares com pouco ou nenhum fator de risco tradicional²⁵. Sendo a adiposidade corporal excessiva característica marcante das populações atuais²⁶, tem sido grande o interesse em explicar sua associação ao risco cardiovascular.

O tecido adiposo hipertrofiado, em especial o visceral, se constitui em importante fonte de citocinas, entre estas a MCP-1 que estimula sua infiltração por macrófagos. Estas células em conjunto exacerbam a produção de citocinas inflamatórias que comprometem a sinalização insulínica e reduzem a captação de glicose, configurando um estado de resistência à insulina²⁷. Ao ganharem o sistema porta, adipocitocinas são capazes de estimular a síntese hepática de proteínas de fase aguda (proteína C reativa e fibrinogênio) com reflexos nas suas concentrações sanguíneas. Dessa forma, a obesidade contribui para elevar os níveis circulantes de biomarcadores inflamatórios, determinado a condição denominada de inflamação sub-clínica ou de baixo grau.

1.3 Biomarcadores do processo aterosclerótico

1.3.1 Perfil lipídico e risco cardiovascular

Anormalidades nas concentrações lipídicas estão intimamente envolvidas na aterogênese. A dislipidemia associada a alto risco cardiovascular caracteriza-se por concentrações elevadas de LDL-c, especialmente decorrentes das partículas pequenas e densas, baixas de HDL-c e hipertrigliceridemia. Este quadro relaciona-se ao estado de resistência à insulina, comumente presente na obesidade²⁸.

O tecido adiposo visceral aumentado eleva a liberação de ácidos graxos livres que, ofertados ao fígado, estimulam a produção de triglicérides (TG) com consequente aumento na concentração sanguínea de VLDL-c. Com o aumento da proporção de colesterol na partícula lipídica há formação da LDL-c, principal lipoproteína associada à DCV³¹. A apolipoproteína B100 (apo B) está presente na estrutura da LDL-c bem como de outras lipoproteínas aterogênicas (VLDL-c e IDL-c). Hoje se sabe que também o tamanho das LDL-c é importante na predição do risco^{32,33}. A mensuração das subclasses de LDL permite a definição de dois fenótipos, sendo o “B” caracterizado pela alta proporção de partículas pequenas e densas. Estas passam para o espaço subendotelial com maior facilidade, são mais susceptíveis à oxidação e estimulam a migração dos monócitos que se transformarão em células espumosas, acentuando a inflamação do processo aterosclerótico³⁰. Indivíduos com DM ou síndrome metabólica apresentam mais frequentemente o fenótipo B^{34,35}. A LDL pode, ainda, sofrer modificações estruturais (LDL oxidada, LDL glicosilada), que as tornam mais pró-inflamatórias.

Ao contrário das LDL-c, as HDL-c têm efeito protetor a eventos cardiovasculares^{31,32,36}. A formação da HDL inicia-se com a síntese hepática de apolipoproteína A-I (apo A) que se associa a colesterol e fosfolípidos e atinge a circulação. A captura de colesterol pela HDL é chamada transporte reverso de colesterol. O excesso de colesterol oriundo dos tecidos periféricos retorna ao fígado via HDL-c, onde é reaproveitado ou eliminado na bile. A literatura carece de estudos que esclareçam definitivamente o papel das sub-frações de HDL no processo aterosclerótico.

Além da determinação do perfil lipídico do plasma, a dosagem de apolipoproteínas A-I e B podem complementar a investigação da dislipidemia. Em estando a apo B100 mais presente nas lipoproteínas aterogênicas (VLDL, IDL e LDL) e a apo A-I na HDL, a razão entre apo B/apo A tem sido empregada para refletir o equilíbrio entre as partículas lipídicas, mostrando-se útil na predição de eventos cardiovasculares após o ajuste para fatores de risco tradicionais^{37,38}. Na mesma linha, associações da espessura média-intimal sugerem ser preditora precoce de aterosclerose³⁸. Apesar destas evidências, as apolipoproteínas não estão preconizadas para diagnóstico da dislipidemia ou estimativa de risco³⁹.

Entre as substâncias pró-inflamatórias estimuladas pelas LDL-c modificadas destaca-se a fosfolipase A₂ associada a lipoproteínas (Lp-PLA₂)⁴⁰, cuja concentração sanguínea e atividade se associaram a eventos cardiovasculares, independentemente de outros fatores de risco^{41,42,43}. Alguns autores têm proposto seu uso como marcador de risco cardiovascular^{44,45}.

A lipoproteína (a) – Lp(a) associa-se a ações aterogênicas e trombogênicas e suas concentrações sanguíneas a risco cardiovascular⁴⁶. Sugere-se que a Lp(a) possa ser utilizada como um segundo fator de risco para apoiar metas inferiores para o colesterol LDL-c em certos indivíduos⁴⁷.

1.3.2 Proteína C reativa

A aterosclerose, por ser uma doença de natureza inflamatória, é potencialmente identificável por meio de biomarcadores de inflamação circulantes. Certos biomarcadores sistêmicos mostram-se preditivos de DCV, em especial a determinação ultrassensível da proteína C reativa (PCR) que em diversos estudos foi capaz de melhorar a predição do risco de eventos avaliado pelo perfil lipídico^{48,49}.

A síntese hepática de PCR é estimulada pelo *tumor necrosis fator-α* (TNF-α) e interleucinas (IL-6), produzidos por macrófagos e adipócitos viscerais. Suas concentrações, avaliadas por ensaio ultrassensível, foram preditivas de eventos cardiovasculares, independente dos clássicos fatores de risco^{50,51}. Discute-se se a PCR seria apenas um marcador ou se exerceria papel patogênico na aterogênese^{50,51}. Estes achados motivaram a proposição de novas equações

preditivas de risco, complementares ao consagrado escore de risco cardiovascular de Framingham^{50,51}.

No WOSCOPS confirmou-se o papel preditivo da PCR > 3 mg/L de DVC e DM⁵¹. Em portadores de angina, a concentração de PCR correlacionou-se positivamente com risco de eventos coronarianos^{52,53}. Em indivíduos com evento cardiovascular prévio, a PCR elevada associou-se à mortalidade nos primeiros seis meses após o primeiro IAM^{54,55}. Também em prevenção primária, a PCR também revelou ser fator preditivo independente de IAM em homens saudáveis, similar à capacidade da colesterolemia e dos níveis de pressão arterial^{56,57}.

Ao se considerar a PCR em conjunto com os fatores tradicionais, mais de 30% de indivíduos classificados como de risco intermediário são reclassificados para categorias de menor ou maior risco cardiovascular. Alguns autores afirmam que a capacidade preditiva da PCR é tão importante quanto à da LDL-c, ou da HDL-c ou da pressão arterial⁵⁸.

1.3.3 Moléculas de adesão

Entre as adipocitocinas com repercussão no risco cardiovascular de indivíduos obesos, destacam-se as denominadas moléculas de adesão que pertencem à família das imunoglobulinas e são solúveis no plasma. Dentre estas estão as selectinas, VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular 1) e ICAMs (molécula de adesão intracelular). Estas moléculas também são expressas no território arterial, constituindo-se em estímulo para fixação e migração de monócitos da circulação para o espaço subendotelial. Os monócitos aderidos à superfície da parede vascular apresentam receptores CCR2 aos quais se liga o MCP-1, que ativa mediadores e amplifica sinais pró-inflamatórios^{59,60}. Ao se diferenciarem em macrófagos, fagocitam as LDL-c (células espumosas) dando início à formação do ateroma.

Moléculas de adesão celular também têm sido utilizadas como biomarcadores de doenças cardiometabólicas, uma vez que concentrações plasmáticas elevadas foram encontradas em portadores com doença coronariana, HAS e DM⁵⁹. Em alguns estudos, concentrações aumentadas de novos biomarcadores mostraram-se

preditivos de eventos cardiovasculares^{60,61}. Particularmente no que se refere às concentrações séricas de ICAM-1 e selectina-E, estas foram associadas a risco de DM⁶². Altas concentrações de selectina-E mostraram-se associadas com hiperglicemia e RI em indivíduos diabéticos e doença isquêmica do coração^{63,64}.

Apesar destas evidências, ainda não está totalmente claro se a determinação de moléculas de adesão, isolada ou em conjunto com outros marcadores, melhoraria a capacidade de se identificar os indivíduos de maior risco cardiometabólico e/ou em estágio mais precoce.

1.3.4 Proteína quimiotática 1 de monócitos (MCP-1)

A MCP-1 é um potente fator atraente de monócitos e macrófagos, secretada por vários tipos celulares, induzida por estresse oxidativo, citocinas ou fatores de crescimento. Embora a maior fonte de MCP-1 sejam as células imunes, outros tipos celulares como as células endoteliais podem produzir esta quimiocina⁶⁵. Também há evidências de que pré-adipócitos produzem MCP-1 em resposta a estímulos como do TNF- α , interleucinas e interferon- γ . No território arterial, esta proteína tem capacidade de atrair monócitos da circulação para o interior da parede arterial⁶⁶, estando, portanto, implicada em fase precoce da aterogênese, à semelhança das moléculas de adesão endotelial.

Elevações das concentrações sanguíneas de MCP-1 refletem dano ao endotélio e já foram associadas a risco cardiovascular⁶⁷.

A atração de monócitos para o espaço subendotelial vascular estimulada pela MCP-1 dá início à migração de mononucleares para o espaço subendotelial, precursores das células espumosas, que são fontes de citocinas inflamatórias perpetuadoras dos danos à parede vascular^{68,69}. A fagocitose de LDL-c oxidada pelos macrófagos reflete o estresse oxidativo no nível arterial, despertando o sistema inume e a síntese de mediadores pró-inflamatórios⁷⁰.

Aumento na circulação de MCP-1 foi encontrado em associação com complicações da aterosclerose, incluindo AVC, IAM e mortalidade por DCV^{71,72}. Por ser potente quimiotático de monócitos, a MCP-1 desempenha papel relevante em

diferentes fases da doença aterosclerótica já que células mononucleares secretam inúmeras enzimas proteolíticas que degradam a matriz extracelular da capa fibrosa do ateroma, gerando instabilidade da placa e potencial trombogênico⁷³.

Em geral, descreve-se que as concentrações de MCP-1 são inversamente proporcionais aos níveis de HDL-c e positivamente relacionados aos de PCR, estando, portanto, associadas a risco cardiovascular⁷⁴. Assim, a MCP-1 aparece como possível biomarcador de aterogênese, podendo ser considerada alvo no monitoramento de intervenções terapêuticas⁷⁵.

Se medidas não-farmacológicas são capazes de modificar novos biomarcadores de aterogênese foi pouco explorado, particularmente no que se refere à MCP-1 e moléculas de adesão. A resposta destas citocinas a diferentes composições de dieta tem despertado interesse nas últimas décadas, especialmente no campo das DCV⁷⁶, motivada pelo quadro atual de morbi-mortalidade das populações. Há evidências de que os efeitos da alimentação sobre a saúde “cardiometabólica” seja, em parte, mediada pelo estímulo ou supressão da secreção de citocinas envolvidas na regulação do estado inflamatório e de resistência à insulina⁷⁷.

1.4 A resistência à insulina e a aterogênese

A resistência à insulina – condição na qual ocorre menor captação de glicose pelos tecidos em resposta ao estímulo insulínico – representa elo fisiopatológico entre os componentes da síndrome metabólica. A importância deste diagnóstico (combinações de obesidade central, HAS, hipertrigliceridemia, HDL-c baixo e distúrbio glicêmico) baseia-se no fato de elevar consideravelmente a mortalidade, em particular a de origem cardiovascular⁷⁸.

Muito se conhece a respeito dos mecanismos pelos quais a obesidade especialmente de distribuição central determina resistência à insulina, bem como as consequências sobre o risco cardiometabólico. Este conhecimento foi adquirido a partir de modelos experimentais e estudos em humanos⁷⁹. Fatores ambientais tais como hábitos de vida não-saudáveis, associados a fatores genéticos, induzem alterações nas vias de sinalização intracelular que resultam na expressão e

produção de citocinas pró-inflamatórias e comprometem a translocação de transportadores de glicose (GLUTs) para superfície celular, reduzindo a captação de glicose. Um estado crônico de inflamação subclínica favorece a resistência à insulina e os distúrbios característicos da síndrome metabólica. Ajustando-se para os tradicionais fatores de risco cardiovascular, a resistência à insulina tem sido considerada fator de risco independente⁸⁰.

Métodos de complexidade, precisão e custos variados têm sido propostos para avaliação da sensibilidade à insulina. O índice mais amplamente empregado têm sido *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR)⁸¹; esta fórmula matemática apresenta boa correlação com o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, método padrão ouro para quantificação da resistência à insulina. Em estudos epidemiológicos e clínicos, o HOMA-IR tem sido empregado para estimar a resistência à insulina, ressaltando-se a importância de se definir valores de referência específicos para a população em estudo.

Já foram descritas associações do HOMA-IR com o IMC e razão cintura quadril⁶⁰, bem como com citocinas inflamatórias produzidas em adipócitos e/ou macrófagos⁶⁴. Entre estas, destaca-se o TNF- α que, via estímulo ao fator de transcrição NF- κ B (*nuclear fator kappa B*), induz a expressão de genes que codificam para outras citocinas pró-inflamatórias. O TNF- α *per se* altera a via de sinalização insulínica intracelular no nível do IRS-1 (*insulin receptor substrate1*), comprometendo, em última análise, a captação de glicose⁸². O fato do TNF- α e IL-6 estimularem a síntese hepática de proteínas de fase aguda, explica os achados de associações da PCR com glicemia, insulinemia e HOMA-IR⁸³.

Outros receptores celulares, tais como os *toll-like receptors* (TLR), quando ativados por ligantes endógenos e exógenos, também estimulam o NF- κ B. Demonstrou-se que lipopolissacárides e ácidos graxos saturados (AGS) são capazes de estimular TLRs, favorecendo os estados de inflamação e de resistência à insulina⁸⁴.

O estresse oxidativo decorrente destes estados gera condições propícias para instalação de processos patológicos, incluindo a disfunção endotelial e aterogênese. Radicais livres alteraram a permeabilidade da parede arterial, favorecendo a adesão

e migração de monócitos para o espaço sub-endotelial, além de causar oxidação de partículas de LDL-c (LDL-ox), tornando-as ainda mais aterogênicas⁸⁵. Células espumosas, por sua vez, geram mais inflamação, fechando-se um ciclo vicioso. O ateroma, sujeito à ruptura e agregação plaquetária, representa o substrato anatômico responsável pelos eventos que comprometem a sobrevivência.

Em suma, há estreita relação entre inflamação, resistência à insulina e risco cardiometabólico. A identificação de fatores determinantes e mediadores destes processos é fundamental para instituição de medidas preventivas e terapêuticas contra a DCV aterosclerótica. A literatura dispõe de evidências de que certos alimentos ou padrões alimentares podem interferir nestes processos de forma favorável ou deletéria. As implicações de intervenções dietéticas sobre o risco de doenças são de grande interesse, uma vez que a alimentação é parte do dia-a-dia do homem. O combate à obesidade representa valiosa estratégia para atenuar o estado pró-inflamatório com benefícios na sensibilidade à insulina e nos mais importantes fatores de risco cardiovascular.

1.5 Fatores dietéticos e doença cardiovascular

É notório que a alimentação em países desenvolvidos ou emergentes tem se afastado dos padrões recomendados pela OMS⁸⁶. As altas prevalências de DCV têm sido parcialmente atribuídas a certos hábitos alimentares (alta densidade energética e consumo excessivo de carboidratos refinados, AGS e *trans*, açúcar, sal e álcool), concomitante com baixo gasto energético decorrente de avanços tecnológicos⁸⁷⁻⁹⁰. Sendo o consumo alimentar é relevante fator de risco modificável na prevenção e tratamento de DCV, intervenções na dieta podem contribuir para atenuar os riscos decorrentes da alimentação inadequada. A OMS estima que aproximadamente 2,7 milhões de mortes por ano no mundo possam ser atribuídas ao consumo inadequado de frutas, legumes e verduras, constituindo-se em fator central na determinação de doenças^{87,91}.

Dados brasileiros apontam para inadequação da alimentação no nosso meio. A POF de 2008-2009 revelou declínio do consumo de alimentos básicos e tradicionais da dieta do brasileiro, principais fontes de fibras e macronutrientes de

boa qualidade⁷. Tal padrão associa-se a aumento de adiposidade corporal, particularmente visceral, que gera risco cardiometabólico.

Um padrão dietético considerado saudável deve incluir gorduras de boa qualidade e alto teor de fibras. Em geral, alimentos ricos em gorduras têm sido implicados na aterogênese, em parte por favorecer aumento de adiposidade corporal⁹². Em modelos animais e humanos, constata-se a existência de associação do consumo de AGS com aumento do risco cardiovascular, independente da obesidade. AGS ligam-se aos TLR-4, estimulam a inflamação e deterioram o metabolismo de carboidratos e lipídeos⁹³⁻⁹⁵, principais fatores de risco para aterosclerose. Também é sabido que o consumo de carboidratos simples aumenta abruptamente as concentrações sanguíneas de glicose e insulina, determinando elevação AG livres circulantes, além de precoce sensação de fome⁹⁶.

Estes efeitos metabólicos indesejáveis são atenuados pela dieta do Mediterrâneo, caracterizada pela alta ingestão de frutas, legumes e verduras (alimentos ricos em vitaminas, minerais e compostos bioativos), azeite de oliva (rico em MUFA), peixes e oleaginosas (ricas em PUFA)^{97,98}. MUFAs aumentam as concentrações de HDL e reduzem as de LDL-c⁹⁹, enquanto PUFA (em especial ômega-3) são dotadas de efeitos anti-inflamatórios¹⁰⁰. Fibras alimentares têm sido associadas à redução de risco cardiovascular em virtude de benefícios sobre o estado inflamatório e metabolismo, em parte mediados pela microbiota intestinal¹⁰¹.

Diversos estudos epidemiológicos associaram a composição da dieta aos seus principais fatores de risco. Internacionalmente, tem sido recomendada a redução de gordura no controle da colesterolemia e na prevenção da DCV. Essa recomendação foi em grande parte baseada na investigação *Seven Countries Study*¹⁰² que mostrou clara correlação entre doença coronariana e consumo de gordura total, bem como com a saturada.

Estruch et al¹⁰³ observaram melhora no perfil de risco cardiovascular com a dieta mediterrânea, enriquecida com oleaginosas ou com azeite de oliva, comparada à clássica recomendação de dieta pobre em gordura. O *Lyon Diet Heart Study* mostrou que a dieta mediterrânea foi capaz de reduzir o desfecho combinado de morte cardíaca e IAM não fatal em prevenção secundária¹⁰⁴. Desde então, a

literatura tem acumulado evidências sobre os benefícios da dieta mediterrânea na prevenção de IAM^{105,106}. Porém, evidências são mais raras quanto a benefícios desta dieta em prevenção secundária. Foram pouco estudadas a eficácia e efetividade da dietoterapia, coadjuvante ao tratamento medicamentoso, não apenas para o controle dos fatores de risco, mas para prevenção de novos desfechos em indivíduos que tiveram evento prévio.

Uma revisão sistemática avaliou os efeitos de alteração no estilo de vida na mortalidade total de indivíduos com doença coronariana¹⁰⁷. Encontraram-se benefícios quanto a três recomendações (cessação de tabagismo, atividade física e consumo moderado de álcool), com reduções de mortalidade da ordem de 20% a 35%. Especificamente em relação ao papel de fatores dietéticos no prognóstico destes indivíduos, benefícios não foram comprovados ou foram de pequena magnitude. Cabe ressaltar aqui a dificuldade em instituir mudanças efetivas nos hábitos alimentares de adultos.

Diretrizes nacionais preconizam redução do consumo de AGS, sem fixar qual nutriente deve substituí-los¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Frequentemente, a orientação dietética assume características da dieta mediterrânea, cujos benefícios cardiometabólicos são atribuídos conjuntamente aos tipos de AG, à quantidade de fibras e presença de polifenóis¹⁰⁴. O alto teor de PUFA ômega-3, contribuindo para diminuir citocinas inflamatórias e estabilizar placas de ateroma, pode reduzir eventos cardiovasculares¹¹¹⁻¹¹². Metanálise forneceu fortes evidências de que o consumo de PUFA em substituição aos AGS tem potencial para reduzir desfechos coronarianos¹¹³.

A restrição de alimentos com alta densidade energética, ricos em açúcares e em sódio, e o estímulo ao consumo de frutas, verduras e legumes, visando à cardioproteção, são consensos entre as sociedades científicas^{108-110,114}.

A adesão ao padrão mediterrâneo fora daquela região do globo não é grande. Diferenças culturais, sociais e econômicas contrastantes são algumas razões para a não-adesão¹¹⁵. Um estudo sueco propôs adaptar a dieta local a um padrão alimentar mediterrâneo, procurando mantê-la palatável aos suecos. A NORDIET promoveu melhora do perfil lipídico e sensibilidade à insulina, além de diminuir a pressão

arterial em indivíduos hipercolesterolêmicos em prevenção primária¹³². Outro, conduzido na Índia, inovou em mostrar a efetividade de uma dieta baseada no hábito alimentar da sua população, composta por alimentos típicos regionais e de fácil acesso à população¹¹⁵.

Dificuldades na adesão à alimentação saudável não esbarram apenas no conhecimento sobre os efeitos de fatores dietéticos e/ou na disponibilidade local de alimentos. Analisando-se o cenário brasileiro, a POF⁷ comprova que a qualidade da nossa alimentação está aquém da desejável. Nota-se que nossos hábitos alimentares atuais contrastam a dieta do Mediterrâneo. Apesar disso, o Brasil conta com uma situação privilegiada em termos de diversidade de alimentos. Iniciativas pontuais de introdução de alimentos tipicamente mediterrâneos no nosso meio vêm ocorrendo, mas encontram obstáculos de diferentes naturezas. Certamente, estratégias de orientação alimentar, não adaptadas às condições sócio econômicas e culturais, têm limitado indivíduos adotarem hábitos mais adequados para promoção da saúde.

1.6 O Programa DICA-Br

O Hospital do Coração – HCor em parceria e financiado pelo PROADI-SUS (Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde) desenvolveu um novo programa nutricional, o DICA-Br.

O DICA-Br é um Programa Nutricional que reúne: 1) atendimento periódico com nutricionista; 2) acompanhamento telefônico à distância e; 3) nova estratégia educativa pautada nas principais recomendações brasileiras para proteção cardiovascular⁶⁹, baseada na prescrição de alimentos preferencialmente brasileiros estratificados em grupos por cores para facilitar o entendimento e adesão. O detalhamento dos grupos alimentares encontra-se no material e métodos do presente sub-estudo.

A efetividade deste programa está sendo avaliado na prevenção secundária de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais por meio de um ensaio clínico controlado aleatorizado, nacional, multicêntrico, de 12 meses, envolvendo dois mil participantes com idade ≥ 45 anos. Os participantes foram sorteados para dois

grupos: um deles tem recebido a DICA-Br, enquanto o outro as orientações alimentares habitualmente fornecidas na alta hospitalar após o evento cardiovascular ou em acompanhamento ambulatorial. Em linhas gerais, o DICA-Br estimula o consumo de alimentos *in natura*, aqueles ricos em fibras bem como uma distribuição mais saudável dos tipos de ácidos graxos. Há a expectativa de que indivíduos com excesso de peso diminuam a adiposidade corporal, contribuindo para reduzir seu risco cardiovascular.

1.7 Justificativa e hipótese

Apesar da importância da dieta para reduzir o risco cardiometabólico, a adesão à alimentação saudável continua sendo um desafio aos profissionais da saúde. É pouco conhecido como uma orientação alimentar baseada nos hábitos brasileiros, adaptada à cultura popular, pode contribuir para melhora de fatores de risco tradicionais e marcadores de aterogênese em indivíduos com DCV.

Este estudo investigou se a DICA-Br, testada na prevenção secundária de DCV, no âmbito do SUS, seria estratégia promissora para atenuar o perfil de risco destes indivíduos. Por ser adaptada ao hábito cultural brasileiro e utilizar de estratégia de educação nutricional única, a DICA-Br poderia trazer melhores resultados que a orientação dietética rotineira do sistema público de saúde. Considerou-se de interesse conhecer não apenas o impacto em fatores de risco tradicionais, mas também em novos biomarcadores circulantes.

A hipótese é a de que participantes alocados para o grupo DICA-Br apresentariam melhor resposta quanto a fatores de risco cardiovascular tradicional, de biomarcadores de aterogênese e de resistência à insulina, quando comparados à orientação dietética habitualmente dispensada no SUS (grupo controle).

2. OBJETIVOS

Comparar, em indivíduos que já apresentaram evento cardiovascular, os efeitos das orientações dietéticas padrão e da DICA-Br por seis meses quanto a:

- medidas antropométricas;
- fatores de risco cardiovascular tradicionais (pressão arterial, colesterol total e frações, triglicérides, glicose de jejum);
- biomarcadores de aterogênese (PCR, ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, selectina-E);
- índice de resistência à insulina (HOMA-IR).

3. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo matriz multicêntrico é coordenado pelo Hospital do Coração de São Paulo, tendo sido aprovado pelo seu Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 03218512.0.1001.0060) e registrado no www.clinicaltrials.gov (NCT01620398). O sub-estudo também foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese, protocolado sob o número 17100213.8.0000.5462. Todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1 Delineamento

No estado de São Paulo, há três centros participantes, o próprio Hospital do Coração (HCor), o Ambulatório de Lípidos da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e o Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese. Para fins do presente sub-estudo, são empregados dados parciais, coletados a partir do Centro Dante Pazzanese.

Este sub-estudo do DICA-Br utiliza o mesmo delineamento, porém com uma amostra de conveniência, definida como os 200 primeiros participantes a ingressarem no estudo, acrescido de 20% para compensar possíveis perdas de seguimento ao longo dos seis meses. O período de ingresso estabelecido para este sub-estudo foi fixado em quatro meses.

3.2 Amostra

A partir de 240 indivíduos randomizados (120 para cada braço DICA-Br e 120 para o Controle do estudo matriz), que haviam assinado TCLE, foram agendadas visitas -15 e 0 ao Centro Dante Pazzanese para coleta de dados (Figura 1).

Para a presente análise foram totalizados 212 participantes, incluídos no período entre setembro e dezembro de 2013, seguidos por seis meses, até meados de junho de 2014. Velocidade de inclusão distinta em cada grupo e perdas ocorridas entre as visitas fizeram com que o tamanho do grupo DICA-Br ($n = 95$) fosse menor que o do grupo controle ($n = 117$).

Os critérios de inclusão do sub-estudo são os mesmos estabelecidos no estudo matriz, ou seja, idade > 45 anos e evidência de Doença Arterial Coronariana (DAC) ou Doença Cerebrovascular ou Doença Arterial Periférica (DAP) nos últimos 10 anos.

Para diagnóstico de DAC o participante apresentou ao menos uma das seguintes condições:

- DAC assintomática (história de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica $\geq 70\%$ do diâmetro de qualquer artéria coronária)
- DAC sintomática (história de angina: diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares; história de positividade a teste de esforço)
- DAC tratada (realização prévia de angioplastia ou de revascularização)
- Infarto do miocárdio (história de infarto ou síndrome coronariana aguda; anormalidade no movimento segmentar da parede cardíaca na ecocardiografia ou defeito segmentar fixo em cintilografia)

Para diagnóstico de Doença Cerebrovascular, o participante apresentou ao menos uma das seguintes condições:

- Diagnóstico médico de acidente vascular cerebral ou
- Evidência de AVC prévio à tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética

Para diagnóstico de DAP, o participante apresentou ao menos um dos seguintes critérios:

- DAP assintomática (índice tornozelo/braço $<0,9$; estudo angiográfico ou Doppler com estenose $> 70\%$ em artéria)
- DAP sintomática (claudicação intermitente)
- DAP tratada cirurgicamente
- Amputação por causa arterial
- Aneurisma de aorta

O participante com qualquer das seguintes condições não foi incluído no estudo:

- Condição psiquiátrica ou neurocognitiva
- Expectativa de vida menor que seis meses
- Gravidez ou lactação
- Insuficiência hepática com história prévia de encefalopatia ou anasarca
- Insuficiência renal com indicação de diálise
- Insuficiência cardíaca congestiva
- Transplante de órgãos
- Gastroplastia
- Cadeirante

3.3 Protocolo de pesquisa

Na linha de base do estudo matriz, os participantes que aceitaram participar foram sorteados para uma das duas intervenções e agendados para obtenção de dados clínicos e laboratoriais (Figura 1). Cerca de 100 indivíduos de cada intervenção, captados para a presente análise, tiveram seus dados coletados nas

visita clínica inicial e de seis meses, quando foram consultados individualmente por profissionais da saúde. Participantes alocados para o grupo controle não foram especificamente atendidos por nutricionista, o que ocorreu com aqueles alocados para a intervenção DICA-Br. Para os últimos, as orientações alimentares baseada em material educativo específico, bem como os recordatórios alimentares de 24 horas (R24h) foram procedimentos realizados por especialistas, enquanto que os demais profissionais foram treinados à semelhança do que ocorre na rede básica de saúde pública.

Além das visitas clínicas os participantes foram assistidos à distância por meio de ligações telefônicas.

3.3.1 Intervenção pela DICA-Br

Na elaboração da DICA-Br levou-se em consideração as Diretrizes Brasileiras para Tratamento das Doenças Cardiovasculares¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁶, as quais foram traduzidas ao participante na forma de corações com as cores verde, amarelo e azul, correspondentes a alimentos com recomendações decrescentes de consumo. As quantidades de cada coração foram distribuídas em dietas com conteúdos calóricos variáveis de 1.400 kcal a 2.400 kcal (Figura 2).

O embasamento para classificação dos alimentos e consequente atribuições dos corações considerou os seguintes aspectos qualitativos:

- ✓ Não adição de açúcar refinado
- ✓ Baixa densidade energética da preparação
- ✓ Ausência de nutrientes que aumentam o risco cardiovascular (por exemplo: colesterol, gordura saturada e sódio)
- ✓ Presença de nutrientes cardioprotetores (por exemplo: antioxidantes e fibra alimentar)

O conteúdo de nutrientes foi baseado em tabelas brasileiras de composição de alimentos. A partir desta análise, os alimentos que apresentaram densidade energética, de gordura saturada, colesterol e sódio conforme mostrados na Figura 3 foram denominados de “verdes”.

A lista de alimentos classificados com coração verde foram verduras, legumes e feijões (refogados/temperados com alho, cebola, óleo de soja e sal refinado (preparações calculadas para uso de sal refinado, não ultrapassando 0,5% da gramatura total da receita e óleo de soja não ultrapassando 1% da gramatura total da receita), além de frutas, leite e iogurte desnatado. Resumidamente, estes alimentos são ricos em micronutrientes e fibras, além de teores reduzidos de valor energético e de gorduras, justificando a prescrição de alto consumo.

Para a classificação dos demais alimentos foram considerados os mesmos critérios quantitativos de densidade energética e de nutrientes. Assim, alimentos que não atendessem a um a dois critérios do grupo verde foram considerados pertencentes ao grupo do coração “amarelo”. Alimentos deste grupo são, em geral, muito ricos em energia, devendo ser ingeridos com moderação. Finalmente, alimentos que não atendessem a três ou quatro critérios do grupo verde integraram o grupo do coração “azul”. Apesar de fornecerem nutrientes importantes, apresentam, em média, densidade energética > 2 kcal/g, além de serem ricos em sódio, colesterol ou gordura saturada. A cor azul foi considerada restritiva, mas não proibitiva.

- *Estratégia educativa*

Para o participante do grupo DICA-Br foi elaborada uma cartilha ilustrada entregue na consulta inicial. Associaram-se as cores da bandeira do Brasil aos três grupos alimentares para facilitar ao participante a memorização do grupo verde ao maior consumo uma vez que esta cor ocupa a maior área na bandeira, o grupo amarelo ao consumo moderado (área intermediária) e o azul em menor quantidade, sendo esta a menor área na bandeira (Figura 4).

Além da orientação sobre o consumo dos grupos, também fez parte da estratégia detalhar o tamanho da porção do alimento/preparação e possíveis combinações por refeição (Figura 5).

O valor calórico total prescrito foi calculado segundo as necessidades individuais. Para manutenção do peso utilizou-se 25 kcal/kg de peso atual, para perda 20 kcal/kg e para ganho de peso 32 kcal/kg. Definidas as necessidades calóricas, foi selecionada a dieta com a respectiva quantidade de corações. Diante

da disponibilidade da Figura 4, o participante poderia fazer suas escolhas e substituições. A fim de esclarecer dúvidas, reforçar as orientações dietéticas e melhorar a adesão, a estratégia incluiu, ainda, um monitoramento telefônico mensal.

3.3.2 Intervenção controle (dieta padrão)

A orientação alimentar do grupo controle também foi pautada nas mesmas Diretrizes Brasileiras para Tratamento das Doenças Cardiovasculares¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Para tanto, optou-se por material impresso adequado à rotina de atendimento do SUS. Este material contém listas de alimentos, informando o que o indivíduo deve preferir ou evitar (exemplo: evite manteiga, prefira margarina vegetal; evite leite integral, prefira leite desnatado). Com o intuito de assemelhar-se à realidade da saúde pública brasileira, na qual muitas vezes o nutricionista não está presente para elaborar o plano dietético, a orientação alimentar do grupo controle foi fornecida por enfermeiro treinado (Figura 6). Os contatos telefônicos de reforço foram iniciados 90 dias após a visita inicial.

3.4 Variáveis de interesse

3.4.1 Antropometria

O peso foi obtido em balança plataforma digital, com precisão mínima de 100 g, com o mínimo de roupa e descalço. A estatura foi medida em estadiômetro acoplado à balança (precisão de 0,5 cm), com o participante descalço, cabeça erguida olhando ao horizonte. A partir destes dados foi calculado o IMC, dividindo-se o peso em quilos pelo quadrado da estatura em metros, classificado segundo critérios da OMS¹¹⁶.

A circunferência da cintura foi obtida duas vezes com fita métrica inelástica e flexível, com precisão de 0,1 cm. Empregaram-se os critérios da OMS para classificação de circunferência da cintura por sexo¹¹⁶.

3.4.2 Pressão arterial

A pressão arterial foi aferida sentada, três vezes, atendendo às recomendações preconizadas¹⁰⁹. A média das duas últimas aferições foi considerada os valores finais.

3.4.3 Tabagismo

Questionou-se sobre a frequência do uso de tabaco e os participantes foram classificados como fumante atual, ex-fumante e nunca fumou¹¹⁷.

3.4.4 Atividade física

A atividade física no estudo matriz foi classificada segundo o Quadro 1. Para fins deste sub-estudo, os participantes foram dicotomizados em sedentários e não sedentários (atividade leve, média atividade, alta atividade).

Quadro 1 – Classificação do nível de atividade física no DICA-Br.

CLASSIFICAÇÃO	ATIVIDADES ROTINEIRAS ou EXERCÍCIO FÍSICO	
Sedentário	Trabalhos domésticos (cozinhar, costurar) caminhadas em atividades cotidianas, ficar sentado por várias horas, digitar.	Aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.
Atividade leve	Passar roupa, realizar serviço de eletricidade, carpintaria ou babá, guiar barco a motor, pescar sentado, tocar instrumentos musicais.	Aquele que realiza atividade física, porém, de forma insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração.
Média atividade	Trabalhar com enxada, carregar peso, dançar, fazer limpeza doméstica pesada, pescar, guiar barco a vela.	Atividade vigorosa em ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão OU atividade moderada ou caminhada em ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão OU qualquer atividade somada (caminhada, moderada ou vigorosa) que resulte em ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/semana.
Alta atividade	Carregar peso em subida, cavar, trabalhar com mineração ou agricultura pesada.	Atividade vigorosa em ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão OU atividade vigorosa em ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + atividade moderada ou caminhada em ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão Neste caso a pessoa é considerada também ativa.

3.4.5 Medicação

Medicações utilizadas para controle dos fatores de risco para DCV foram monitoradas (anti-agregantes plaquetários, anti-hipertensivos, hipolipemiantes e hipoglicemiantes). Os participantes foram orientados a relatar sobre mudanças nos esquemas terapêuticos caso ocorressem.

3.4.6 Classificação socioeconômica

Foi utilizado o sistema de pontos segundo os bens de consumo e o grau de instrução do chefe da família, estabelecidos pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa para classificação socioeconômica¹¹⁸.

3.4.7 Recordatório alimentar de 24 horas

O consumo alimentar foi avaliado a partir de dois R24h, aplicados em dias da semana diversos na visita inicial e na de seis meses, nutricionistas treinadas para tal procedimento. Utilizou-se uma adaptação do *Automated Multiple-Pass Method*¹¹⁹, mostrada na Figura 7. No primeiro passo o pesquisador obtém do entrevistado uma lista de alimentos consumidos no dia inteiro. Depois na sequência, pergunta-se sobre alimentos possivelmente esquecidos (balas, petiscos, refrigerantes), horários e refeições e revisa novamente os alimentos potencialmente esquecidos¹²⁰.

Os dados passaram por processo de transformação de porções em gramas antes de serem processados em *software* específico. Além disso, foi calculada a quantidade de consumo em termos de corações verdes, amarelos e azuis.

Para padronização das medidas caseiras e porções referidas foi elaborado, exclusivamente para esta pesquisa, um álbum fotográfico de medidas e porções de alimentos que ilustra porções de alimentos e medidas caseiras relatadas pela população Brasileira na Pesquisa de Orçamento Familiar do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística¹²¹.

Os dados dos R24h foram calculados por meio do *software* Nutriquant¹²² que utiliza as principais tabelas de composição dos alimentos brasileiras^{123,124}.

Para avaliação de consumo alimentar segundo os corações, foram classificados como pertencentes aos grupos verde, amarelo e azul, segundo exemplificado na Figura 8.

Foram excluídos da classificação dos corações verde, amarelo e azul, alimentos definidos como industrializados não recomendados, devido à alta concentração de AGS, *trans*, sódio e açúcar (Figura 9).

3.4.8 Métodos analíticos

Foram realizadas coletas de sangue em jejum de 12 horas, no Laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. O sangue foi imediatamente centrifugado, sendo as análises bioquímicas realizadas na sequência. Alíquotas de soro e plasma foram armazenadas a -80°C para posteriores determinações de biomarcadores inflamatórios.

A glicose plasmática foi dosada pelo método da glicose oxidase. Triglicérides, colesterol total e HDL-c foram dosadas pelo método colorimétrico enzimático. O valor de LDL-c foi obtido por diferença, utilizando-se a equação de Friedwald¹²⁵.

A PCR ultra-sensível foi dosada por método imunocinético de ponto fixo. A concentração sérica de insulina foi determinada por quimioluminescência (valores de referência: 1,9 a 23,0 uU/mL). A estimativa de resistência à insulina foi realizada por meio do cálculo do HOMA-IR segundo Matthews et al⁸¹.

As concentrações séricas de ICAM-1 (curva de 6,3 a 100 ng/mL), VCAM-1 (curva de 6,3 a 100 ng/mL), selectina-E (curva de 1,6 a 50 ng/mL) e MCP-1 (curva de 31,3 a 1000 pg/mL) foram determinadas por ELISA (ABNOVA, Walnut, CA, Estados Unidos) para uma sub-amostra de 135 participantes.

3.4.9 Análise estatística

As variáveis foram expressas em média, desvio- ou erro-padrão, ou mediana e intervalos interquartis. A distribuição das variáveis foi avaliada pelos métodos

Kolmogorov-Smirnov e histograma para avaliação da normalidade. As variáveis com distribuição normal foram avaliadas pelo teste t de Student dependente e independente. As variáveis não normais sofreram transformação logarítmica visando ao emprego de testes paramétricos ou foram analisadas pelos testes de Wilcoxon e Mann-Whitney.

O consumo alimentar foi ajustado pela energia, segundo o método do resíduo proposto por Willett e Stampfer¹²⁶. Para ajuste pela energia utilizou-se regressão linear simples, tendo o total de caloria ingerida como variável independente e o valor absoluto do nutriente como variável dependente. Valores de ingestão energética <500 kcal ou > 5000 kcal/dia foram excluídos do estudo (*outliers*)¹²⁷.

Para comparar medidas antropométricas, bem como as variáveis dietéticas, clínicas e laboratoriais, antes e após as intervenções e entre as intervenções, foram empregados testes t de Student para amostras dependentes e independentes, respectivamente, ou os correspondentes não-paramétricos.

Correlações foram testadas pelo coeficiente de Pearson ou Spearman conforme indicado. Frequências foram expressas em porcentagem e intervalo de confiança (95%) ou média e erro-padrão.

As análises foram realizadas no SPSS versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

4. RESULTADOS

A amostra de 212 participantes que completou os seis meses de seguimento foi constituída de 95 no grupo DICA-Br e 117 no grupo controle (Tabela 1). Observa-se que houve um predomínio de homens, com média de idade ao redor de 64 anos para ambos os grupos. Nota-se, ainda, que os grupos eram comparáveis quanto às variáveis socioeconômicas (excetuando-se o grau de escolaridade) e clínicas, com elevadas frequências de morbididades.

Na tabela 2 encontram-se os dados clínicos antes e após as intervenções. Ambos os grupos apresentaram reduções significativas no peso (DICA-Br: $76,6 \pm 13,9$ para $75,1 \pm 14,0$ kg, e controle: $75,5 \pm 13,1$ para $74,4 \pm 13,2$ kg); IMC (DICA-Br: $29,3 \pm 4,5$ para $28,7 \pm 4,5$ e controle: $28,5 \pm 4,0$ para $28,1 \pm 4,2$ kg/m²); circunferência da cintura (DICA-Br: $100,0 \pm 11,1$ para $98,1 \pm 12,0$ cm e controle: $99,3 \pm 10,4$ para $98,2 \pm 10,2$ cm) e na pressão arterial sistólica (DICA-Br: 132 ± 22 para 125 ± 17 mmHg e controle: 133 ± 21 para 124 ± 18 mmHg) e diastólica (DICA-Br: 79 ± 10 para 73 ± 10 mmHg e controle: 77 ± 13 para 71 ± 11 mmHg). Na comparação das variações entre os grupos não houve diferença significativa.

Os tipos e as frequências de uso de medicações não variaram em ambos os grupos durante o seguimento do estudo (dados não mostrados em tabela).

Tabela 1: Caracterização da amostra no momento basal das intervenções. Dados expressos em percentual e intervalos de confiança ou em média e erro-padrão.

	DICA-Br N = 95	Controle N = 117
Sexo masculino (%)	68,4 (59,1; 77,7)	68,4 (60,0; 76,8)
Idade (anos)	63,7 (0,8)	63,8 (0,9)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	29,3 (0,5)	28,5 (0,4)
Circunferência da cintura (cm)	100 (1,1)	99 (1,0)
Pressão arterial (mmHg)		
– Sistólica	132 (2,3)	133 (1,9)
– Diastólica	79 (1,4)	77 (1,2)
Presença de (%)		
– Doença coronariana	96 (92,1; 99,9)	98 (95,5; 100,5)
– Doença cerebrovascular	7 (1,9; 12,1)	3 (0,1; 6,1)
– Doença arterial periférica	3 (0,4; 6,4)	1 (0,8; 2,6)
– Hipertensão arterial	98 (95,2; 108,1)	95 (91,1; 98,9)
– Dislipidemia	88 (81,5; 94,5)	92 (87,1; 96,9)
– Diabetes mellitus	44 (34,0; 54,0)	54 (45,0; 63,0)
Medicações (%)		
– Anti-hipertensiva	98 (95,2; 100,8)	96 (92,4; 99,6)
– Hipolipemiante	92 (86,5; 97,5)	93 (88,4; 97,6)
– Hipoglicemiante	44 (34,0; 54,0)	50 (40,9; 59,1)
– Ácido acetilsalicílico	96 (92,1; 99,9)	92 (87,1; 96,9)
Escolaridade (%)		
– Analfabeto	20 (12,0; 28,0)	24 (16,3; 31,7)
– Fundamental	56 (46,0; 66,0)	36 (27,3; 44,7)
– Médio	14 (7,0; 21,0)	24 (16,3; 31,7)
– Superior	10 (4,0; 16,0)	17 (10,2; 23,8)
Classe social (%)		
– A	5 (0,6; 9,4)	7 (2,4; 11,6)
– B	40 (30,1; 49,9)	36 (27,3; 44,7)
– C	48 (38,0; 58,0)	53 (44,0; 62,0)
– D	7 (1,9; 12,1)	4 (0,4; 7,6)
Atividade física (%)		
– Sedentário	93 (87,9; 98,1)	90 (84,6; 95,4)
– Não sedentário	7 (1,9; 12,1)	10 (4,6; 15,4)
Fumo (%)		
– Fumante atual	4 (0,1; 7,9)	8 (3,1; 12,9)
– Nunca fumou	36 (26,3; 45,7)	34 (25,4; 42,6)
– Ex-fumante	60 (50,1; 69,9)	58 (49,1; 66,9)

Tabela 2: Variáveis clínicas da amostra nos momentos basal e após seis meses e variações segundo o tipo de intervenção.

	DICA-Br				Controle				Valor de p entre grupos
	Basal	6 meses	Variação	p	Basal	6 meses	Variação	p	
Peso (kg)	76,6 (13,9)	75,1 (14,0)	-1,5	<0,001	75,5 (13,1)	74,4 (13,2)	-1,1	0,004	0,148
IMC (kg/m ²)	29,3 (4,5)	28,7 (4,5)	-0,60	<0,001	28,5 (4,0)	28,1 (4,2)	-0,4	0,003	0,109
Circunferência de cintura (cm)	100,0 (11,1)	98,1 (12,0)	-1,90	<0,001	99,3 (10,4)	98,2 (10,2)	-1,1	0,015	0,482
PA sistólica (mm/Hg)	132 (22)	125 (17)	-7,00	<0,001	133 (21)	124 (18)	-9,0	<0,001	0,841
PA diastólica (mm/Hg)	79 (10)	73 (10)	-6,00	<0,001	77 (13)	71 (11)	-6,0	<0,001	0,175

IMC, índice de massa corporal PA, pressão arterial

Utilizados testes t de Student para amostras dependentes e independentes

Valores expressos em média e desvio padrão

Tabela 3: Variáveis dietéticas da amostra nos momentos basal e após 6 meses das intervenções.

	DICA-Br				Controle				Valor de p entre grupos
	Basal	6 meses	Variação	P	Basal	6 meses	Variação	p	
Energia (kcal/dia)	1389 (1484)	1116 (1245)	-273	<0,001	1375 (1524)	1263 (1379)	-112	0,011	0,110
Proteína (% VET)	16,5 (5,1)	18,9 (6,1)	2,4	0,006	18,1 (6,1)	18,7 (6,6)	0,6	0,419	0,266
Carboidrato (% VET)	52,7 (10,2)	53,9 (11,9)	1,2	0,441	51,3 (10,7)	53,8 (12,2)	2,5	0,055	0,264
Gordura total (% VET)	31,8 (8,7)	28,6 (10,9)	-3,2	0,020	31,4 (7,6)	28,2 (8,6)	-3,2	<0,001	0,803
AGS (% VET)	9,5 (3,7)	8,5 (4,3)	-1,0	0,112	9,7 (3,3)	8,9 (3,8)	-0,8	0,028	0,954
MUFA (% VET)	9,0 (3,0)	9,0 (5,2)	0,0	0,942	9,2 (2,9)	8,2 (3,3)	-1,0	0,009	0,363
PUFA (% VET)	9,9 (3,6)	8,8 (4,0)	-1,1	0,034	9,3 (3,5)	8,6 (3,5)	-0,7	0,092	0,240
Ômega 3 (g)	1,4 (0,8)	1,1 (0,6)	-0,3	0,514	1,3 (0,7)	1,1 (0,8)	-0,2	0,719	0,731
Ômega 6 (g)	12,7 (6,0)	9,0 (7,0)	-3,7	0,034	11,0 (5,8)	9,5 (7,5)	-1,5	0,049	0,739
AG <i>trans</i> (g)	0,6 (1,01)	0,5 (0,9)	-0,1	0,958	0,5 (0,6)	0,4 (0,8)	-0,1	0,969	0,558
Colesterol (mg)	186 (118)	145 (153)	-41,0	0,035	173 (120)	178 (148)	5,0	0,793	0,056
Fibras totais (g)	21,7 (8,7)	21,3 (11,6)	-0,4	0,727	19,8 (8,2)	21,7 (16,0)	1,9	0,222	0,571

VET, valor energético total AGS, ácido graxo saturado MUFA, ácido graxo monoinsaturado PUFA, ácido graxo poliinsaturado
Valores relativos ao consumo energético total ajustados pelo método do resíduo¹²⁶
Empregados testes t de Student. Valores expressos em média e desvio padrão

Os dados dietéticos segundo o tipo de intervenção estão apresentados na tabela 3. Ambos os grupos apresentaram reduções significativas no valor energético total (VET), decorrente da redução da ingestão de gorduras totais e saturadas. No grupo DICA-Br houve queda também das PUFA enquanto no controle das MUFA. Apenas o grupo DICA-Br reduziu a ingestão de colesterol. Na comparação das variações não houve diferença significativa no comportamento dos grupos.

A tabela 4 mostra o perfil bioquímico dos participantes antes e após as intervenções, bem como as respectivas variações. As intervenções induziram efeitos mínimos nas variáveis metabólicas e novos biomarcadores. No grupo DICA-Br observou-se apenas queda discreta, mas significativa nas concentrações de HDL-c. Neste mesmo grupo, a pequena elevação da glicose plasmática não atingiu significância estatística. As concentrações de PCR apresentaram considerável variabilidade com medianas de ambos os grupos dentro de valores clinicamente satisfatórios. Porém, ambas se elevaram após as intervenções, sem que a magnitude de variação diferisse entre os grupos.

Tabela 4: Variáveis bioquímicas da amostra nos momentos basal e após 6 meses e as variações segundo o tipo de intervenção.

	DICA-Br				Controle				Valor de p entre grupos
	Basal	6 meses	Variação	P	Basal	6 meses	Variação	p	
Colesterol total (mg/dL)	164 (34,8)	160 (38,2)	-4,0	0,226	154 (33,1)	152 (35,7)	-2,0	0,568	0,536
LDL-colesterol (mg/dL)	85 (30,4)	85 (30,7)	0,0	0,850	80 (26,7)	80 (30,1)	0,0	0,991	0,887
HDL-colesterol (mg/dL)	46 (13,6)	44 (11,5)	-2,0	0,008	46 (13,7)	45 (13,3)	-1,0	0,097	0,180
Colesterol não HDL (mg/dL)	118 (33,8)	116 (36,8)	-2,0	0,548	108 (31,0)	108 (32,5)	0,0	0,920	0,676
Triglicérides (mg/dL) [@]	147 (102 - 198)	134 (94 - 196)	-13,0	0,005	127 (96,5 - 181,5)	126 (97,0 - 173,0)	-1,0	0,480	0,143
Glicose de jejum (mg/dL)	98 (90 - 113)	103 (92 - 115)	5,0	0,052	98 (90 - 119)	101 (93 - 122)	3,0	0,207	0,632
Insulina (uUI/mL) [@]	8,0 (5,3 – 14,6)	7,4 (4,5 – 12,8)	-0,6	0,087	9,8 (5,9 – 13,6)	9,3 (6,1 – 13,0)	-0,5	0,490	0,409
HOMA-IR [@]	2,0 (1,3 – 4,0)	2,0 (1,1 – 3,6)	0,0	0,740	2,5 (1,4 – 3,7)	2,5 (1,3 – 3,6)	0,0	0,959	0,247
Proteína C reativa (mg/L) [@]	0,50 (0,13 - 0,60)	0,60 (0,50 - 0,80)	0,10	0,001	0,50 (0,13 - 0,65)	0,51 (0,50 - 0,80)	0,01	0,001	0,890
MCP-1 (pg/mL)	137,1 (58,1)	129,0 (40,2)	-8,0	0,127	162,9 (148,0)	151,1 (135,1)	-11,8	0,230	0,736
VCAM-1 (ng/mL)	65,5 (18,1)	63,0 (19,6)	-2,5	0,360	58,3 (23,3)	61,2 (20,2)	2,9	0,446	0,250
ICAM-1 (ng/mL)	43,8 (14,5)	43,0 (14,7)	-0,8	0,711	41,8 (13,4)	44,4 (14,5)	2,6	0,276	0,297
Selectina-E (ng/mL)	11,8 (5,6)	12,1 (6,0)	0,3	0,538	11,7 (4,7)	11,4 (4,3)	-0,3	0,444	0,339

MCP-1, proteína 1 quimiotática de monócito VCAM-1, molécula de adesão de célula vascular – 1 ICAM-1, molécula de adesão intracelular – 1

Empregados test t de Student para amostras dependentes e independentes. Valores expressos em média e desvio padrão.

[@]Testes de Wilcoxon e Mann Whitney. Valores expressos em mediana e intervalo interquartil.

A figura10 mostra a frequência de consumo de alimentos transformados em grupos de acordo com o grupo de cores do DICA-Br. Observa-se que o número de porções alimentares consumidas por grupo (verde, amarelo e azul) pela amostra no momento basal não era diferente entre os grupos e após seis meses de ambas as intervenções não houve qualquer variação.

Figura 10: Número de porções alimentares consumidas por grupo (verde, amarelo e azul) pela amostra no momento basal e após seis meses de cada intervenção de acordo com o sexo.

Frequências comparadas pelo teste qui-quadrado, não-significativos (dados não apresentados).

A tabela 5 apresenta os coeficientes de correlação entre as variações de variáveis de interesse induzidas pelas intervenções. Considerando as variações em variáveis antropométricas, foram detectadas correlações significativas do IMC e da circunferência da cintura com as variações nos TG ($r = 0,166$; $p = 0,024$ e $r = 0,152$; $r = 0,027$; respectivamente). Quanto às variações em fatores de risco tradicionais com os novos biomarcadores, apenas as variações nas concentrações de HDL-c se correlacionaram inversamente com as da PCR ($r = -0,155$; $p = 0,023$). Não foi observada qualquer correlação entre as variáveis dietéticas e bioquímicas.

Tabela 5: Coeficientes de correlação (r) entre as variações (Δ) nas variáveis de interesse dos 212 participantes das intervenções.

	r	Valor de p
Variáveis dietéticas X Variáveis antropométricas		
Δ Energia X Δ peso	0,117	0,089
Δ Energia X Δ cintura	0,068	0,321
Variáveis antropométricas X Pressão arterial		
Δ IMC X Δ pressão arterial sistólica	0,083	0,229
Δ IMC X Δ pressão arterial diastólica	0,088	0,203
Δ Cintura X Δ pressão arterial sistólica	-0,020	0,767
Δ Cintura X Δ pressão arterial diastólica	0,079	0,253
Variáveis antropométricas X Bioquímicas		
Δ IMC X Δ glicose	-0,002	0,975
Δ IMC X Δ triglicérides	0,166	0,024
Δ IMC X Δ HDL-c	0,058	0,401
Δ IMC X Δ insulina	0,081	0,241
Δ Cintura X Δ glicose	-0,050	0,466
Δ Cintura X Δ triglicérides	0,152	0,027
Δ Cintura X Δ HDL-c	0,005	0,939
Δ Cintura X Δ insulina	0,115	0,096
Variáveis dietéticas X Bioquímicas		
Δ energia X Δ glicose	0,011	0,876
Δ Energia X Δ triglicérides	-0,080	0,243
Δ %CHO X Δ triglicérides	0,111	0,106
Δ %AG totais X Δ LDL-c	-0,107	0,118
Δ %AG saturado X Δ LDL-c	-0,107	0,118
Δ Fibra X Δ glicose	0,018	0,792
Variáveis bioquímicas X Novos biomarcadores		
Δ Glicose X Δ proteína C reativa	0,043	0,535
Δ Glicose X Δ MCP-1	-0,060	0,384
Δ Glicose X Δ VCAM-1	0,004	0,953
Δ Glicose X Δ ICAM-1	0,057	0,410
Δ Glicose X Δ selectina-E	0,066	0,338
Δ Insulina X Δ proteína C reativa	0,043	0,535
Δ Insulina X Δ MCP-1	-0,060	0,384
Δ Insulina X Δ VCAM-1	0,004	0,953
Δ Insulina X Δ ICAM-1	0,057	0,410
Δ Insulina X Δ selectina-E	0,066	0,338
Δ Triglicérides X Δ proteína C reativa	-0,019	0,787

Δ Triglicérides X Δ MCP-1	0,051	0,462
Δ Triglicérides X Δ VCAM-1	-0,133	0,053
Δ Triglicérides X Δ ICAM-1	-0,160	0,815
Δ Triglicérides X Δ selectina E	0,008	0,911
Δ HDL-c X Δ proteína C reativa	-0,155	0,023
Δ HDL-c X Δ MCP-1	0,078	0,259
Δ HDL-c X Δ VCAM-1	0,098	0,155
Δ HDL-c X Δ ICAM-1	0,068	0,324
Δ HDL-c X Δ selectina E	-0,107	0,119

IMC, índice de massa corporal MCP-1, Proteína 1 quimiotática de monócito VCAM-1, Molécula de adesão de célula vascular – 1 ICAM-1 Molécula de adesão intracelular – 1, AG, ácido graxo
 CHO, carboidrato

5. DISCUSSÃO

Havia expectativa do encontro de associações das modificações na ingestão energética e de macronutrientes com as variações na antropometria, da mesma forma que era esperado que a redução da adiposidade corporal se associasse a mudanças favoráveis nos fatores de risco cardiovascular tradicionais. Em análise envolvendo 57 estudos prospectivos, demonstrou que a redução do IMC para valores inferiores a 25 kg/m² estão associadas com a proteção cardiovascular⁸⁵.

Reduções da ingestão de AGS, detectadas em ambos os grupos, e de colesterol dietético, apenas no DICA-Br, poderiam ter se associado a variações no perfil lipídico. É bem conhecido que a restrição no consumo de alimentos ricos nestes nutrientes colabora para queda das concentrações de LDL-colesterol sérico⁵⁹. Apesar de nossos dados não apoiarem esta afirmação, cabe ressaltar que os estes parâmetros já se encontravam dentro da faixa recomendada pela sociedade científica¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Nossos achados quando às variações na ingestão das gorduras insaturadas foram heterogêneas entre os grupos, tendo havido redução de PUFA no DICA-Br e de MUFA no controle. Nenhuma destas mudanças era desejável; porém os consumos relativos destas gorduras após as intervenções se mantiveram dentro das recomendações¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Particularmente em relação às MUFAs, nosso achado de 10% do valor energético total chama a atenção para necessidade de aumentar incentivos ao seu consumo na nossa amostra de alto risco e, possivelmente, também na população brasileira¹²⁸.

Observamos diminuição dos níveis pressóricos induzidas por ambas as intervenções e da trigliceridemia apenas no DICA-Br, sem ter sido alterado o esquema medicamentoso dos participantes. Resultados similares foram encontrados em intervenções conduzidas em diferentes populações^{69,105,106}. Porém, não pudemos comprovar a existência de correlação entre as mudanças no peso, IMC ou cintura com as variações na pressão arterial, mas sim com os deltas das concentrações de triglicérides. Também não podemos afirmar que estes benefícios cardioprotetores alcançados serão duradouros, nem que reduzirão a incidência de novos eventos duros.

A inflamação crônica subclínica está presente nos diferentes estágios da aterosclerose, influenciada e mediada por fatores exógenos e endógenos. A MCP-1, além de participar precocemente no recrutamento de monócitos para o espaço sub-

endotelial, acredita-se que mede os efeitos aterogênicos dos tradicionais fatores de risco⁶⁹. Ainda são poucas as evidências de um papel preditivo de moléculas de adesão circulantes (selectinas e CAMs) para eventos cardiovasculares¹²⁹. Nenhuma das intervenções foi capaz de modificar as concentrações de todas as moléculas de adesão aqui investigadas. A coerência nos resultados de ICAM-1, VCAM-1 e selectina-E (valores similares pré- e pós-intervenções) faz supor que mudanças dietéticas são insuficientes para provocar tais modificações, mas não se pode afastar falta de sensibilidade de nossos ensaios para detectar alterações sutis nas concentrações sanguíneas destes biomarcadores. Em estudos maiores, alguns pesquisadores encontraram subsídios sugestivos de que estas moléculas sinalizariam para graus mais graves de inflamação na coronariopatia aterosclerótica¹³⁰.

Entre os marcadores inflamatórios é a PCR que tem trazido resultados mais consistentes quanto à predição de eventos cardiovasculares, independente dos tradicionais fatores de risco¹³¹. O comportamento das concentrações de PCR no presente foi um tanto inesperado, visto que, estatisticamente, houve elevação significativa. Este resultado contrasta com o de outros estudos¹³². No entanto, cabe ressaltar que mesmo os P75 dos valores de PCR de ambos os grupos não são tão altos, possivelmente decorrentes da adequada terapia medicamentosa para os tradicionais fatores de risco¹³³.

Este marcador inflamatório e/ou suas variações nas intervenções não apresentaram correlação com os novos biomarcadores; o mesmo foi observado por outros pesquisadores, em estudo de prevenção secundária com dieta mediterrânea¹²⁹. Interessantemente, as variações nas concentrações de HDL-c no nosso estudo se correlacionaram inversamente às variações da PCR. Este achado está em concordância com as evidências de propriedades anti-inflamatórias da partícula de HDL-c¹³⁹.

Embora conhecida a influência da alimentação no controle da glicose plasmática, não encontramos mudanças significativas nesta variável com as intervenções realizadas, havendo uma tendência não-significativa à elevação da glicemia no grupo DICA-Br. Resultado na mesma linha também foi observado no THIS-DIET¹⁴⁰, no qual intervenção de três meses elevou discretamente a glicemia.

Os valores de insulinemia não se alteram frente às intervenções, o que explica, em grande parte, a não variação também no HOMA-IR. A redução na adiposidade

poderia ter contribuído para melhorar a resistência à insulina, mas nossos achados não apoiam esta suposição. É possível, ainda, que o adequado controle glicêmico da amostra no período de seis meses não seja longo o suficiente para haver alterações na produção de insulina pelas células beta. Nossos achados não permitem fazer especulações sobre diferenças nos efeitos das distintas orientações dietéticas instituídas. Recente revisão sistemática que comparou o consumo de dietas com altos e baixos teores de proteína podem atuar distintamente sobre índices de resistência à insulina¹⁴¹.

Nosso estudo tem limitações. A amostra de participantes foi altamente selecionada (prevenção secundária em serviço de referência), tendo incluído aqueles com bom acesso a medicamentos, exames subsidiários e cuidados multiprofissionais. O tamanho amostral é pequeno (n = 212) frente à totalidade dos participantes incluídos no estudo matriz (n = 2500). Em havendo pequenas diferenças quanto ao impacto das duas estratégias de orientação alimentar, a análise da totalidade faz-se necessária para melhor investigar efeitos estatisticamente distintos. Nosso grupo “controle” provavelmente não é representativo dos pacientes que recebem orientações para um estilo de vida saudável no âmbito do SUS. Apesar dos esquemas terapêuticos não terem se modificado nos seis meses de acompanhamento não podemos afastar algum efeito decorrente das medicações em uso sobre mudanças em variáveis aqui detectadas.

São raros ou inexistentes estudos de prevenção cardiovascular secundária no nosso meio que compararam o impacto de diferentes abordagens educativas para alimentação saudável considerando, além dos tradicionais fatores de risco, novos biomarcadores de aterogênese e de resistência à insulina. Este fato limita o confronto de nossos achados. O Programa DICA-Br é a primeira grande proposta de orientação nutricional na população brasileira, cuja eficácia necessita ser examinada no universo de participantes dos demais Centros onde a intervenção foi realizada.

A iniciativa do DICA-Br é justificada considerando que as estratégias educacionais para uma alimentação mais saudável pelos brasileiros de alto risco cardiovascular têm apresentado resultados aquém do desejado. É um desafio aos profissionais de saúde, especialmente aqueles que atuam em populações com baixo nível de escolaridade, socioeconômico e cultural, instituir programas de mudanças comportamentais. O presente sub-estudo constata, mais uma vez, a complexidade deste desafio no sistema

público de saúde no Brasil, possivelmente presente em outros países emergentes com realidades semelhantes. A divulgação de nossos dados torna-se, portanto, importante, uma vez que pode contribuir para aprimorar estratégias a serem implantadas em populações similares à nossa. Havia a expectativa de que o Programa DICA-Br seria vantajoso para fixar conceitos da alimentação saudável, revertendo, dessa forma, em maiores benefícios sobre fatores de risco tradicionais e novos biomarcadores de aterogênese. Até onde conhecemos, como intervenções dietéticas poderiam alterar tais biomarcadores, impactando no perfil de risco cardiovascular tradicional, não havia sido explorado. Foram detectados benefícios clínicos com ambas as intervenções, porém o DICA-Br não foi superior à orientação habitualmente empregada pelo SUS.

Este estudo recrutou pacientes de hospital de referência no tratamento das doenças cardiovasculares da cidade mais desenvolvida do país (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia). Por consequência, estes indivíduos recebiam atendimento médico e nutricional especializados, além de disporem de medicamentos gratuitos para controle de seus principais fatores de risco. Além de terem cada vez mais acesso à informação sobre saúde e proteção cardiovascular veiculados na mídia, torna-os mais predispostos à mudanças no estilo de vida. Estas condições resultaram em uma amostra adequadamente tratada, expresso por meio dos seus exames complementares já na linha de base deste estudo. Ambos os grupos apresentavam sobrepeso, níveis pressóricos limítrofes e variáveis bioquímicas bastante satisfatórias. A distribuição dos macronutrientes atendia satisfatoriamente às recomendações nutricionais¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Estas características da nossa amostra provida de orientações para uma vida saudável, podem ter dificultado obter diferenças entre as estratégias de intervenção aqui empregadas.

Ainda assim, benefícios adicionais foram alcançados com nossas intervenções, entretanto a magnitude dos efeitos clínicos não foi tão expressiva em comparação com estudos de prevenção cardiovascular primária^{103,127}.

A composição aleatória da nossa amostra era necessária para reduzir vieses no estudo. Apesar disso, observou-se desequilíbrio quanto à escolaridade dos dois grupos estudados, tendo havido maior proporção de indivíduos com nível médio no grupo controle contra maior proporção de nível fundamental no grupo DICA-Br. Tais diferenças podem ocorrer mesmo em estudos aleatorizados de grande porte como foi o *THIS-DIET*

*Study*¹²⁸, estudo de intervenção nutricional no qual os participantes tinham níveis bioquímicos basais diferentes daqueles do grupo controle¹²⁹. Especulamos que o maior número de participantes com baixa escolaridade no grupo DICA-Br poderia ter dificultado a compreensão das orientações dietéticas, prejudicando a efetividade desta intervenção. De fato, no *Women's Health Initiative Observational Study*¹³⁰, os autores interpretaram a incapacidade dos indivíduos de entender a dieta como empecilho para modificar o hábito alimentar para a baixa aderência às recomendações nutricionais¹³⁰.

Na concepção da Dieta Cardioprotetora Brasileira¹³¹ não havia o objetivo de se assemelhar ao padrão mediterrâneo, apesar das publicações relativas à cardioproteção conferida pela mesma^{103,104}. São pouco disponíveis no nosso meio as fontes de MUFA e ômega-3 com custo baixo, como é usual na região mediterrânea. Assim, diante da riqueza nutricional de leguminosas e vegetais no Brasil, os idealizadores do DICA-Br optaram por valorizar tais características, incluindo-os no denominado grupo “verde”.

Pode-se afirmar que o Programa DICA-Br atendeu à meta de melhorar aspectos da alimentação da amostra de indivíduos envolvidos no presente sub-estudo. Nossos achados apontam que a dieta dos participantes caracterizou-se pela ingestão adequada de nutrientes, respeitando as proporções de 20 a 30% de gorduras, 55 a 60% de carboidratos e 15 a 20% de proteínas. Após seguimento de seis meses houve importante e significativa redução dos valores calóricos ingeridos, em decorrência de menor ingestão de ácidos graxos totais e AGS e aumento do consumo de alimentos ricos em proteínas. Apesar de ser uma “boa notícia”, verificamos que tais modificações no consumo ocorreram também no grupo controle, no qual benefícios das orientações dietéticas já são consagradas. Nossos achados reforçaram que há impacto favorável da modificação do consumo na antropometria, inclusive reduzindo a adiposidade abdominal, mais diretamente relacionada a anormalidades metabólicas.

6. CONCLUSÃO

Na comparação das intervenções, DICA-Br e orientações dietéticas padrão, ambas induziram efeitos similares sobre fatores de risco cardiovasculares tradicionais, biomarcadores circulantes de aterogênese e resistência à insulina, em indivíduos com evento cardiovascular prévio.

Ambas as estratégias de educação alimentar foram capaz de reduzir o consumo energético e de gorduras totais, contribuindo para reduzir a adiposidade corporal total e abdominal. Apesar deste benefício, não se pode detectar melhora da resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR. Porém, a redução dos níveis pressóricos, caso mantida no longo prazo, poderia contribuir para atenuar o risco cardiovascular.

Apenas o grupo DICA-Br reduziu a trigliceridemia. A ausência de correlação com a ingestão de nutrientes não permite especular sobre as razões para este achado. Apesar dos efeitos cardioprotetores terem sido discretos são animadores, considerando que estes participantes de alto risco já estavam sendo devidamente tratados, em centro especializado.

Nenhuma das intervenções se associou à melhora de biomarcadores circulantes de inflamação, não sustentando a hipótese de que modificações na dieta poderiam ocasionar efeitos favoráveis em mecanismos fisiopatológicos da aterosclerose. Porém, a mensuração destes marcadores na circulação pode não expressar efeitos no nível tecidual.

Conclui-se que a DICA-Br pode ser uma estratégia de educação alimentar alternativa às orientações dietética padrão, a ser empregada no sistema público de saúde. A DICA-Br foi igualmente capaz de reduzir a adiposidade corporal de indivíduos de alto risco, mas são necessários resultados do universo amostral do Programa DICA-Br e de longa mais duração, para melhor avaliar potenciais benefícios cardioprotetores.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030.[internet]. 2015 [citadoem 19 fev 2015]. Disponível em:http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
2. Lotufo PA. Why has the rise in obesity not reversed the decline in cardiovascular mortality? Cardiometabolic death rate trends in Brazil (1980-2011). São Paulo Medical J. 2015;133(1):1-3.
3. Goulart FAA. Doenças crônicas não transmissíveis: estratégias de controle e desafios para os sistemas de saúde. Brasília: Organização Pan Americana da Saúde;2011. [citado em 19 fev 2015]. Disponível em: http://apsredes.org/site2012/wp-content/uploads/2012/06/Condicoes-Cronicas_flavio1.pdf
4. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de Análise de situação de saúde. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022/ Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de situação de saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
5. Chopra M, Galbraith S, Danton-Hill I. A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition. Bull World Health Organ. 2002; 80(12):952-8.
6. Willett WC. Overview and perspective in human nutrition. Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 17Supl 1:1-4.
7. BRASIL. Ministério do Planejamento, orçamento e gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil, Brasília: IBGE; 2010.
8. Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. Am J Cardiol.1976; 37(2):269-82.
9. Lanas F, Avezum A, BatistaLE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S, for the INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America. The INTERHEART Latin American Study. Circulation. 2007; 115:1067-74.

10. Piegas LS, AvezumA, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, Ramos RF, Timerman A, Esteves JP; AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J.* 2003; 146(2):331-8.
11. Kohlamnn Jr. O, Guimarães AC, Carvalho MHC, Chaves Jr. HC, Machado CA, Praxedes JN, et al. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1999; 43(4):257-86.
12. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johsen K, Brotons C, Cifkova R, DallongevilleJ, et al. Europeanguidelineson cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *EurJ Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003; 10(4):S1-S10.
13. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation.* 2000; 102(18):2284-99.
14. Haskell WL. Cardiovascular disease prevention and lifestyle intervention: effectiveness and efficacy. *J Cardiovascular Nurs.* 2003; 18(4):245-55.
15. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur Heart J.* 2012; 33:1635–1701.
16. Soares ALG, França GVA, Gonçalves H. Household food availability in Pelotas, Brazil: an approach to assess the obesogenic environment. *Rev. Nutr.* 2014; 27(2):193-203.
17. Keys A, Taylor LH, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation.* 1963; 28:381-95.
18. Rifai N, Ridker PM. Inflammatory markers and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13:383-9.
19. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(17):2408-16.
20. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na adolescência. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 85(Suppl 6):3-36.

21. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
22. Boekholdt SM. The interleukin-6 pathway and atherosclerosis. *Lancet*. 2012; 379(9822):1176-8.
23. Tousoulis D, Hatzis G, Papageorgiou N, Androulakis E, Bouras G, Giolis A, et al. Assessment of acute coronary syndrome: focus on novel biomarkers. *Curr Med Chem*. 2012;19(16):2572-87.
24. RidkerPM, PaynterNP, Rifai N, Graziano M, Cook RN. C-reactive protein and parenteral history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds risk score for men. *Circulation* 2008;118(22):2243-51.
25. Heidemman C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation* 2008;118(3):230-7.
26. Cespedes EM, Hu FB. Adiposity and cardiovascular risk: a lifecourse perspective. *Lancet*. 2014;8(2):606-7.
27. Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European Whites. *Circulation*. 2001; 104(2):145-50.
28. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448-54.
29. Tan KC. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome. *CardiovascHematolDisord Drug Targets*. 2007;7(2):99-108.
30. Rizzo M, Berneis K, Small, dense low density-lipoproteins and the metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(1):14-20.
31. Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Lipoprotein transport in the metabolic syndrome: methodological aspects of stable isotope kinetic studies. *Clin Sci*. 2004; 107(3):221-32.
32. Chan DC, Watts GF. Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk. *QJM*. 2006; 99(5):277-87.
33. Hoogeveen R, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low density lipoprotein cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: The atherosclerosis

- risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(5):1069-77.
34. Gerber PA, Thalhammer C, Schmied C, et al. Small, dense LDL particle predict changes in intima media thickness and insulin resistance in men with type 2 diabetes and pre-diabetes – a prospective cohort study. *PLoS One.* 2013; 34(11):1537-46.
 35. Yazdandoust S, Parizadeh SM, Moohebati M, et al. Serum small dense low density lipoprotein concentrations are elevated in patients with significant coronary artery stenosis and are related to features on the metabolic syndrome. *Lipids.* 2012; 47(10):963-72.
 36. Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC. Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism. *Obesity.* 2008; 12(5):729-31.
 37. Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/ apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population. *Eur Heart J.* 2009; 30(6):710-7.
 38. Huang F, Yang Z, Xu B, et al. Both serum apolipoprotein B and apolipoprotein A-I ratio are associated with carotid intima media thickness. *PLoS One.* 8(1):e54628.
 39. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106(25): 3143-421.
 40. Wang WY, Li J, Yang D, et al. Ox-LDL stimulates lipoprotein-associated phospholipaseA2 expression in THP-1 monocytes via PI3K and p38 MAPK pathways. *Cardiovasc Res.* 2010; 85:845-52.
 41. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343(16):1148-55.
 42. Persson M, Berglund G, Nelson JJ, et al. Lp-PLA2 activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke: a population-based cohort study from Malmo, Sweden. *Atherosclerosis.* 2008; 200(1):191-8.
 43. Li N, Li S, Yu C, Gu S. Plasma Lp-PLA2 in acute coronary syndrome: association with major adverse events in a community-based cohort. *Post grad Med.* 2010; 122(4):200-5.
 44. Guo YL, Li JJ. Biomarkers for the prediction of acute ongoing arterial plaque rupture. *Res Rep Clin Cardiol.* 2013; 4:107-13.

45. Anping C, Zheng D, Qiu R, Weiyi M, Yingling Z. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a novel and promising biomarker for cardiovascular risk assessment. *Dis Markers*. 2013; 34(5):323-31.
46. The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA*. 2009; 302(18):1993-2000.
47. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard J, et al. ATP III Final Report PDF Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report Circulation. 2002; 106:3143.
48. Gelaye B, Revilla L, Lopez T, Suarez L, Sanchez SE, HevnerK, et al. Association between insulin resistance and C-reactive protein among Peruvian adults. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2(1):30.
49. Ridker PM, BuringJE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007; 297(6):611-9.
50. Dawber TR, Meadors GF, Moore Jr FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Nations Health*. 1951; 41(3):279-86.
51. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford, O'Reill DS, Haffner SM, et al. Metabolic Syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the west of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003; 108(4):414-9.
52. Sakkinen P, Abbot RD, Curb JD, Rodrigues BL, Yano K, Tracy RI. C-reactive protein and myocardial infarction. *J ClinEpidemiol*. 2002; 55(5):445-51.
53. van der Meer IM, de Maat MP, Killiaan AJ, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 2003; 163(11):1323-8.
54. Ridker PM. C-reactive protein and the risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J*. 1998; 19(1):1-3.
55. Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AMP, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100(supl.3):1-40.
56. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid

- atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) study. *Circulation*. 1997; 96(12):4219-25.
57. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy, RP, Hennekens CH. Inflammation aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336(14):973-9.
 58. Cook NR, Buring JE, Ridker PM, The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med*. 2006; 145(1):21-9.
 59. Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta*. 2006;369(1):1-16.
 60. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003; 144(9):3765-73.
 61. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communit (ARIC) study. *Circulation*. 1997; 96(12):4219-25.
 62. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouvel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23(7):1255-61.
 63. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Cardiol Clin*. 2003; 21:315-25.
 64. Meigs JB, Hu FB, RifaiN, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2004;291(16):1978-86.
 65. Yadav A, Saini V, Arora S. MCP-1: chemoattractant with a role beyondimmunity: a review. *Clin Chem Acta*. 2010; 411(21-22):1570-9.
 66. Fonseca-Alaniz MH, Takada, J, Alonso-Vale MIC, Bessa Lima F. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(2):216-229.
 67. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto Jr AM, et al. Circulatingadhesionmolecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997; 96(2):4219-25.
 68. Piemonti L, Calori G, Lattuada G, Mercalli A, Ragogna F, Garancini MP, et al. Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and

- cardiovascular disease mortality in middle aged diabetic and non-diabetic individuals. *Diabetes Care*. 2009; 32(11):2105-10.
69. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, MeoNeto J, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44(9):1812-8.
 70. Mooney D, McCarthy C, Belton O. Effects of conjugated linoleic acid isomers on monocyte, macrophage and foam cell phenotype in atherosclerosis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2012; 98(3-4):56-62.
 71. Tretjakovs P, Jurka A, Bormane I, Mackevics V, Milkelsone I, Balode L, et al. Relation of inflammatory chemokines to insulin resistance and hypoadiponectinemia in coronary artery disease patients. *Eur J Intern Med*. 2009; 20(7):712-7.
 72. Arakelyan A, Petrakova J, Hermanova Z, Boyajyan A, Lukl J, Petrek M. Serum levels of the MCP-1 chemokine in patients with ischemic stroke and myocardial infarction. *Mediators Inflamm*. 2005; 2005(3):175-9.
 73. Arya AK, Pokharia D, Bhan S, Tripathi R, Tripathi K. Correlation between IL-7 and MCP-1 in diabetic chronic non healing ulcer patients at higher risk of coronary artery disease. *Cytokine*. 2012; 60(3):767-71.
 74. Marsche G, Saemann MD, Heinemann A, Holzer M. Inflammation alters HDL composition and function: implications for HDL-raising therapies. *Pharmacol Ther*. 2013; 137(3):341-51.
 75. Linic IS, Sosa I, Kavacevic M, Ivancic A, Trobonjaca Z, Ledic D, Grubestic A, et al. Predicting carotid restenosis by comparison of plaque MCP-1 mRNA expression and serum levels. *Med Hypotheses*. 2013; 80(1):26-8.
 76. Esposito K, Giuliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*. 2006; 27:15-20.
 77. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sutfels K, Lindstrom J, Martin S, et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*. 2009; 52(3):433-42.
 78. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006; 50(2):304-312.
 79. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity linked insulin resistance. *Science*. 1993; 259(5091):87-91.

80. Deprés JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
81. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412-9.
82. Iestra JA, Kromhout D, van Der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, Van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation*. 2005; 112(6):924-34.
83. Volp ANP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Strigueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(3):537-49.
84. Faure E, Equils O, Sieling PA, Thomas L, Zhang FX, Kirschning CJ, et al. Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappaB through toll like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2000; 275(15):1058-63.
85. Berliner JA, Navab M, Fogelman A, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: Basic Mechanisms Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995; 91(9):2488-96.
86. Daumerie CM, Woollett LA, Dietschy JM. Fatty acids regulate hepatic low density lipoprotein receptor activity through redistribution of intracellular cholesterol pools. *Proc Natl Acad USA*. 1992; 89(22):10797-801.
87. Billett MA, Bruce JS, White DA, Bennett AJ, Salter AM. Interactive effects of dietary cholesterol and different saturated fatty acids on lipoprotein metabolism in the hamster. *Br J Nutr*. 2000;84(4):439-47.
88. Holman RT, Minn A. How essential are fatty acids? *JAMA*. 1961;178(9):930-3.
89. Moshfegh A, Goldman J, Cleveland L. What we eat in America: NHANES 2001-2002: Usual Nutrient Intakes from Food Compared to Dietary Reference Intakes. Betsville, MD: US Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2005.
90. Harri WS, Mazaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular, Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009; 119(6):902-7.

91. Sommerfeld A. Trans unsaturated fatty acids in natural products and processed foods. *Prog Lipid Res.* 1983; 22(3):221-33.
92. Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz GA. Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. *Obesity (Silver Spring).* 2007; 15(4):967-76.
93. Giuliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:677-85.
94. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006; 354(15):1601-13.
95. Siri-Tarino PW, Sun QI, Hu FB, Kraus RM. Saturated fat, carbohydrate and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91(3):502-9.
96. National Diet-Heart Study. Research Group. National Diet-Heart Study Final Report. Update. *Circulation.* 1968; 37(3 suppl):11-428.
97. Esposito K, Ciotola M, Giuliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(10):1268-74.
98. Poudyal H, Panchal SK, Diwan L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res.* 2011;50(4):372-87.
99. Bos MB, de Vries JH, Feskens EJ, van Dijk SJ, Hoelen DW, Siebelink E, et al. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20(8):591-8.
100. Calder PC. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and plasma. *Eur J Pharmacol.* 2011(Suppl 1);668:S50-8.
101. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. Mediterranean diet and health: food effects on gut microbiota and disease control. *Int J Mol Sci.* 2014;15(7):11678-99.
102. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta Med Scand.* 1967; 460(suppl):1-392
103. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with Mediterranean Diet. *N Eng J Med.* 2013; 368:1279-90.
104. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after

- myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999; 99(6):779-85.
105. Adamson V, Reumark A, Hammarstrom E, Vessby B, Johansson G, Risérus U. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *J Intern Med*. 2011;269(2):150-9.
 106. Singh RB, Rastoggi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, NiazMA. Randomised controlled Trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: result of one year follow up. *BMJ*. 1992; 304(6833):1015-9.
 107. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos Medicine*. 2010; 7(3):1-10.
 108. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013.
 109. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51
 110. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes; 2007 Disponível em: http://www.proac.uff.br/farmacoclinica/sites/default/files/diretrizes09_final_0.pdf
 111. Cangemi R, Loffredo L, Carnavele R, Pignatelli P, Violi F. Statins enhance circulating vitamin E. *Int J Cardiol*. 2008; 123(2):172-4.
 112. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammation diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(6 Suppl):1505S-19S.
 113. Garry TF, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361:477-85.
 114. Wu H, Flint AJ, Quibin Q, van Dam RM, Sampson LA, Rimm EB, Holmes MD, et al. Association between dietary whole grain intake and risk of mortality – The large prospective studies in US men and women. *JAMA* 2015. Disponível em: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2087877>

115. Adamson V, Reumark A, Fredriksson IB, HammarstromE, Vessby B, Johansson G, Risérus U. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). J Intern Med. 2011; 269(2):150-9.
116. World Health Organization. Technical Report Series, 854. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO; 1995. p. 375-409.
117. Silva ST, Martins MC, Faria FR, Cotta RMM. Combate ao tabagismo no Brasil: a importância estratégica das ações governamentais. Cien Saúde Coletiva. 2014; 19(2):539-42.
118. ABEP, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil. 2014. [Acesso em: 14 jan 2015]. Disponível em: <http://www.abep.org>
119. Conway JM, Ingwersen LA, Vinyard BT, Moshfegh AJ. Effectiveness of the US Department of Agriculture 5-step multiple-pass method in assessing food intake in obese and non-obese women. Am J Clin Nut. 2003; 77(5):1171-8.
120. Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WY, et al. The US Department of Agriculture Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. Am J Clin Nut. 2008; 88(2):324-32.
121. PESQUISA DE ORÇAMENTOS FAMILIARES 2008-2009. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Tabela de Medidas Referidas para os Alimentos Consumidos no Brasil. Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2011. [acesso em 19 fev 2015]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_medidas/
122. Galante AP. Desenvolvimento e validação de um método computadorizado para avaliação do consumo alimentar, preenchido por indivíduos adultos utilizando a Web. São Paulo. Tese [Doutorado em nutrição humana] - Universidade de São Paulo – 2007.
123. TACO; Tabela Brasileira de Composição de Alimentos, 2ª ed., Ed. Nepa-Unicamp: Campinas, 2004, p. 44.
124. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Tabela de composição de alimentos (POF- Pesquisa de Orçamento Familiar). Rio de Janeiro, 2008-2009.

125. Fridewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6):499-502.
126. Willett WC, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiological analyses. *Am J Epidemiol*. 1986; 124(1):17-27.
127. Willett W. *Nutrition Epidemiology*. 2ed. Nova York: Oxford University Press; 1998.
128. Whitlock G, Lewington P, Sherliker R, Clarke R, Emberson J, et al. Body mass index and cause specific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
129. Freitas AMP, Philippi ST, Ribeiro SML. Lista de alimentos relacionados ao consumo alimentar de um grupo de idosos: análises e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol*. 2011; 14(1):161-77.
130. Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle: evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation* 2002; 105(7):893-8.
131. Turhan HI, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, et al. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis*. 2005;16(1):45-50.
132. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997; 96(12):4219-25.
133. Libby P. Inflammation and Atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-74.
134. Young D, Camhi S, Wu T, Hagberg J, Stefanick M. Relationships among changes in C-reactive protein and cardiovascular disease risk factors with lifestyle interventions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(9):857-63.
135. Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP, Milton JE, Daratha KB, Short RA. Comparison of low-fat versus Mediterranean style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol*. 2008; 101(11):1523-30.
136. Thomazella MC, Góes MF, Andrade CR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, et al. Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients. *Am J Cardiol*. 2011; 108(11):1523-9.

137. Hsia J, Rodabough R, Rosal MC, Cochrane B, Howard BV, Snetselaar L, et al. Compliance with National Cholesterol Education Program with self-reported hypercholesterolemia. The Women's Health Initiative. *Am J Med.* 2002; 113(5):384-92.
138. Weber B, Galante AP, Bersch-Ferreira AC, et al. Effects of Brazilian Cardioprotective Diet Program on risk factors in patients with coronary heart disease: a Brazilian Cardioprotective Diet randomized pilot trial. *Clinics.* 2012; 67(12):1407-1414.
139. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C reactive protein and atherothrombosis. *J Periodontol.* 2008; 79(8 suppl 1):1544-51.
140. Deb Dutta G, Nilanjan D, Saha I, et al. Associação entre marcadores inflamatórios e fatores de risco cardiovascular em mulheres de Kolkata, W.B, Índia. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(1):38-46.
141. Tuttle KR, Shuler DP, Packard JE, et al. Comparison of low-fat versus Mediterranean style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol.* 2008; 101(11):1523-30.
142. Schwingshackl L, Hoffmann. Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2013; 12:48.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama do estudo

*Coleta de exames laboratoriais e clínicos

** Coleta de R24h e orientação alimentar / Entre visita -15 e 0 perdas justificadas por desistências e/ou R24h outlier e/ou exames laboratoriais incompletos ou incompatíveis

***Coleta de exames laboratoriais, clínicos e R24h / Tamanho dos grupos alcançados até data limite do ingresso no sub estudo

Figura 2: Composição das dietas do DICA-Br em quantidade de corações segundo cores

CARDÁPIO (KCAL)	1400	1600	1800	2000	2200	2400
VERDE	9	11	11	12	14	16
AMARELO	6	7	9	10	11	13
AZUL	2	2	3	3	4	4

Figura 3: Critérios dos alimentos para compor o grupo verde

Densidade energética	$\leq 1,11$ kcal/g
	Densidade de gordura saturada	$\leq 0,01$ g/g
	Densidade de colesterol	$\leq 0,04$ mg/g
	Densidade de sódio	$\leq 2,01$ mg/g

Figura 4: Trecho da cartilha DICA-Br ilustrando a associação dos grupos alimentares da DICA-Br às cores da bandeira

Figura 5: Definição de porções de alimentos do DICA-Br segundo grupos alimentares (lista parcial)

LISTA DE PORÇÕES : CAFÉ DA MANHÃ/ LANCHE DA TARDE
CONSUMIR EM MAIOR QUANTIDADE	CONSUMIR COM MODERAÇÃO	CONSUMIR EM MENOR QUANTIDADE
ÁGUA DE COCO 1 COPO DE REQUEIJÃO CHEIO	ABACATE 4 COLHERES DE SOPA	BOLO SIMPLES 1 FATIA PEQUENA
BANANA OU LARANJA OU MEXERICA 1 UNIDADE	AVEIA EM FLOCOS 2 COLHERES DE SOPA	CHIPA 5 UNIDADES
BEBIDA A BASE DE SOJA 1 COPO AMERICANO	CASTANHA DE CAJU OU AMENDOIM 2 COLHERES DE SOPA	MANTEIGA SEM SAL 1 COLHER DE CHÁ

Figura 6: Orientação alimentar para o grupo controle (parcial)

- **PASSOS PARA UMA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL**
1. Faça 3 refeições (café da manhã, almoço e jantar) e 2 lanches por dia.
 2. Consuma pelo menos 5 porções de frutas, verduras e legumes variados todos os dias.
 3. Consuma diariamente 1 porção de feijão e 2 de arroz.

- **DIABETES**
- Mantenha horários regulares para as refeições, não deixe de fazer nenhuma delas.
 - Evite o açúcar e alimentos que tenham esse ingrediente (doces, refrigerantes, bebidas adoçadas, açúcar mascavo, mel e melado).

Figura 7: Técnica de coleta do recordatório alimentar 24 horas no Programa DICA-Br

Figura 8: Trecho da lista de porções de alimentos e preparações agrupados em cores verde, amarelo e azul do Programa DICA-Br

Lista de porções para o café da manhã e lanche	
Grupo verde	
<ul style="list-style-type: none"> • Água de coco 1 copo de requeijão cheio • Banana ou Laranja ou Mexerica 1 unidade • Bebida à base de soja 1 copo americano cheio • Iogurte natural ou com frutas desnatado 1 unidade • Leite desnatado 1 copo de requeijão ou duplo cheio • Maçã ou Caqui 1 unidade pequena • Mamão Papaia ½ unidade • Melão ou Melancia ou Abacaxi 1 fatia média • Mingau de aveia com leite desnatado 4 colheres de sopa • Salada de fruta sem açúcar 1 copo americano cheio 	
Grupo Amarelo	
<ul style="list-style-type: none"> • Abacate 4 colheres de sopa, • Aveia em flocos 2 colheres de sopa • Castanha de caju ou amendoim 2 colheres de sopa, • Castanha do Brasil 2 unidades • Cereal matinal 1/2 xícara de chá • Geléia de frutas ou doce de leite 2 colheres de chá • Linhaça 3 colheres de sopa • Margarina sem sal 1 colher de chá • Mel de abelhas 1 colher de sopa • Pamonha 1 fatia pequena • Pão de forma integral ou branco 1 fatia, • Pão francês 1/2 unidade, • Torrada industrializada 2 unidades, 	
Grupo Azul	
<ul style="list-style-type: none"> • Bolo simples 1 fatia pequena • Chipa 5 unidades • Manteiga sem sal 1 colher de chá • Muçarela 1 fatia pequena • Ovo mexido 1 ovo • Queijo branco ou ricota 1 fatia média • Queijo coalho 1/2 espeto • Requeijão cremoso 2 colheres de chá 	

Figura 9: Trecho da lista de alimentos industrializados não recomendados no Programa DICA-Br

Exemplos de alimentos industrializados não recomendados	
Alimentos prontos congelados	lasanha; pizza; macarrões; pratos prontos; hambúrguer; nuggets
Alimentos prontos desidratados	sopa e macarrão instantâneos e arroz temperado e desidratado
Alimentos em pó	sucos; temperos; achocolatado; capuccino
Embutidos	salame; mortadela; presunto; apresuntado; salsicha.
Doces industrializados	preparo para bolo, bolo industrializado, flan em pó; sorvete em creme ou
	picolé; chocolate ao leite ou recheado; bolachas recheadas; cremes prontos; balas
Biscoitos, salgadinhos de pacote	bolacha Maria, cream cracker, doce, salgada e recheada
Refrigerante	bebidas gaseificadas e sucos em caixa tipo néctar com açúcar ou diet
Bebida alcoólica*	Vinho, espumante, cerveja, cachaça, vodka, whisky

**O consumo de bebida alcoólica não deve ser incentivado no projeto*

ANEXOS

ANEXO 1: Parecer do CEP do Dante Pazzanese de Cardiologia

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre microRNAs e biomarcadores inflamatórios em pacientes participantes do estudo da Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA Br)

Pesquisador: PAULA HELENA ORTIZ LIMA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17100213.8.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 365.231

Data da Relatoria: 20/08/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto bem elaborado contendo todas as etapas de um projeto de pesquisa e com temática relevante.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação entre MicroRNAs e a Dieta Cardioprotetora Brasileira e seus efeitos sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios.

Objetivo Secundário:

Verificar a associação entre microRNAs e concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1). Avaliar a interação a Dieta Cardioprotetora Brasileira e microRNAs sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1). Verificar a associação entre microRNAs e o perfil de ácidos graxos plasmáticos. Verificar a associação entre Dieta Cardioprotetora Brasileira e a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1).

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre microRNAs e biomarcadores inflamatórios em pacientes participantes do estudo da Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA Br)

Pesquisador: PAULA HELENA ORTIZ LIMA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17100213.8.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 365.231

Data da Relatoria: 20/08/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto bem elaborado contendo todas as etapas de um projeto de pesquisa e com temática relevante.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação entre MicroRNAs e a Dieta Cardioprotetora Brasileira e seus efeitos sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios.

Objetivo Secundário:

Verificar a associação entre microRNAs e concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1). Avaliar a interação a Dieta Cardioprotetora Brasileira e microRNAs sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1). Verificar a associação entre microRNAs e o perfil de ácidos graxos plasmáticos. Verificar a associação entre Dieta Cardioprotetora Brasileira e a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1).

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: oep@dantepazzanese.org.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre microRNAs e biomarcadores inflamatórios em pacientes participantes do estudo da Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA Br)

Pesquisador: PAULA HELENA ORTIZ LIMA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17100213.8.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 365.231

Data da Relatoria: 20/08/2013

Apresentação do Projeto:

Projeto bem elaborado contendo todas as etapas de um projeto de pesquisa e com temática relevante.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação entre MicroRNAs e a Dieta Cardioprotetora Brasileira e seus efeitos sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios.

Objetivo Secundário:

Verificar a associação entre microRNAs e concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1). Avaliar a interação a Dieta Cardioprotetora Brasileira e microRNAs sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1). Verificar a associação entre microRNAs e o perfil de ácidos graxos plasmáticos. Verificar a associação entre Dieta Cardioprotetora Brasileira e a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- α , sICAM-1 e sVCAM-1).

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5085-8040 Fax: (11)5085-8040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

Continuação do Parecer: 365.231

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não se aplica

Benefícios:

Estão relacionados com a prevenção da doença cardiovascular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo é primário, intervencional, longitudinal, prospectivo e controlado. Os procedimentos do estudo estão alinhados com o projeto DICA Br. Apesar do estudo DICA Br ser um ensaio clínico multicêntrico nacional, o presente projeto será realizado apenas com a amostra oriunda do centro colaborador do estudo, o Hospital Dante Pazzanese, que está localizado na cidade de São Paulo. Para avaliar a eficácia da DICA Br na redução de óbitos e eventos cardiovasculares, foi proposto um ensaio clínico

randomizado, multicêntrico e nacional com dois mil pacientes, com idade superior a 45 anos, em prevenção secundária para DCV. Os pacientes

serão distribuídos randomicamente em dois grupos, sendo que um grupo receberá a DICA Br, enquanto o outro grupo receberá as orientações nutricionais usuais utilizadas no momento da alta hospitalar do paciente com DCV. Cabe destacar que o acompanhamento dos pacientes será realizado pelo período de um ano.

Os marcadores bioquímicos, antropométricos, dietéticos e inflamatórios relativos aos dois grupos experimentais (Dica Br e Usual) terão suas médias antes e após intervenção, comparadas através de ANOVA para medidas repetidas, seguida de teste Tukey. Os dados serão preliminarmente avaliados quanto aos pressupostos de normalidade e homogeneidade de variâncias, e submetidos à adequada transformação caso necessário.

Numa segunda etapa, as alterações nos biomarcadores observadas em cada um dos grupos serão avaliadas de acordo com a presença dos diferentes microRNAs através de ANOVA. Análise multivariada será aplicada aos dados originais obtidos após a intervenção, visando identificar padrões nutricionais associados às alterações dos biomarcadores. Um valor alfa de 0.05 será adotado para rejeitar a hipótese de nulidade. O software Statistica v.9 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA) será utilizado para os cálculos estatísticos e elaboração de gráficos e tabelas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Simples e adequado ao projeto.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde foi incluída a extração do RNA total das células

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

Continuação do Parecer: 366.231

de sangue periférico e depois será separado os miRNAs e os RNAm.

Recomendações:

- a. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- b. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.
- c. Elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parcial e final sobre a pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia diante de suas atribuições analisou e aprovou em reunião ordinária a nova versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde foi incluída a extração do RNA total das células de sangue periférico e depois será separado os miRNAs e os RNAm.

Não haverá alteração no processo de coleta de material biológico e no volume de sangue coletado, não acarretando riscos aos participantes da pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia diante de suas atribuições analisou e aprovou em reunião ordinária a nova versão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde foi incluída a extração do RNA total das células de sangue periférico e depois será separado os miRNAs e os RNAm.

Não haverá alteração no processo de coleta de material biológico e no volume de sangue coletado, não acarretando riscos aos participantes da pesquisa.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-900
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Continuação do Parecer: 365.231

SAO PAULO, 20 de Agosto de 2013

Assinador por:
Abilio Augusto Fragata Filho
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera CEP: 04.012-909
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 Fax: (11)5085-6040 E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

Página 04 de 04

ANEXO 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Laboratório de Biologia Molecular

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: Associação entre microRNAs e biomarcadores inflamatórios em pacientes participantes do estudo da Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA Br).

INTRODUÇÃO

A proposta do Estudo da dieta cardioprotetora brasileira, que o senhor já está participando é avaliar o efeito desta dieta na redução do colesterol (gorduras no sangue), da glicemia (o açúcar do sangue), da pressão alta e do peso. Isso por que, quando estes fatores são reduzidos, a chance de ter uma nova doença do coração diminui.

Existem outras substâncias no sangue (RNA, microRNAs e proteínas inflamatórias) os quais também estão envolvidos com a progressão da doença do coração. Queremos avaliar se a dieta cardioprotetora brasileira também altera essas substâncias.

COMO É O ESTUDO?

Quando o (a) senhor (a) vier ao hospital para fazer a coleta do sangue para as análises de glicemia, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicérides do estudo (DICA Br), nesta mesma ocasião, o laboratorista coletará um pouco mais de sangue para fazer a análise das proteínas inflamatórias, microRNAs e o perfil de ácidos graxos plasmáticos. Não será necessário fazer duas picadas. Com apenas uma picada, o laboratorista coletará sangue suficiente para as análises dos dois estudos.

OUTRAS INFORMAÇÕES

O (a) senhor (a) não terá nenhum custo por participar da pesquisa.

O único risco que poderá existir é o da dor da picada da agulha para coleta do sangue. Esta picada será realizada apenas uma vez, sendo necessária então apenas uma picada para coleta do material. Caso o senhor tenha algum problema em decorrência da coleta do sangue, os enfermeiros e técnicos do laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia estarão à disposição para ajudá-lo no que for preciso.

Sua participação é totalmente voluntária e o (a) senhor (a) pode desistir e retirar seu consentimento em qualquer momento durante o decorrer da pesquisa, sem que isso prejudique sua assistência pela equipe de saúde, ou também participação no estudo (DICA Br).

Seus dados são secretos e sigilosos de acordo com as normas brasileiras. Os resultados desta pesquisa poderão ser publicados em revistas científicas, mas a sua identidade será preservada.

A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá esclarecer dúvidas através dos seguintes contatos:

- Pesquisadora Paula Helena Ortiz Lima – 11 5085-6086
- Nutricionista Renata Alves – 11 5085-6080

COMO PARTICIPAR?

Av. Dr. Dante Pazzanese, 500, Bloco II Térreo – Ibirapuera – São Paulo/ SP – CEP 04012-180
Fone (55-11) 5085-6086. Fax: (55-11) 5085-6574

CURRÍCULO LATTES

Maria Beatriz Ross Fernandes

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8727562428465343>
Última atualização do currículo em 10/01/2013

Mestranda em Nutrição em Saúde Pública na Faculdade de Saúde Pública da USP, pós graduada pelo Instituto de Metabolismo e Nutrição - IMeN (2009), graduada em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo (2006). Tem experiência na área de nutrição clínica e pesquisa clínica, atualmente atuando na condução de ensaios clínicos no Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Maria Beatriz Ross Fernandes
Nome em citações bibliográficas	ROSS, M. B.;ROSS, MB;FERNANDES, M.B.;FERNANDES, MB;Ross-Fernandes MB

Endereço

Endereço Profissional	Associação do Sanatório Sírio, Hospital do Coração. Rua Abrao D'ib, 04 Paraisópolis 04004-030 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30536611 Ramal: 3557 URL da Homepage: mross@hcor.com.br
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2013	Mestrado em andamento em Nutrição em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Orientador: Sandra Roberta Gouveia Ferreira Vivolo.
2008 - 2009	Especialização em Nutrição Humana Aplicada. (Carga Horária: 360h). Instituto de Metabolismo e Nutrição. Título: Proposta de registro alimentar - Projeto Piloto Hospital do Coração. Orientador: Lillian de Carla Sant'Anna Macedo.
2002 - 2006	Graduação em Nutrição. Centro Universitário São Camilo, CUSC, Brasil. Título: Perfil Antropométrico Nutricional de Funcionários de um Grande Banco Brasileiro participantes de um Programa Corporativo de Atividade Física. Orientador: Renata Furlan Viebig.