**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Influência da dieta vegetariana no estado nutricional,
em parâmetros bioquímicos e na expressão de BDNF
circulante em adultos na cidade São Paulo.**

Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição em Saúde
Pública para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Área de Concentração: Nutrição em
Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Sonia
Tucunduva Philippi

Co-orientadora: Profa. Dra. Elizabeth
Teodorov

**São Paulo
2014**

**Influência da dieta vegetariana no estado nutricional,
em parâmetros bioquímicos e na expressão de BDNF
circulante em adultos na cidade São Paulo.**

Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Nutrição em Saúde
Pública para obtenção do título de
Doutora em Ciências

Área de Concentração: Nutrição em
Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Sonia
Tucunduva Philippi

Co-orientadora: Profa. Dra. Elizabeth
Teodorov

**São Paulo
2014**

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 figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

Aos noventa anos da minha querida
avó Odette, cuja a história fez a minha,
então a conquista é sua. #vaiterfestasim

Agradecimentos

À minha querida orientadora Professora Sonia Tucunduva Philippi, por todo seu exemplo, como profissional e mulher. Você tem toda a minha admiração, meu carinho e lealdade. Muita sorte essa minha ter você de fada madrinha.

À Professora Elizabeth Teodorov por suas orientações e sugestões imprescindíveis para a realização desse trabalho.

A Fundação de Apoio à Pesquisa de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento (processo nº2013/11057-3)

Ao Dr Eric Slywitch pela confiança e colaboração neste trabalho e pelo exemplo de luta e seriedade em prol aos benefícios da dieta vegetariana.

À professora Rosana Camarini Laboratório de Neuroquímica e Farmacologia Comportamental do Departamento de Farmacologia do ICB-USP e em especial ao seu aluno de doutorado André Rueda pela parceria e realização das análises de BDNF.

Aos participantes da pesquisa, que sem a vossa disponibilidade e apoio não haveria este trabalho.

Às amigas de vida e profissão Cynthia Antonaccio, Bettina Gerken Brasil, Luara B Almeida, Priscila Maia e Ale Lucca por todo apoio e por mostrarem que o caminho do sucesso é pautado no amor a profissão, na ética e na seriedade.

À nutricionista Samantha Caesar de Andrade por emprestar sua própria chave e sala para que essas entrevistas pudessem ser realizadas da melhor maneira. Sem palavras.

À enfermeira Luciana Ribeiro Fazio pela cuidadosa coleta de sangue.

À toda equipe da Clínica Escola de Saúde Unip Vergueiro, Gecilene, Bruno e Talita pelos agendamentos e apoio. À todos os funcionários da Unip, mas em especial, Luciane, Gerson, João, Luciana e Flávia por que vocês me aguentam, me encobertam e me fazem seguir em frente, sabendo que especial é aquele que tem bom coração.

Às companheiras de “sala rosa”, Ana Carolina Leme, Maria Fernanda Elias, Marcelle Martinez, Erika Toassa, Greisse Leal, Simone Hernandez, Marle Alvarenga por tornarem esse caminho mais divertido e competitivo.

À Priscila Koritar e Ana Paula Guines por enxugarem minhas lágrimas estatísticas.

Às alunas Viviane Simomura e Fátima do Rio, por toda colaboração, sem vocês seria muito, muito, mais difícil.

À Marina Caldeira, por tudo e mais um pouco, mas principalmente pelo exemplo de disciplina, perseverança e generosidade.

À toda minha família, pelo apoio e incentivo incondicional. Muito obrigada. Amo vocês.

*“Quando se tem saúde, tem de se poder
viver de um pedaço de pão e com isso
trabalhar o dia todo e ainda ter força
para beber um copinho; disso precisa
uma pessoa nessas circunstâncias. E
ao mesmo tempo sentir as estrelas e o
infinito lá em cima, então a vida é
apesar de tudo quase fabulosa. Ah,
quem aqui não crê no sol é um ímpio”.*

Vicent Van Gogh

Resumo

Pimentel CVMB. Influência da dieta vegetariana no estado nutricional, em parâmetros bioquímicos e na expressão de BDNF circulante em adultos na cidade São Paulo. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2014.

Introdução - Os efeitos na saúde de dietas vegetarianas (DV) apontam principalmente para a diminuição do risco de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), uma vez que modula positivamente parâmetros bioquímicos, particularmente aqueles relacionados ao controle da glicemia e lipemia, além de ser uma medida para o controle de peso. Estudos recentes em adultos demonstram que a dieta possa também modular parâmetros moleculares. Nesse cenário, atenta-se para o papel do Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) o qual parece estar relacionado com a DV em relação à redução de triglicerídeos e colesterol e aumento da sensibilidade à insulina. **Objetivo** - Avaliar adultos que adotaram uma DV, em relação ao estado nutricional, aos parâmetros bioquímicos e moleculares comparados aos adultos com dieta onívora. **Métodos** - A população avaliada foi constituída por 96 indivíduos, 56 vegetarianos e 40 onívoros, adultos e de ambos os sexos, em um estudo do tipo transversal. Para o levantamento dos dados sociodemográficos e de estilo de vida foi aplicado questionário e aferidas às medidas de peso corporal (PC) e altura, para posterior cálculo de Índice de Massa Corporal (IMC) e circunferência de cintura (CC). Foi realizada também coleta de sangue para estudos bioquímicos e expressão de BDNF plasmático. Os índices de Castelli 1 e 2 (razões lipídicas) são indicadores de risco cardiovascular (RCV) com maior valor preditivo do que parâmetros isolados, por isso, também foram calculados. A resistência à insulina (IR) foi avaliada pelo índice HOMA_IR. As análises foram conduzidas pelo software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 20.0 e para todas foi considerado um nível de significância de 5%. Foi realizada análise de regressão logística para identificar se a DV e outros fatores podem prever a redução da chance de ter RCV, determinado pelos índices de Castelli 1 e 2. **Resultados** – Em relação às variáveis de estilo de vida, os VEG têm uma tendência a praticar mais atividade física (64,3 % vs 42,5 %, $p = 0,056$) e ingerir suplementos alimentares (48,1 % vs 20,5 %, $p = 0,012$), embora o número de fumantes

se apresente semelhante em ambos os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis: idade, sexo, prática de fumar, triglicerídeos (TG), Colesterol Total (CT) e lipoproteína de baixa densidade (LDL- c) entre os dois grupos. Já os valores dos índices de Castelli 1 ($3,23 \pm 0,84$ vs $3,90 \pm 0,99$, $p = 0,001$) e 2 ($1,91 \pm 0,69$ vs $2,42 \pm 0,79$, $p = 0,001$) foram menores em vegetarianos (VEG) do que em onívoros (ONV). O grupo VEG tinha significativamente menor PC ($63,9 \pm 10,4$ vs $69,4 \pm 14,6$ kg, $p = 0,032$); IMC ($22,5 \pm 2,6$ vs $25,0 \pm 3,9$ kg/m², $p = 0,001$); CC($81,8 \pm 8,2$ vs $87,8 \pm 10,9$ cm, $p = 0,003$) e maior lipoproteína de alta densidade (HDL-c) ($54,88 \pm 14,44$ vs $47,30 \pm 12,27$ mg / dl , $p = 0,008$) . Os VEG também apresentaram menor HOMA-IR ($1,17 \pm 0,70$ vs $1,48 \pm 0,8$, $p = 0,02$) em comparação com ONV. Quanto a variável BDNF, não houve diferença entre os grupos VEG e ONV ($662,8 + 276,5$ pg/ml vs $698,1 + 314,9$ pg/ml, $p=0,563$). **Conclusão** - Sugere-se, portanto, que a DV pode ter efeitos protetores na saúde cardiovascular e no metabolismo desses indivíduos.

Palavras-chave: Dieta vegetariana, estado nutricional, doenças cardiovasculares, Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF).

Abstract

Pimentel CVMB. The influence of vegetarian diets on the nutritional status, biochemical parameters and the expression of circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF) among adults in the city of São Paulo. [Doctoral Thesis]. São Paulo: School of Public Health of the University of São Paulo; 2014.

Introduction - The effects of vegetarian diets (VD) on health points out mainly to a decrease in the risk for noncommunicable chronic disease (NCDs) once it positively modulates the biochemical parameters, particularly those related to the control of glycemie and lipemia being also a way of controlling weight. Recent studies have shown that diet can also modulate molecular parameters. In this scenario, one must pay attention to the role of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) which seems to be related to the VG in what regards the reduction of triacylglycerol and cholesterol, and the increase of insulin sensitivity. **Objective** - To assess adults that adopted a VD in what regards their nutritional status, biochemical and molecular parameters, in comparison to adults that adopted an omnivorous diet. **Methods**- A cross-sectional study assessed a population composed of 96 individuals, 56 vegetarians and 40 omnivores, adults of both genders. A questionnaire was administered in order to gather sociodemographic and life-style related data, body weight (BW), height and waist circumference (WC) were surveyed. In order to carry out the biochemical study and the expression of plasmatic BDNF, blood was collected. The Castelli indexes 1 and 2 (lipid ratios) are indicators of cardiovascular risk (CVR) with a higher predictive value than isolated parameters and therefore were calculated. Insulin resistance (IR) was calculated by the HOMA_IR index. The analyses were carried out through the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) software, 20.0 version, taking into account a 5% significance level. An analysis of logistic regression was done in order to identify if the VD and other factors are able to prevent the reduction of CVR, determined by the Castelli indexes 1 and 2.

Results - There was no statistically significant difference between both groups regarding the following variables: age, gender, smoking habits, triglyceride (TG), Total Cholesterol (TC) low-density lipoprotein cholesterol (LDL- col). On the other hand, the values of the Castelli indexes 1 ($3,23 \pm 0,84$ vs $3,90 \pm 0,99$, $p = 0,001$) and

2 ($1,91 \pm 0,69$ vs $2,42 \pm 0,79$, $p = 0,001$) were lower in vegetarians (VEG) than in omnivores (OMV). The VEG-groups showed significant lower BW ($63,9 \pm 10,4$ vs $69,4 \pm 14,6$ kg, $p = 0,032$); BMI ($22,5 \pm 2,6$ vs $25,0 \pm 3,9$ kg/m², $p = 0,001$); WC ($81,8 \pm 8,2$ vs $87,8 \pm 10,9$ cm, $p = 0,003$) and more high-density lipoprotein cholesterol (HDL –col) ($54,88 \pm 14,44$ vs $47,30 \pm 12,27$ mg / dl, $p = 0,008$). The VEG-group also presented lower HOMA-IR ($1,17 \pm 0,70$ vs $1,48 \pm 0,8$, $p = 0,02$) in comparison to the OMV-group. Regarding life-style parameters, the individuals of the VEG-group displayed a tendency for practicing more physical activity (64,3 % vs 42,5 %, $p = 0,056$) and for ingesting food supplement (48,1 % vs 20,5 %, $p = 0,012$), although the number of smokers was quite similar between both groups. Regarding the BDNF variable, there was no difference between the VEG-group and the OMV-Group ($662,8 + 276,5$ pg/ml vs $698,1 + 314,9$ pg/ml, $p=0,563$). **Conclusion** - In relation to these results it is to be suggested that a VD may exert protective effects on cardiovascular health and on the metabolism of the individuals that adopt it.

Keywords: Vegetarian diet, nutritional status, cardiovascular diseases, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).

Índice

1	INTRODUÇÃO	21
2	JUSTIFICATIVA	29
3	OBJETIVO	31
4	MÉTODOS	32
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	32
4.2	AMOSTRAGEM	32
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO	33
4.3.1	Critérios de inclusão	33
4.3.2	Captação dos indivíduos	33
4.4	COLETA DOS DADOS	35
4.5	INSTRUMENTO DE PESQUISA	36
4.5.1	Questionário	36
4.6	AValiação DO ESTADO NUTRICIONAL	37
4.7	ANALISE BIOQUIMICA E MOLECULAR	37
4.7.1	Avaliação dos níveis plasmáticos de BDNF	38
4.8	VARIÁVEIS DE ESTUDO	38
4.8.1	Vegetarianismo	38
4.8.2	Sexo	39
4.8.3	Sociodemográficas	39
4.8.4	Estilo de vida	39
4.8.5	Estado nutricional	40
4.8.6	Lipídios e lipoproteínas plasmáticas	41
4.8.8	Índice de Castelli	42
4.8.9	Níveis de BDNF	43
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	44

4.10	ASPECTOS ÉTICOS	46
4.11	BENEFÍCIOS AOS SUJEITOS	46
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
5.1	MANUSCRITO 1	47
5.2	MANUSCRITO 2	72
5.3	MANUSCRITO 3	101
6	CONCLUSÕES	117
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	118
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	120
	ANEXOS	134
	ANEXO 1 – CARTA DE APOIO DA SVB.....	135
	ANEXO 2 – EMAIL DE DIVULGAÇÃO DA PESQUISA PARA OS VEGETARIANOS.	136
	ANEXO 3 - FOLDER DE DIVULGAÇÃO DA PESQUISA PARA OS ONÍVOROS ..	137
	ANEXO 4 - TCLE	138
	ANEXO 5 - QUESTIONÁRIO	140
	ANEXO 6 – PROTOCOLO DO COEP	143
	ANEXO 7 - CARTA DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO 1	144
	ANEXO 8 - CARTA DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO 2	145
	APÊNDICES	146
	APÊNDICE 1 – CURVAS PADRÃO ANÁLISE BDNF	147
	APÊNDICE 2 – MANUSCRITO 1 SUBMETIDO	147
	CURRÍCULO LATTES.....	175

Lista de tabelas

MANUSCRITO 1

Tabela 1 - Autor, ano, população, delineamento, objetivos, exposição, desfecho e estatística aplicada nos estudos selecionados. 53

Tabela 2. Relação entre os níveis de BDNF e variáveis bioquímicas relacionadas ao risco cardiovascular. 57

MANUSCRITO 2

Tabela 1. Características gerais da população de estudo. São Paulo, 2014. 74

Tabela 2. Distribuição do número e percentual de vegetarianos, segundo tipo de dieta e motivo de adesão. São Paulo, 2014. 75

Tabela 3. Descrição de variáveis categóricas e numéricas de vegetarianos e onívoros, estratificada por sexo. São Paulo, 2014. 76

Tabela 4. Comparação do estilo de vida de vegetarianos e onívoros, São Paulo, 2014. 77

Tabela 5. Comparação das medidas antropométricas e dos parâmetros bioquímicos de vegetarianos e onívoros, São Paulo, 2014. 78

Tabela 6. Comparação das variáveis associadas ao estado nutricional, dicotomizadas em normal e alterada, entre os grupos vegetarianos e onívoros, São Paulo, 2014. 79

MANUSCRITO 3

Tabela 1. Comparação do estilo de vida, medidas antropométricas e bioquímicas associadas ao risco cardiovascular e dos níveis plasmáticos de BDNF entre vegetarianos e onívoros. São Paulo, 2014. 108

Tabela 2. Comparação das variáveis numéricas do estudo entre os grupos que possuem índice de Castelli 1 normal e alterado. São Paulo, 2014. 109

Tabela 3. Comparação das variáveis categóricas do estudo entre os grupos que possuem índice de Castelli 1 normal e alterado. São Paulo, 2014. 111

Tabela 4. Modelo final de regressão logística múltipla para a variável dependente Índice de Castelli 1 normal. São Paulo, 2014. 113

Tabela 5. Distribuição da média e desvio padrão (DP) dos níveis plasmáticos de BDNF, entre vegetarianos e onívoros, segundo sexo. São Paulo, 2014. 114

Tabela 6. Associação entre as variáveis tipo de alimentação, IMC, bioquímicas e percentis de níveis plasmáticos de BDNF. São Paulo, 2014. 115

Lista de quadros

Quadro 1 - Principais achados publicados em relação à associação de níveis de BDNF e variáveis de importância para o projeto de pesquisa.	24
Quadro 2 - Classificação do Estado Nutricional segundo IMC.	37
Quadro 3 - Classificação da circunferência de cintura (CC) para risco de complicações metabólicas associadas à obesidade, segundo gênero.	37
Quadro 4 - Valores de referência para lipídios e lipoproteínas plasmáticas para adultos.	38
Quadro 5. Valores de índices de Castelli 1 e 2 e risco elevado para doenças cardiovasculares.	39

Lista de figuras

Figura 1 – Procedimentos para captação dos indivíduos vegetarianos.	31
Figura 2 – Procedimentos para captação dos indivíduos onívoros.	32
Figura 3 - Etapas da coleta de dados.	33

MANUSCRITO 1

Figura 1. Níveis de BDNF, plasticidade sináptica e mecanismos envolvidos na adaptação de ambiente.	48
Figura 2 - Etapas de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática.	52

MANUSCRITO 3

Figura 1. Gráfico de <i>Box-plot</i> : Associação entre Índice de Castelli 1 classificado como Normal e Alterado e as variáveis IMC e CC.	110
--	-----

Lista de Abreviaturas

ADA - *American Dietetic Association*

ASD - Adventista do sétimo dia

BDNF - Fator neurotrófico derivado do encéfalo

CC – Circunferência da Cintura

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CRN 3 - Conselho Regional de Nutrição da terceira região

DCV - Doenças cardiovasculares

DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis

DM2 - Diabetes do tipo 2

DV – Dieta vegetariana

EN – Estado nutricional

GLIC - Glicemia

HDL-c - Lipoproteína de alta densidade

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade

NTs - Neurotrofinas

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONV – Onívoros

OR - *Odds ratio*

PA – Pressão Arterial

PCR - Proteína C Reativa

POF - Pesquisa de orçamento familiar

QM - Quilomícrons

RCQ- Razão cintura-quadril

RCV- Risco cardiovascular

RI – Resistência a insulina

SVB - Sociedade Vegetariana Brasileira

SNC - Sistema nervoso central

SPSS - *Statistical Package for Social Sciences*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e esclarecido

TGL – Triglicerídeos

UFABC – Universidade Federal do ABC

VEG – Vegetarianos

APRESENTAÇÃO

Essa tese encontra-se estruturada em três seções.

A primeira seção inclui os seguintes elementos: **Introdução, Justificativa, Objetivos e Métodos**. A Introdução aborda o tema dieta vegetariana e sua implicação no estado nutricional e em parâmetros bioquímicos e moleculares, além de apresentar a associação existente entre os níveis plasmáticos de BDNF, lipídeos e glicemia, sugerindo uma possível relação entre a dieta vegetariana modulando estes parâmetros. A Justificativa expõe a relevância do estudo. Em seguida são apresentados os Objetivos, geral - caracterizar o estado nutricional, os parâmetros bioquímicos e os níveis de BDNF circulantes em adultos vegetarianos e comparar com indivíduos onívoros – e os específicos, referentes a cada manuscrito. A Metodologia descreve detalhadamente as definições, procedimentos e técnicas adotadas para a realização do trabalho.

A segunda seção refere-se aos **Resultados e Discussão**, apresentados em três artigos científicos no formato adequado para à submissão para publicação em periódicos e a **Conclusão** que sintetiza as contribuições do estudo.

A terceira seção engloba as **Considerações Finais**, com os principais achados e as contribuições do estudo para área de Saúde Pública.

As **Referências** para as citações de cada artigo encontram-se ao final dos mesmos. A lista geral com todas as citações desta tese encontra-se no final da mesma.

Esse modelo de tese de doutorado atende às normas do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

1 INTRODUÇÃO

A Sociedade Vegetariana Brasileira (SVB) considera vegetariano o indivíduo que exclui da sua alimentação todos os tipos de carne, aves, peixes e derivados, podendo ou não utilizar laticínios ou ovos (SLYWITCH, 2012). De acordo com o posicionamento publicado pela *American Dietetic Association* (ADA) (CRAIG e MANGELS, 2009), as dietas vegetarianas (DV), quando adequadas, são saudáveis e podem prevenir e otimizar o tratamento de determinadas doenças como as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (CRAIG, 2010). Estudos mostram que DV é apropriada para todos os estágios do ciclo de vida, incluindo gravidez, lactação, infância e adolescência (MESSINA e cols., 2003; MANGELS, 2001).

Os hábitos alimentares dos VEG diferem entre si de acordo com suas escolhas. As três principais dietas vegetarianas são: a dieta ovolacto-vegetariana, baseada em grãos, frutas, legumes, verduras, sementes, oleaginosas, leite e derivados e ovos; a dieta lacto-vegetariana se assemelha a ovo-lacto-vegetariana, exceto por excluir os ovos e a dieta vegana ou vegetariana estrita exclui qualquer tipo de alimento de origem animal (CRAIG e MANGELS, 2009). Existem ainda, os semivegetarinos, aqueles que excluem somente carnes vermelhas e aves, mas consomem peixes (SLYWITCH, 2012).

Os vários conceitos de vegetarianismo e o falso entendimento de que a pessoa que só se abstém de carne vermelha é vegetariana faz com que não existam estatísticas confiáveis quanto ao número de VEG no Brasil ou no exterior. Os norte-americanos, maiores consumidores de carne bovina do mundo, realizaram alguns levantamentos que, indiretamente, levam a crer que neste país o número de VEG – não necessariamente veganos – encontra-se em torno de 0,3 a 1% da população (STAHLER, 2001).

Como já citado, no Brasil também não há muitos estudos de prevalência e, assim como em outros países em desenvolvimento, não é conhecido o número real de adeptos à alimentação vegetariana. Um estudo de base populacional que avaliou

adolescentes e ocorrência de transtornos alimentares no município de São Paulo mostrou que 4% deles se referiram VEG (ESTIMA e cols., 2012).

Segundo pesquisa do IBOPE (Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística), 9% da população brasileira se auto referiram vegetariana. A pesquisa foi realizada com 18.884 pessoas de ambos os sexos, com idades entre 12 e 64 anos nas regiões metropolitanas de nove capitais brasileiras (IBOPE, 2011).

Além da escassez de dados, os guias e pirâmides alimentares que foram publicados para a população vegetariana, não se adéquam à realidade brasileira. Dessa forma, foi desenvolvido o guia alimentar de DV para adultos que é uma ampliação de um material desenvolvido pelo Dr. Eric Slywitch, e que serviu de base para o parecer oficial sobre vegetarianismo do Conselho Regional de Nutricionistas SP/MS - CRN-3, lançado em janeiro de 2012. Nesse guia, as recomendações foram baseadas nas porções oficiais preconizadas pelo Ministério da Saúde, fazendo sua adaptação para a DV (SVB, 2012).

As razões para a adoção da DV incluem fatores racionais e emocionais. As razões mais comuns são a preocupação com a saúde, o meio ambiente e o bem-estar dos animais (LEA e WORSLEY, 2002; RODRIGUES e cols., 2012). Os VEG também citam razões econômicas, considerações éticas, questões sobre a fome no mundo e crenças religiosas como motivos para seguir o padrão alimentar que escolheram (LEA e WORSLEY, 2002; MARLOW e cols., 2009). Outros ainda, particularmente do sexo feminino, relacionam dietas vegetarianas com a redução calórica e adotam como medida de controle de peso (LEA e WORSLEY, 2002; MARLOW e cols., 2009; PERRY e col. 2001; ROBINSON-O'BRIEN, 2009; ORLICH e FRASER, 2014).

Uma revisão de literatura que aponta as preocupações e benefícios da DV mostrou que valores de Índice de Massa Corporal (IMC) são maiores em não VEG quando comparados a VEG, tanto para homens quanto em mulheres e que o aumento do IMC está diretamente relacionado ao aumento da frequência do consumo de carne. Dentre os VEG, os veganos possuem valores de IMC menores, mas aponta sobre a importância de seguir esse padrão de dieta por no mínimo cinco anos para obter tais benefícios. O controle de peso parece ser mais efetivo também em indivíduos que optam por uma DV ou que contenha pouco alimento de origem animal (PHILIPPS e cols., 2004; CADE e cols., 2004; BAINES e cols., 2007; BEDFORD e BARR, 2005;

ROSELL e cols., 2005; ALEWAETERS e cols., 2005; CHEN e cols., 2008; FARMER e cols., 2011; YANG e cols., 2012; PETTERSEN e cols., 2012; TONSTAD e cols., 2013; CROWE e cols., 2014; ORLICH e FRASER, 2014).

No Brasil, foram coletados dados antropométricos e bioquímicos de 134 ONV e comparados a 67 VEG, os resultados mostraram que os onívoros apresentam maior risco de sobrepeso, razão cintura quadril (RCQ) inadequada e hipercolesterolemia ($p < 0,001$), concluindo que os VEG têm estado nutricional mais adequado (TEIXEIRA e cols., 2006).

Dados do estudo de base populacional americano *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES) – 1999 – 2004 -, inclusive, sugerem que a DV pode ser utilizada para o controle de peso, sem comprometer as adequações nutricionais (FARMER e cols., 2011). Estudos de intervenção já foram realizados e também mostraram que o grupo que recebeu uma DV baixa em gorduras reduziu significativamente o IMC e a CC (FERDOWSIAN e cols; 2010; MISHRA e cols., 2013), além de melhorar o perfil lipídico do sangue e a sensibilidade a insulina (MISHRA e cols., 2013; GADGIL e cols., 2014).

Durante os últimos 20 anos, estudos epidemiológicos têm documentado importantes e significativos benefícios do vegetarianismo e outras dietas baseadas em alimentos vegetais na redução de DCNT como diabetes, obesidade, hipertensão e câncer. (HU e cols., 2000; STAMPFER e cols., 2000; LIU e cols., 2001; KEY e cols., 2009; CRAIG e MANGELS, 2009; ORLICH e FRASER, 2014) e na influência da mortalidade total (SABATÉ, 2003; DAVEY e cols., 2003; ROSELL e cols. 2005; FRASER, 2009; KEY e cols., 2009; ORLICH e cols.; 2013).

Os efeitos na saúde da DV devem ser compreendidos além da simples supressão de produtos cárneos (VINAGRE, 2010), já que aumenta a ingestão de fibras, ácidos graxos poliinsaturados, vitaminas, minerais e fitoquímicos, além de conter menor conteúdo calórico e menor quantidade de gordura saturada (JACOB e BURRI, 1996; MESSINA e MESSINA, 1996; KEY e cols., 1999; CRAIG e MANGELS, 2009; FARMER e cols., 2011).

Do mesmo modo, a ingestão de carne tem sido relacionada ao aumento do risco de algumas DCNT como doenças cardiovasculares (DCV) e alguns tipos de câncer, enquanto o alto consumo de alimentos vegetais relaciona-se a um menor risco dessas

doenças e em alguns casos, a um aumento da expectativa de vida. Vários estudos têm demonstrado uma diminuição no risco de DCV em indivíduos VEG (HU e cols., 2003; BARNARD e cols., 2006; TEIXEIRA e cols., 2007; CHEN e cols., 2008; CRAIG e MANGELS, 2009; FRASER, 2009; FERDOWSIAN e cols., 2010; CROWE e cols., 20013; ASHEN e cols., 2013).

No Brasil, VINAGRE (2010) em estudo com 68 indivíduos adultos VEG e onívoros (ONV) avaliou o metabolismo de quilomícrons (QM) e aspectos qualitativos da lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Os resultados mostraram que tanto as dietas vegana quanto a ovolacto-vergetariana, aumentaram a remoção plasmática das lipoproteínas aterogênicas. Além disso, também foi constatado que a dieta vegana induz níveis mais baixos de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), importante fator de risco para aterosclerose, concluindo que essas dietas parecem ser mais favoráveis para a prevenção de aterosclerose quando comparada a dieta onívora.

Em outro estudo brasileiro, SLYWITCH e cols. (2012) avaliaram, comparativamente, o estado metabólico de indivíduos VEG e não VEG por meio do perfil metabólico glicídico, lipídico e inflamatório dos pacientes. Em estudo prospectivo, transversal com 59 indivíduos, atendidos em consultório particular, idade entre 20 e 50 anos, IMC entre 18,5 e 24,9, função tireoidiana e hepática normal. Foi avaliado o estado metabólico de lipídeos e da glicemia; ausência do hábito de fumar ou consumo alcoólico. Os grupos foram estratificados entre aqueles com consumo de carne ou sem consumo de carne. Os autores concluíram que na ausência do consumo de carne na dieta encontramos alterações metabólicas expressas pela maior sensibilidade à insulina e redução de 10, 4% nos níveis de colesterol nos VEG. Apesar da redução do colesterol, não houve diferenças nos Índices Castelli 1 e 2 nem no estado inflamatório.

Outros estudos com VEG brasileiros também concluíram que a dieta vegetariana associou-se a menores valores de CT, LDL-c (BIASE e cols, 2007; TEIXEIRA e cols., 2007; DOURADO e cols., 2011) e TG (BIASE e cols, 2007; TEIXEIRA e cols., 2007)

Sabe-se que níveis elevados de LDL-c é o principal fator de risco para as DCV e que estas são a primeira causa de mortes no país, entre os adultos, e que o DM também contribui para o aumento da morbidade do brasileiro, a esse cenário, soma-se

a alta incidência de excesso de peso e o consumo em níveis aquém do recomendado para a ingestão de frutas, verduras e legumes (IBGE, 2010). Nesse contexto, a DV deve ser estudada como uma possível medida para prevenir e promover saúde na nossa população.

Recentemente, KAHLEOVA e cols. (2011) apresentaram os efeitos de dietas onívoras em relação às vegetarianas, em aspectos como sensibilidade a insulina, volume de gordura visceral e subcutânea e marcadores do estresse oxidativo durante 24 semanas em um estudo randomizado, pareado para indivíduos com diabetes do tipo 2 (DM 2), igualmente distribuídos em dois grupos: experimental (DV para DM2) e controle (dieta convencional para DM 2) sendo que ambas as dietas eram restritas em 500 kcal/dia e todas as refeições foram oferecidas durante 12 semanas. Os participantes foram avaliados no início do estudo, em 12 e 24 semanas. Os resultados foram interessantes, pois 43% dos participantes do grupo experimental diminuíram a medicação pra DM 2 enquanto que esse número foi de apenas 5% do controle ($p < 0,001$). A diminuição do peso do corporal, da gordura visceral e subcutânea, a melhora da sensibilidade à insulina e dos marcadores do estresse oxidativo também foi maior no grupo experimental.

Ainda sobre o metabolismo glicídico, os dados dos estudos de coorte de população adventista do sétimo dia (ASD) vegetarianos, mostraram que o peso corporal e a incidência de DM2 eram menores nessa população. (TONSTAD e cols.; 2009 e TONSTAD e cols., 2013).

Ampliar o estudo em dietas vegetarianas pode ser o caminho para estratégias mais eficientes para o controle do peso e adoção de hábitos saudáveis. Aprofundando então o entendimento da relação entre os aspectos lipêmicos e glicêmicos, outros fatores vêm se mostrando influentes particularmente em VEG como, por exemplo, o BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo), exemplificando os aspectos moleculares que são influenciados por dieta baseada em alimentos vegetais.

O BDNF é uma proteína básica, membro da família das neurotrofinas e que exerce uma função fundamental na neurobiologia, pois interfere de forma positiva na neuroplasticidade cerebral e em particular, na sobrevivência, diferenciação e proliferação dos neurônios (NEEPER e cols., 1995; MATTSON e cols., 2004;

LEBRUN e cols., 2006). Além disso, o BDNF influencia a aprendizagem, memória, humor e responsividade ao estresse (TYLER e cols., 2002).

Um possível papel endócrino do BDNF parece estar associado aos fatores nutricionais, já que estudos mostraram que os níveis circulantes de BDNF estão relacionados com a regulação do metabolismo energético e fatores de risco para DCV. Estudos encontraram uma correlação positiva entre os níveis circulantes de BDNF e Índice de Massa Corporal (IMC), colesterol total (CT), triglicerídeos (TGL) e LDL – c (JUNG, 2011).

Ainda, praticamente são inexistentes trabalhos que foquem a DV, particularmente quanto aos parâmetros biomoleculares. O Quadro 1 sumariza os principais achados, em relação ao BDNF, de importância para esse estudo.

Quadro 1 - Principais achados publicados em relação à associação de níveis de BDNF e variáveis de importância para o projeto de pesquisa.

Autor, ano	Objetivo	Desenho do estudo	Principais Achados
MATTSON, 2005	Entender os mecanismos neurobiológicos relacionados ao tamanho e frequência das refeições	Estudo de revisão	Há aumento do nível de BDNF no cérebro com o exercício físico regular e jejum intermitente, o que pode ser importante na regulação da glicose, em roedores. Além disso, os ratos em que o BDNF foi eliminado do cérebro após o nascimento, apresentaram hipersensibilidade ao stress, elevada glicemia e dos níveis de insulina.
KRABBE et al, 2007	Testar a hipótese de que pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) têm baixos níveis de BDNF plasmático e analisar se a produção de BDNF cerebral em seres humanos é regulada por níveis plasmáticos de glicose ou de insulina, ou por ambas.	Estudo de caso controle. Os participantes (n = 233) foram divididos em quatro grupos distintos, de acordo com o diagnóstico de DM2 e de acordo ao IMC (≥ 30 ou <30 kg/m ²).	A diminuição do BDNF pode ser um fator patogênico envolvido não só na demência e depressão, mas também no DM2. Concluiu-se também que o BDNF é liberado no cérebro humano, e que a saída cerebral do BDNF é regulada negativamente pelo alto nível de glicose no plasma.
FUJINAMI et al, 2008	Os objetivos deste estudo foram avaliar os níveis séricos de BDNF em pacientes com DM2 e investigar a associação entre esses níveis de BDNF com biomarcadores do metabolismo da glicose e resistência à sexo em um estudo do tipo caso-controle. insulina.	Foram estudados 192 pacientes com DM2 pareados para idade e sexo em um estudo do tipo caso-controle.	Os níveis séricos de BDNF foram significativamente menores nos pacientes com DM2 em relação ao grupo controle ($15,5 \pm 5,2$ ng / mL vs $20,0 \pm 7,3$ ng /mL, $p < 0.01$). Em pacientes com DM2, os níveis de BDNF foram significativamente maiores em mulheres do que em homens ($P < 0.01$). Nos pacientes do sexo feminino, BDNF foi positivamente relacionada com a insulina imunoreativa (IRI) ($p = 0,458$, $P < 0.05$). Análise de regressão múltipla mostrou uma relação significativa entre o BDNF e IRI ($F = 5,294$, $P < 0.05$) em pacientes do sexo feminino com diabetes. Estes resultados sugerem que o BDNF e o metabolismo da glicose estão relacionados.
LORGIS, 2008	Compreender melhor a relação entre os níveis de BDNF circulantes e o desenvolvimento da doença vascular	Estudo de revisão	O BDNF circulante está aumentado em pacientes com angina instável. Os estudos sugerem que os níveis séricos de BDNF em pacientes com infarto agudo do miocárdio ou com circulação extracorpórea poderia estar relacionado com a ativação plaquetária, estresse oxidativo e resposta inflamatória. Assim, investigações desse novo fator: BDNF vai ajudar a compreender melhor o desenvolvimento da doença vascular e pode levar a novas estratégias terapêuticas para algumas DCV.
SUN et al, 2009	Investigar <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> os efeitos pro-angiogênicos do BDNF	As células endoteliais da veia umbilical humana (HUVEC) foram isoladas e cultivadas em cultura primária, o efeito do BDNF sobre a proliferação de HUVEC foi examinado por ensaio específico. Avaliou-se também os efeitos do BDNF sobre a angiogênese <i>in vivo</i> .	Em conclusão, o BDNF pode promover a angiogênese tanto <i>in vitro</i> e como <i>in vivo</i> , e pode ser um fator pro -angiogênico.

GOLDEN et al, 2010	Identificar parâmetros fisiológicos e patológicos que podem ser correlacionados com os níveis de BDNF plasmático.	Estudo de coorte, indivíduos saudáveis com média de idade de 70 anos. Coleta de sangue em jejum. BDNF plasmático avaliado em 245 homens e 255 mulheres, além de IMC., pressão arterial, lipídeos plasmáticos, glicemia, hormônios tireoideanos e sexuais e níveis de folato.	Níveis elevados de BDNF estão correlacionados com os fatores de risco para doenças cardiovasculares e síndrome metabólica em ambos os sexos. Os níveis plasmáticos de BDNF estão negativamente correlacionados com níveis de folato em mulheres. Em homens, houve associação entre os hormônios sexuais e níveis de BDNF. Foi encontrada uma correlação positiva entre o BDNF plasmático e os níveis de glicemia após 120 min da ingestão de uma dose de glicose. No entanto, não foi encontrado correlação entre BDNF e glicemia de jejum.
SANCHEZ-VILLEGAS e al, 2011	Avaliar o papel de uma intervenção nutricional com base em uma dieta mediterrânea (MeDiet) sobre os níveis plasmáticos de BDNF.	Prevenção com Dieta Mediterrânea (PREDIMED) é um ensaio clínico, multicêntrico, randomizado desenhado para avaliar o efeito de uma dieta mediterrânea (MeDiet) na prevenção primária da doença cardiovascular. Por esta análise, 243 participantes do centro Navarra foram selecionados aleatoriamente. Os participantes foram distribuídos em uma das três intervenções dietéticas: controle (baixo teor de gordura) dieta, MeDiet suplementadas com óleo de oliva virgem (MeDiet + OOV), ou MeDiet suplementada com nozes (MeDiet + Nuts). Níveis de BDNF no plasma foram medidos após 3 anos de intervenção. Análise multivariada ajustados para BDNF para cada intervenção foram comparados usando modelos lineares. Modelos de regressão logística foram ajustados para avaliar a associação entre a intervenção dietética e a probabilidade de ter valores baixos de BDNF no plasma (<13 ng / ml, percentil 10). As análises foram repetidas após a estratificação da amostra de acordo com a prevalência de base de diferentes doenças.	Foram achados níveis plasmáticos de BDNF aumentados, mas não significativos para os participantes dos grupos com MeDiets. Os participantes designados para MeDiet + Nuts apresentaram um risco significativamente menor (odds ratio (OR) = 0,22; intervalo de confiança de 95% (IC) = 0,05-0,90) para valores baixos de BDNF no plasma (<13 ng / ml) em comparação com o grupo controle. Entre os participantes atribuídos aos + Nuts MeDiet, com depressão predominante no início do estudo, os níveis de BDNF encontraram-se significativamente aumentados; A adesão a MeDiet foi associada a uma melhora nas concentrações plasmáticas de BDNF nos indivíduos com depressão.
JUNG et al, 2011	Associar os níveis séricos de BDNF com atividade cardiorrespiratória e fatores de risco para DCV	955 homens com idade entre 20-76 anos. As variáveis analisadas foram VO2 max (ml/kg/min), IMC, pressão arterial, e lipídeos plasmáticos.	Foi encontrado uma correlação inversa entre a prática de exercício físico e os níveis séricos de BDNF. Correlação positiva entre os níveis de BDNF e as variáveis: IMC, CT e TG.
ROTHMAN, et al, 2012	Compreender como o BDNF pode modular o metabolismo energético e a saúde cardiovascular	Estudo de revisão	Os resultados revistos neste artigo fornecem uma base racional para o entendimento da sinalização de BDNF em intervenções terapêuticas em uma gama de alterações metabólicas e desordens neurológicas. Em modelos animais, foram observados efeitos benéficos na restrição energética na dieta (RED) e do exercício. Os resultados descritos e as considerações evolutivas, sugerem que BDNF desempenha um papel fundamental na integração e otimização de respostas comportamentais e metabólicas para ambientes com recursos energéticos limitados e intensa competição. BDNF media sinais de respostas adaptativas dos sistemas nervosos central, autonômico e periférico nas condições de exercício e RED. No hipotálamo, BDNF inibe a ingestão de alimentos e aumenta o gasto de energia. Por promover a plasticidade sináptica e neurogênese no hipocampo, BDNF pode causar melhorias na função cognitiva, além de efeito neuroprotetor.
ERLJI et al, 2013	Esclarecer o papel de neurotrofinas (NTs) na patogênese da doença arterial coronariana	107 participantes de ambos os sexos foram divididos em três grupos: 1. Com diagnóstico de DCV e angina instável 2. Com diagnóstico de DCV e angina 3. Sem diagnóstico de DCV Foram avaliados os níveis de BDNF na aorta principal, veia femural e sinus coronariano.	BDNF tem um papel importante na aterogênese e instabilidade da placa através da ativação da NAD (P) H oxidase.

2 JUSTIFICATIVA

Durante os últimos 20 anos, estudos epidemiológicos têm documentado importantes e significativos benefícios do vegetarianismo e outras dietas baseadas em alimentos vegetais na redução de DCNT (HU e cols., 2000; STAMPFER e cols., 2000; LIU e cols., 2001; KEY e cols., 2009; ORLICH e FRASER, 2014) e na influência da mortalidade total (KEY e cols., 2003; SABATÉ, 2003; DAVEY e cols., 2003; ROSELL e cols. 2005; FRASER, 2009; ORLICH e col.; 2013).

No Brasil, embora sejam poucos os estudos que avaliaram os efeitos metabólicos da DV, existe um consenso em afirmar que a DV associa-se a menores valores de TG, CT e LDL-c em comparação com a dieta onívora (TEIXEIRA e cols., 2006; BIASE e cols., 2007; TEIXEIRA e cols., 2010; SLYWITCH e cols., 2012; VINAGRE e cols., 2013).

Em relação ao BDNF, estudos em animais demonstram também sua capacidade endócrina e metabólica como aumento da sensibilidade à insulina e consequente redução dos níveis de glicose no sangue, além de aumento da oxidação lipídica no músculo esquelético, o que favorece a diminuição dos níveis de colesterol e TG (MATTSON, 2005; ROTHMAN e cols., 2012).

Nesse sentido, estudos que relacionem níveis plasmáticos de BDNF e desfechos cardiovasculares podem contribuir para o melhor entendimento do mecanismo de ação do BDNF e embasar terapias que modifiquem os níveis circulantes dessa proteína de acordo com o objetivo no organismo (SUWA e cols.; 2006; KRABBE e cols., 2007; LEVINGER e cols.; 2008; ARAYA e cols., 2008; FUJINAMI e cols., 2008; JIANG e cols., 2009; GOLDEN e cols., 2010; LORGIS e cols., 2010; JIANG e cols., 2011; SÁNCHEZ-VILLEGAS e cols., 2011; KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA e cols., 2011; JUNG e cols., 2011; SWARDFAGER e cols., 2011).

Desse modo, mais uma vez o BDNF tem potencial papel na terapêutica, já que as utilizações de drogas que aumentem os níveis de BDNF trariam melhora nos níveis lipêmicos e no controle de peso (HASHIMOTO e cols., 2005).

Estudos epidemiológicos e clínicos demonstraram, assim como a DV, forte associação entre os níveis de BDNF e as DCV, mesmo que não compreendidos todos os mecanismos de ação.

Dessa forma, estudos que contribuem para elucidar a relação entre dieta e modulações de fatores em nível molecular ainda pouco investigados, como o BDNF, podem ajudar no controle dos fatores de risco para a principal causa de morte em mulheres e homens no Brasil, as doenças cardiovasculares (BRASIL, 2011).

3 OBJETIVO

Caracterizar o estado nutricional, os parâmetros bioquímicos e os níveis de BDNF circulantes em adultos vegetarianos comparados aos onívoros.

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal. Um estudo desse tipo permite, inicialmente, a determinação da prevalência de um evento na população estudada. Ainda, considera-se que em um estudo transversal, as medidas de exposição (dieta) e efeito (estado nutricional, níveis plasmáticos de BDNF, HDL-c etc) são realizadas ao mesmo tempo (BONITA e cols., 2010).

4.2 AMOSTRAGEM

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado por meio do teste de diferença de duas médias de uma variável de interesse do projeto. Baseou-se, portanto, na diferença de médias de IMC encontradas em estudo realizado com uma população semelhante (VINAGRE e cols., 2013). A variável IMC foi escolhida porque supõe um número maior de indivíduos, aumentando assim o poder da amostra. Para um teste *t* de Student ser significativo com poder de 80% e nível de significância 5% seria necessário aproximadamente 58 indivíduos em cada grupo. Para se obter resultados mais confiáveis os dois grupos foram provenientes da mesma população. Além disso, os onívoros foram pareados por sexo e idade.

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população estudada foi de adultos (≥ 18 anos e < 60 anos), de ambos os sexos e que se enquadravam nos critérios da inclusão. Ao final, foram incluídos no estudo 96 indivíduos (56 vegetarianos e 40 onívoros).

4.3.1 Critérios de inclusão

Indivíduos adultos (≥ 18 anos e < 60 anos), de ambos os sexos, mulheres que não faziam uso de método contraceptivo oral (como uma maneira de estabelecer um padrão hormonal). Ressalta-se que não foram incluídos na amostra os indivíduos que utilizavam antidepressivos, anti-hipertensivos ou qualquer medicamento β -bloqueador ou vaso dilatador.

4.3.2 Captação dos indivíduos

Para a captação dos indivíduos vegetarianos (Figura 1), primeiramente realizou-se contato com a assessoria da Sociedade Vegetariana Brasileira (SVB) que apoiou e divulgou a pesquisa (ANEXO 1).

Um e-mail (ANEXO 2) foi disparado para o mailing cadastrado contendo informações de mais de 2000 indivíduos (onívoros e vegetarianos) convidando-os a participarem da pesquisa e disponibilizando um e-mail para que os interessados entrassem em contato.

Os indivíduos interessados agendaram a primeira entrevista via correio eletrônico e ainda replicaram a chamada para a participação na pesquisa em grupos de vegetarianos nas redes sociais.

Após a primeira entrevista, os indivíduos vegetarianos que se enquadravam nos critérios de inclusão, receberam novamente uma chamada via e-mail, para a segunda fase da pesquisa (coleta de amostra sanguínea).

Figura 1 – Procedimentos para captação dos indivíduos vegetarianos.

Para a captação dos indivíduos onívoros, a pesquisa foi divulgada em redes sociais e em universidades (ANEXO 3), utilizando-se do mesmo fluxograma realizados com os vegetarianos (Figura 2).

Figura 2 – Procedimentos para captação dos indivíduos onívoros.

4.4 COLETA DOS DADOS

A primeira fase da coleta de dados constituiu-se em: explicação sobre a pesquisa; aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 4); aplicação do questionário contendo informações sociodemográficas, de estilo de vida e informações sobre saúde; avaliação do estado nutricional, com aferição do peso, da estatura e da circunferência da cintura (ANEXO 5). A segunda fase da coleta de dados consistiu na coleta de amostras de sangue para análise dos parâmetros bioquímicos e molecular (Figura 3). Para essa fase foram convocados somente os indivíduos que se enquadravam nos critérios de inclusão.

Figura 3 - Etapas da coleta de dados.

Na primeira etapa foram avaliados 198 indivíduos, desses 117 se enquadravam nos critérios de inclusão e foram convocados para a segunda etapa. Ao final, foram coletadas 96 amostras de sangue. As perdas somaram 102 indivíduos.

4.5 INSTRUMENTO DE PESQUISA

4.5.1 Questionário

O questionário (ANEXO 5) utilizado foi desenvolvido baseado em estudos brasileiros anteriores (BIASE e cols., 2007; TEIXEIRA e cols., 2007; DOURADO e cols., 2011; VINAGRE, 2010; SLYWITCH, 2012). A versão final conta com onze questões de dados gerais, cinco questões sobre a prática do vegetarianismo, cinco de estilo de vida e quatro questões sobre condições clínicas.

4.6 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A avaliação antropométrica foi realizada por meio da aferição de peso e da estatura para posterior cálculo do IMC. O peso foi aferido utilizando-se balança eletrônica com capacidade até 150 kg e variação de 100g (Welmy[®], modelo R-110). A estatura foi aferida com auxílio de antropômetro portátil (Estad[®] - Altorexata, 0,35m à 2,13m). Os adultos foram pesados e medidos com o mínimo de vestimentas e descalços (WHO, 1995). Para avaliar a composição corporal utilizou-se a circunferência da cintura e adotou-se o padrão da aferição na cicatriz umbilical, utilizando fita métrica inextensível com trava da marca Sanny[®].

4.7 ANALISES BIOQUIMICA E MOLECULAR

Os seguintes exames foram realizados: glicemia (Colorimétrico Enzimático Automatizado[®]); insulina (Quimioluminescência por Micropartículas – CMIA[®]); colesterol total e frações (Enzimático Automatizado).

Todos os procedimentos foram realizados em laboratório de análises clínicas. Os pacientes foram orientados a seguir as instruções antes da realização da coleta sanguínea: manter uma dieta e peso habituais por duas semanas antes do exame; evitar a ingestão de bebida alcoólica 72 horas antes da coleta; evitar exercícios físicos intensos nas 24 horas antes da coleta; jejum de 12 horas.

4.7.1 Avaliação dos níveis plasmáticos de BDNF

Os mesmos procedimentos adotados para a coleta de sangue para as dosagens bioquímicas foram utilizados para obtenção de material biológico (plasma) para a avaliação dos níveis circulantes de BDNF. Para análise sérica do BDNF foi realizada coleta de sangue. Este foi coletado em tubos com o anticoagulante EDTA e centrifugado por 30 minutos, 6.000 rpm a 8°C. Os níveis de BDNF foram avaliados com o BDNF E_{max}[®] ImmunoAssay System (Promega[®], Madison, WI, EUA), de acordo com as especificações do fabricante.

4.8 VARIÁVEIS DE ESTUDO

4.8.1 Vegetarianismo

Para classificar os indivíduos em relação à prática alimentar foi perguntado primeiramente se o indivíduo se considerava: semivegetariano, ovolactovegetariano, lactovegetariano, vegano ou onívoro. Para ter a certeza que o indivíduo se classificava conforme as definições previstas pela SVB foram perguntadas ainda quais dos itens eram excluídos de sua alimentação (peixes, carnes, aves, ovos e leite e derivados). Quando classificados como vegetarianos e seus subgrupos, os indivíduos eram questionados em relação aos motivos que o levaram a aderir essa dieta e ao tempo de prática alimentar.

4.8.2 Sexo

Os indivíduos adultos foram classificados conforme sexo: masculino e feminino.

4.8.3 Sociodemográficas

Os indivíduos foram questionados em relação à idade, nível de escolaridade e estado civil.

4.8.4 Estilo de vida

Para acessar o estilo de vida da população, os indivíduos foram questionados em relação a: prática de atividade física (sedentário ou ativo), hábito de fumar (sim e não), número de refeições/dia (até 3 refeições/dia, mais de 3 refeições/dia) horas de sono (até 8h de sono/dia; mais de 8h/sono/dia) e uso de vitaminas e suplementos (sim e não).

4.8.5 Estado nutricional

O estado nutricional foi avaliado por meio do IMC de acordo com o Quadro 2, obtido pela divisão do peso corporal (kg) pela estatura ao quadrado (m)². A classificação do estado nutricional segundo IMC foi realizada. Para obtenção do peso os indivíduos foram posicionados no centro da balança para melhor distribuição do peso, trajando o mínimo de roupas possível e descalças (WHO, 1995).

A estatura de cada participante foi aferida posicionando-o de costas para uma plataforma vertical, sobre uma superfície plana, com as mesmas vestes para a tomada de peso, calcanhares juntos e a cabeça posicionada de modo que a linha de visão fique perpendicular ao corpo (plano de Frankfourth) (WHO, 1995).

Quadro 2 - Classificação do Estado Nutricional segundo IMC

IMC (Kg/m ²)	Classificação
18,5 a 24,9	Normal
≥25	Alterado

Fonte: Adaptado de OMS, 1995 e 1998.

Para a circunferência da cintura (CC) adotou-se o padrão da aferição na cicatriz umbilical, a CC (normal/alterado) foi classificada segundo risco para complicações metabólicas associadas à obesidade, segundo gênero, conforme Quadro 3.

Quadro 3. Classificação da CC segundo risco para complicações metabólicas associadas à obesidade, segundo gênero.

Gênero	CC alterada
Homem	≥ 94 cm
Mulher	≥ 80 cm

Fonte: Adaptado de WHO, 1998.

4.8.6 Lipídios e lipoproteínas plasmáticas

Os níveis de lipídios e lipoproteínas plasmáticas dos indivíduos foram classificados segundo o Quadro 4.

Quadro 4 - Valores de referência para lipídios e lipoproteínas plasmáticas para adultos.

Variáveis	Normal (mg/dL)	Alterado (mg/dL)
CT	> 200	≥ 200
LDL-c	> 129	≥ 130
HDL-c	Mulheres (≥ 50) homens (≥ 60)	Mulheres (<50) homens (<60)
TG	> 150	≥ 150

Fonte: Adaptado de XAVIER e cols., 2013.

4.8.7 Glicemia e Resistência à Insulina

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera glicemia de jejum normal < 110 mg/dL. Valores de glicemia iguais ou maiores que 110 mg/dL foram considerados alterados (WHO, 1999). A insulina plasmática de jejum também foi analisada para posterior cálculo do HOMA- *Homeostasis model assessment*–IR.

A resistência à insulina (RI) é caracterizada quando o indivíduo possui valores de insulinemia normais, mas resposta biológica anormal. A RI é estudada como principal fator para a gênese do risco cardiovascular (RCV) na proposta a síndrome metabólica. O HOMA-IR é um índice proposto para diagnóstico de RI, uma vez que está altamente correlacionado e associado ($r=0,91$, $p < 0,001$) com método de clampe hiperglicêmico, considerado padrão ouro. O cálculo do HOMA-IR = Glicemia (mMol) x Insulina ($\mu\text{U/mL}$) $\div$ 22,5. No estudo nomeado BRAMS (*Brazilian Metabolic Syndrome Study*), encontrou-se valor de corte para o diagnóstico da RI quando o HOMA–IR for maior que 2,71 (GELONEZE e TAMBASCIA, 2006).

4.8.8 Índice de Castelli

Os índices de Castelli também foram calculados para prever o risco cardiovascular. O Índice de Castelli 1 é a obtido pela razão Colesterol total (mg/dL) /HDL colesterol (mg/dL) e avalia o total de colesterol circulante a sua capacidade de exercer transporte reverso adequado, representado pelo efeito antiaterogênico do HDL-c. Já o Índice de Castelli 2 é obtido pela razão LDL-c (mg/dL)/HDL-c (mg/dL) e avalia o total de LDL-c circulante a sua capacidade de exercer transporte reverso adequado, representado pelo efeito antiaterogênico do HDL-c. (CASTELLI e cols.,

1986). O Quadro 5 apresenta os valores dos índices 1 e 2 que indicam risco elevado para doenças cardiovasculares.

Quadro 5. Valores de índices de Castelli 1 e 2 e risco elevado para doenças cardiovasculares.

Variáveis	Risco elevado	
	Homens	Mulheres
Índice de Castelli 1	> 5,1	> 4,4
Índice de Castelli 2	> 2,9	> 3,3

Fonte: CASTELLI e cols., 1986.

4.8.9 Análise dos Níveis plasmáticos de BDNF

Para análise plasmática dos níveis de BDNF foi realizada coleta de sangue em tubos contendo anticoagulante EDTA, levemente homogeneizado e centrifugado por 30 minutos, 6.000 rpm a 8°C.

Os níveis de BDNF foram avaliados com o kit BDNF E_{max}[®] ImmunoAssay System (Promega[®], Madison, WI, EUA), de acordo com as especificações do fabricante.

Inicialmente, cada poço da microplaca de ELISA foi coberto com 100 µl de anticorpo monoclonal anti-BDNF diluído 1:1000 em tampão carbonato (25 mM NaHCO₃, 25 mM Na₂CO₃, pH 9,7). A placa foi selada e incubada *overnight* a 4°C. Lavou-se a placa com tampão de lavagem TTBS (20 mM Tris-HCl pH 7,6, 150 mM NaCl, 0,05% Tween[®] 20) e a seguir selada e incubada por 1 hora em temperatura ambiente com 200 µl/poço de tampão de bloqueio. Lavou-se a placa uma vez e ela foi selada e incubada por 2 horas em temperatura ambiente sob agitação (cerca de 400 rpm) com 100 µl/poço das amostras de plasma diluídas 1:2 em tampão de lise ou com

a curva-padrão, realizada com um padrão de BDNF diluído 1:2000 em tampão de bloqueio e diluições seriadas 1:2 a partir desta concentração inicial, variando entre 500 pg/ml a 0. Foram feitas duplicatas tanto da curva-padrão quanto de cada uma das amostras (APÊNDICE 1).

Após este passo, a placa foi lavada cinco vezes, e incubou-se cada poço com 100 µl de anticorpo policlonal para BDNF diluído 1:500 em tampão de bloqueio por 2 horas à temperatura ambiente, sob agitação.

Novamente, a placa foi lavada cinco vezes, e seguiu-se a incubação com anticorpo secundário anti-IgY conjugado à enzima HRP (*horseradishperoxidase*) diluído 1:200 em tampão de bloqueio (100 µl/poço), por um período de 1 hora, à temperatura ambiente, sob agitação e protegida da luz.

Ao término desta incubação, a placa foi lavada mais cinco vezes e adicionou-se a cada poço 100 µl da solução TMB One (tetrametilbenzidina), que é o substrato da enzima HRP. A placa foi incubada por 10 min em temperatura ambiente sob agitação, e uma coloração azul foi formada.

Ao final desta etapa, a reação foi finalizada adicionando-se 100 µl de HCl 1N em cada poço, na mesma ordem em que o substrato foi adicionado, mudando-se a coloração de azul para amarelo. A leitura espectrofotométrica foi realizada a um comprimento de onda de 450 nm.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise estatística: Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS para Windows versão 17.0. A análise dos resultados foi dividida nas seguintes etapas:

1. A caracterização sociodemográfica, do vegetarianismo, de estilo de vida, do estado nutricional e das análises bioquímicas e moleculares foram realizadas por meio de proporções, médias $\pm$ desvio padrão;

2. Para análise de normalidade das variáveis foi realizado o teste de Kolmogorov–Smirnov;
3. A diferença entre as proporções foi testada pelo teste de χ -quadrado (nível de significância $p<0,05$). As médias foram comparadas por meio do teste t de Student, quando a distribuição da variável poderia ser aproximada pela distribuição normal ou, quando não, pelo teste U de Mann-Whitney;
4. Os preditores do risco cardiovascular foram avaliados pelo Índice de Castelli 1 (normal/alterado), (variável dependente) por meio de Regressão Logística multivariada com as variáveis que se apresentaram significativamente diferentes entre os grupos de Castelli 1 como variáveis independentes: tipo de alimentação, atividade física (sedentário x ativo), TG, IMC, CC e HOMA-IR. Foram tomados os cuidados necessários à análise de regressão em que variáveis correlacionadas não foram colocadas na mesma equação.

O levantamento dos aspectos que predispueram o risco cardiovascular foi elaborado mediante os seguintes passos:

- a. Foram construídos modelos univariados, sendo elegíveis as variáveis que mostraram associação com os grupos (Castelli 1 alterado x Normal) ($p<0,05$) pelo teste do χ -quadrado ou, quando contínua, testes t de Student e teste U de Mann-Whitney;
- b. Como variável dependente tem-se a classificação do índice de Castelli 1 em alterado e Normal. As variáveis independentes que mostraram alguma associação ($p<0,05$) passaram para a etapa seguinte da regressão logística múltipla, colocando-se cada uma no modelo por ordem da magnitude do *odds ratio* e eliminando-se as variáveis que deixaram de apresentar significância (Método *Stepwise Backward Wald*) e aquelas que apresentavam correlação entre si;
- c. Foram considerados fatores que predisõem ao risco as categorias com *odds ratio* (OR) maiores que 1,0 e significantes $\alpha=0,05$; e foram considerados fatores de proteção as categorias com OR menores que 1,0.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo, sob protocolo de pesquisa nº 2260 (ANEXO 6).

4.11 BENEFÍCIOS AOS SUJEITOS

Os resultados obtidos após avaliação antropométrica e bioquímica foram encaminhados, por correio eletrônico, aos indivíduos do estudo. A Clínica Escola de Saúde da Universidade Paulista – Unip, campus Vergueiro ficou à disposição daqueles que gostariam de obter acompanhamento nutricional.

.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MANUSCRITO 1

O artigo intitulado “**BDNF: future biological marker for cardiovascular disease independent of the estadio**” foi submetido ao Circulation (ANEXO 7) e corresponde ao primeiro manuscrito desta tese de doutorado. O artigo submetido em inglês encontra-se no APÊNDICE 2.

Título: “BDNF: futuro marcador biológico para doenças cardiovasculares independente do estadiamento.”

(“BDNF: future biological marker for cardiovascular disease independent of the estadio”)

Título curto: BDNF e doenças cardiovasculares

(BDNF and cardiovascular disease)

PIMENTEL, CVMB¹. PHILIPPI, ST², TEODOROV, E³, SIMOMURA, VL⁴

- 1. Doutoranda em Nutrição e Saúde Pública FSP/USP**
- 2. Professora Associada do Departamento de Nutrição da FSP/USP**
- 3. Professora Adjunta da Universidade Federal do ABC – Laboratório de Neurobiologia do Comportamento - UFABC**
- 4. Nutricionista, Mestre em Demografia pela Unicamp**

Resumo

O Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) é uma proteína básica que está envolvida na regulação do sistema nervoso simpático, na neuroplasticidade encefálica, e em particular na sobrevivência, diferenciação e proliferação de neurônios. O BDNF plasmático pode induzir ou inibir vias fora do sistema nervoso central (SNC) e por isso, pode estar envolvido na vulnerabilidade à aterosclerose. No entanto, os efeitos do BDNF sobre o sistema cardiovascular ainda são relativamente desconhecidos. Este estudo tem como objetivo investigar e explicar a variação dos níveis circulantes de BDNF e sua relação nas doenças cardiovasculares e seus fatores de risco. A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed. Os termos utilizados foram os seguintes: "Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo" AND ("doenças cardiovasculares" ou "hipertensão" OR "obesidade" OR "diabetes mellitus" OR "obesidade abdominal" OR "colesterol" ou "triglicérides"). A busca resultou em 355 artigos, sendo que 13 foram incluídos na presente revisão sistemática. Os resultados mostraram que os níveis plasmáticos elevados de BDNF em indivíduos saudáveis são um possível marcador biológico de doenças cardiovasculares.

Abstract

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a basic protein that is involved in the regulation of the sympathetic system, brain neuroplasticity, and particularly the survival, differentiation, and proliferation of neurons. Plasmatic BDNF can induce or inhibit pathways outside the central nervous system (CNS) and may be involved in the vulnerability to atherosclerosis. However, the effects of BDNF on the cardiovascular system are still relatively unknown. This study aims to investigate and explain the marked variation in reported BDNF on the relationship between plasma neurotrophin levels and cardiovascular diseases. We searched two databases which PubMed and MeSH (Medical Subject Headings) descriptors. The terms used were the following: "brain-derived neurotrophic factor" AND ("cardiovascular diseases" OR "hypertension" OR "obesity" OR "diabetes mellitus" OR "abdominal obesity" OR "cholesterol" OR "triglycerides"). The search yielded 355 articles, and 13 were included in the present systematic review. The results showed that high plasma levels of BDNF in healthy individuals are a possible biological marker of disease, such as cardiovascular injury.

BDNF: FUTURO MARCADOR BIOLÓGICO PARA DCV INDEPENDENTE DO ESTADIAMENTO.

Introdução

Desordens no metabolismo como resistência à insulina, obesidade, síndrome metabólica e doenças do sistema endócrino como a síndrome do ovário policístico podem levar a doenças cardiovasculares (DCV) (WHO, 1998).

Ogawa et al. (2000) mostrou que após o terremoto na região de Kobe, a incidência de morte por DCV aumentou, e por isso, o estresse também pode ser causa direta dessas alterações metabólicas. Nesse contexto, aponta-se para as neurofinas (NTs) a chave do mecanismo que envolve o sistema nervoso nas alterações metabólicas (MARCHELEK-MYSLIWIEC et al., 2013).

As NTs são centrais em vários aspectos do funcionamento do SNC. No encéfalo de mamíferos, foram identificados classicamente quatro membros dessa família: o fator de crescimento neural (*nerve growth factor* – NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), a neurotrofina 3 (NT3) e a neurotrofina 4 (NT4). Desde então, mais de 50 fatores de crescimento neurais foram identificados (LU et al., 2005).

Essas moléculas agem ao se ligarem a uma de duas classes de receptores transmembrana: o receptor de neurotrofina p75 e a família Trk de receptores. A interação das neurotrofinas maduras com os receptores Trk promove, entre uma série de efeitos, a sobrevivência celular, um aspecto-chave no estabelecimento de neurocircuitos funcionais. No sistema nervoso em formação, as neurotrofinas são essenciais para o desenvolvimento. No encéfalo adulto, atuam decisivamente na plasticidade sináptica, um mecanismo utilizado por animais para aprendizado e adaptação ao ambiente, como mostra a Figura 1. O mesmo processo também tem se provado essencial para a resiliência aos efeitos do estresse (TWISS et al., 2006). Nesse contexto, o papel do BDNF tem sido intensamente investigado em diversas situações clínicas.

Ambiente desafiador Energia (alimento) é escasso Alta competição entre as espécies Perigos (predadores, climáticos, etc.)	Ambiente não desafiador Energia (alimento) é abundante Baixa competição Poucos perigos
Vantagens de sobrevivência Habilidades cognitivas Agilidade e força Resistência Mecanismos de controle do gasto energético	Vantagens de sobrevivência Prevenção de perigos Agilidade e força Reprodução Aumento das atividades
Mecanismos e Consequências Atividade neuronal Sinalização neurotrófica Atividade cognitiva Sensibilidade a insulina Atividade cardiovascular Resistência ao dano e a doença	Mecanismos e Consequências Inatividade neuronal Redução da sinalização neurotrófica Déficits cognitivos Desordens metabólicas Descondicionamento cardiovascular Vulnerabilidade a várias doenças
<p>Alto nível de BDNF</p>	<p>Baixo nível de BDNF</p>

Figura 1. Níveis de BDNF, plasticidade sináptica e mecanismos envolvidos na adaptação de ambiente, adaptado de Rothman et al., 2012.

O BDNF é uma proteína básica que interfere de forma positiva na regulação do sistema simpático, na neuroplasticidade cerebral e em particular, na sobrevivência, diferenciação e proliferação dos neurônios (NEEPER et al., 1995; MATTSON et al., 2004; LEBRUN et al., 2006). Além disso, o BDNF influencia a aprendizagem, memória, humor e responsividade ao estresse (TYLER et al., 2002). Outras células não neurais também são capazes de expressar esse fator (LIN et al., 2003).

O BDNF, como uma NT, tem ação no receptor tirosina quinase B (TrkB) presente no sistema nervoso central (SNC) mas também pode transpor a barreira hemato-encéflica e tornar-se circulante. O BDNF plasmático, então, pode induzir ou inibir vias fora do SNC (ROSAS- VARGAS et al., 2011) e por isso pode estar envolvido na vulnerabilidade da placa de aterosclerose (ERIJ et al., 2013). Existem várias possibilidades para explicar a origem do BDNF na circulação que incluem as células musculares lisas vasculares, células inflamatórias, fibroblastos, cardiomiócitos e células neurais. Sabe-se que plaquetas armazenam BDNF e a ruptura desta libera

este fator na circulação, contribuindo na patogênese da angina do peito instável (FUJIMURA et al., 2002).

O estresse psicológico (EP) também pode aumentar a produção de BDNF nas coronárias, embora não haja evidência de uma relação direta que a formação da placa é regulada pelo EP, sabe-se que a expressão do RNA do BDNF está aumentada no hipotálamo em situações de EP, segundo modelos experimentais (RUSSO et al., 2003)

Outro possível papel endócrino do BDNF parece estar associado aos fatores nutricionais, já que estudos mostraram que os níveis circulantes de BDNF estão relacionados com a regulação do metabolismo energético (ROSAS- VARGAS et al., 2011; CORDEIRA e RIOS, 2011; ROTHMAN et al., 2012) e fatores de risco para doenças cardiovasculares (SUN et al., 2009; ROTHMAN et al., 2012; ERIJI et al., 2013).

Eriji et al. (2013) realizando um estudo cujo o desenho dividiu os sujeitos em três grupos: 38 com diagnóstico de angina do peito instável (API); 45 de angina estável (AE) e 24 sem o diagnóstico para DCV. A exposição a DCV foi relacionada com os seguintes desfechos: níveis plasmáticos de NT, incluindo o BDNF; expressão das NTs nas artérias coronárias também foi avaliada por autópsia e efeitos pro-oxidativos das NTs também foram avaliados em cultura de células vasculares (CCV).

ERIJ et al. (2013) mostraram que os níveis de BDNF plasmáticos estão aumentados na circulação coronariana de indivíduos com diagnóstico de AE, assim como a expressão de BDNF nas artérias coronarianas dos indivíduos desse grupo. O BDNF também aumenta a atividade da NAD(P)H oxidase e a produção de peróxidos em CCV de humanos. Concluindo, os autores sugerem que o aumento do estresse oxidativo induzido pelo BDNF tem ação importante na estabilidade da placa de ateroma.

Embora haja evidência significativa, os efeitos do BDNF sobre o sistema cardiovascular, ainda não são tão bem compreendidos. O BDNF está envolvido no desenvolvimento e sobrevivência do sistema barorreceptor arterial e, quando injetados na medula rostralateral provoca um aumento da pressão arterial. Além disso, a deficiência embrionária do BDNF prejudica gravemente o desenvolvimento de vasos intramiocárdicas e pode levar a hipocontratibilidade cardíaca (MARCHELEK-MYSLIWIEC et al., 2013).

Em relação ao controle de peso corporal, regulado principalmente pelo metabolismo energético, sabe-se que níveis diminuídos de BDNF circulantes foram encontrados em indivíduos obesos e portadores de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), mostrando que o BDNF está envolvido no metabolismo da obesidade. No entanto, estudos com indivíduos não obesos, mas portadores de DM2 apresentaram níveis aumentados de BDNF, indicando que este fator pode modular a obesidade e o controle glicêmico por diferentes vias (ROTHMAN et al., 2012).

O mecanismo pelo qual o BDNF regula a obesidade está associado ao controle da fome-saciedade. Estudos experimentais mostram que os animais com alteração no gene *Bdnf* apresentam redução de 50% na expressão de BDNF no hipotálamo e consequentemente hiperfagia e obesidade (LYONS et al., 1999). Além disso, outro fator que regula o metabolismo energético, o exercício físico, também é capaz de alterar os níveis de BDNF e, consequentemente, melhorar não só a aptidão física, mas todos aqueles relacionados as possíveis vias de ação do BDNF e a plasticidade neural, como mostra a Figura 1.

Apesar das evidências de estudos em animais que mostram efeitos do BDNF no sistema cardiovascular, pouco se sabe sobre os níveis plasmáticos de BDNF na saúde humana e nos estados patológicos. Existe muito a avançar em pesquisas que elucidem o papel do BDNF na origem da doença metabólica, incluindo DM2 e obesidade. Com o melhor entendimento do mecanismo de ação do BDNF plasmático pode-se controlar e manter o metabolismo periférico, beneficiando a saúde vascular. Além disso, esse conhecimento poderá, inclusive, embasar terapias que modifiquem os níveis circulantes de BDNF de acordo com o objetivo no organismo.

Objetivo

O objetivo do presente estudo foi sistematizar e avaliar as evidências científicas disponíveis sobre a relação entre os níveis de BDNF plasmáticos e os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, além disso, o estudo possibilita também uma discussão sobre a possibilidade do BDNF plasmático poder ser um marcador útil para melhorar o tratamento ou um alvo potencial para estratégias terapêuticas em DCV.

Metodologia

Foi realizada uma busca bibliográfica de artigos que analisaram os níveis plasmáticos de BDNF e a doença cardiovascular (DCV), por meio de uma revisão sistemática, na base de dados *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) utilizando uma combinação de descritores conforme explicitado abaixo.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão adotados foram: estudos originais, observacionais do tipo caso controle ou de intervenção (ensaios clínicos) e que apresentassem resultados referentes aos níveis circulantes de BDNF em fatores de risco para DCV. Os demais critérios de inclusão foram: publicações nos últimos dez anos, terem sido realizados em adultos ou idosos e publicados nos idiomas inglês e português.

Como critérios de exclusão, foram considerados os estudos realizados em animais, crianças e adolescentes, bem como, não foram incluídos estudos que utilizaram medicamentos antidepressivos, estudos de revisão, estudos que não tinham texto completo disponível e escritos em outras línguas que não o inglês e português.

Estratégia de busca

A pesquisa foi realizada na base de dados PubMed, utilizando-se de termos descritores MeSH (*Medical Subject Headings*). Os descritores utilizados foram: "brain-derived neurotrophic factor" [MeSH Terms] e ("cardiovascular diseases" [MeSH Terms], OR ("hypertension" [MeSH Terms], OR ("obesity" [MeSH Terms], OR ("diabetes mellitus" [MeSH Terms], OR ("obesity, abdominal" [MeSH Terms], OR ("cholesterol" [MeSH Terms], OR ("triglycerides" [MeSH Terms]).

A partir do resultado encontrado, realizou-se uma primeira análise com base nos títulos dos artigos e resumos, sendo rejeitados aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão ou apresentaram algum critério de exclusão. Em caso de dúvidas, o artigo foi lido na íntegra.

Resultados

Com a estratégia de busca utilizada foram encontrados 355 artigos, sendo 335 excluídos por não contemplarem os critérios de inclusão; 12 foram incluídos a partir da leitura do título e/ou resumo e, 8 foram submetidos a leitura do texto completo, por conta de dúvidas sobre sua inclusão. Destes, apenas 1 artigo foi incluído no trabalho final, totalizando 13 artigos na revisão, como mostra a Figura 2.

Figura 2. Etapas de seleção dos artigos incluídos na revisão sistemática

A Tabela 1 apresenta o delineamento, os objetivos e as principais características, tais como exposição e desfecho dos artigos incluídos nessa revisão.

Tabela 1. Autor, ano, população, delineamento, objetivos, exposição, desfecho e estatística aplicada nos estudos selecionados.

Autor, ano	Desenho	População	Objetivo	Exposição	Desfecho metabólico	Estatística	Conclusão
Jiang e cols. (2011)	Longitudinal	Casos: 885 pacientes com angina pectoris, Idade média 62,1(±11,2); 68,5% M. Controle: 543 indivíduos saudáveis, Idade média 62 (±9,3), 65,7% M.	Comparar associação dos níveis plasmáticos de BDNF e da Proteína-C-Reativa (PCR) no prognóstico de um evento coronariano ou de outras causas de morte.	BDNF, PCR	Evento coronariano e outras causas de mortalidade	Regressão linear / Curva de Kaplan-Meier /Análise de regressão de Cox / $p < 0,05$	BDNF foi associado a um fator de risco cardiovascular independente nos pacientes com angina de peito; múltiplos fatores de risco cardiovasculares foram associados com os níveis plasmáticos de BDNF nestes pacientes com angina; baixos níveis de BDNF plasmáticos foram associados com eventos coronarianos futuros e mortalidade por outras causas nessa população.
Sánchez-Villegas e cols. (2011)	Intervenção	Proveniente do estudo PREDIMED, 243; idade média 68 anos (±6,1); 50% sexo M.	Avaliar o papel de uma intervenção nutricional baseada na Dieta Mediterrânea (DeMed) nos níveis plasmáticos de BDNF.	Três tipos de dieta: Dieta controle (pouca gordura); Dieta Mediterrânea (DeMed) suplementada com óleo de oliva virgem e; Dieta DeMed suplementada com oleaginosas.	Determinação dos níveis de BDNF plasmáticos.	Ajuste de médias multivariadas (IC 95%); Regressão logística; Odds Ratio (IC 95%); $p < 0,05$	Nos grupos que aderiram DeMed foi encontrada um aumento nos níveis plasmáticos de BDNF nos pacientes com depressão.
Karczewska-Kupczewska e cols. (2011)	Transversal	46 mulheres não obesas; idade média 25,15 anos (±5,16)	Analisar níveis séricos de BDNF em mulheres não obesas de acordo com a sensibilidade a insulina	Sensibilidade a insulina	Níveis séricos de BDNF	Teste t-Student / Correlação de Pearson / Análise de regressão múltipla ($p < 0,005$)	BDNF positivamente relacionado com a sensibilidade a insulina ($p = 0,003$); BDNF sérico está diminuído nas mulheres jovens não obesas com baixa sensibilidade a insulina
Swardfager e cols. (2011)	Transversal	88, (85,2% M); Idade média 62,8 anos (± 10,5)	Determinar se os níveis circulantes de BDNF estão associados com a resistência cardiorrespiratória e as funções cognitivas em indivíduos com doença cardiovascular, com polimorfismos de BDNF e outras características clínicas.	Aptidão cardiorrespiratória, capacidade cognitiva	Níveis séricos de BDNF	Modelo de Regressão Linear / Z-scores/ Análise multivariada / ANOVA (IC 95%)	Em indivíduos com DCV os níveis de BDNF séricos foram associados com melhor aptidão cardiorrespiratória e melhor capacidade cognitiva
Jung e cols. (2011)	Transversal de base populacional	955 homens de 20 a 76 anos	Avaliar a associação entre os níveis circulantes de BDNF, aptidão cardiorrespiratória e fatores de risco para DCV.	Fatores de risco para doença cardiovascular, aptidão cardiorrespiratória	Níveis circulantes de BDNF	ANOVA / Regressão linear e múltipla ($p < 0,005$)	O nível sérico basal está inversamente associado com aptidão cardiorrespiratória positivamente associado com os fatores de risco para DCV, tais como: CT, TG e IMC.
Golden e cols. (2010)	Transversal de base populacional	496; 245 M e 251 F. Idade média M 71,9 (±0,79) anos; Idade média F (70,3 (±0,76), recrutados do estudo longitudinal de Baltimore sobre envelhecimento (BLSA)	Determinar se níveis circulantes de BDNF estão correlacionados com os índices metabólicos e com a saúde cardiovascular. E identificar mecanismos fisiológicos/ patológicos na relação do BDNF com a DCV.	Fatores de risco para doença cardiovascular	Níveis plasmáticos de BDNF	Análise de regressão linear ($p < 0,005$)	O BDNF plasmático correlacionou-se significativamente com múltiplos fatores de risco para síndrome metabólica e doença cardiovascular

Lorgis e cols. (2010)	Transversal	40 indivíduos, 20 (IAM) - 75% M; 20 (APE) - 75% M, idade média: SAP (62 anos) e MI (61 anos)	Avaliar a relação entre os níveis de BDNF, sP-selectina e CD40 e outros parâmetros bioquímicos em pacientes com doença coronariana	Doença coronariana	Níveis de BDNF, sP-selectina e CD40 e outros parâmetros bioquímicos	Teste não paramétrico Mann - Whitney U-test; teste qui-quadrado; teste Spearman, $p < 0,05$	Níveis séricos de BDNF estão aumentados em pacientes com infarto do miocárdio. A relação entre a sP-selectina e os níveis de BDNF sugere que esse aumento pode ser causado por ativação plaquetária.
Jiang e cols. (2009)	Transversal	276 pacientes com Angina estável (Idade média = $64,8 \pm 12,3$), 66,7% M; 608 com angina instável (Idade média = $62,5 \pm 11,4$) 68,6% M; 513 controles (Idade média = $62,1 \pm 9,5$), 65,5% M.	Examinar se o polimorfismo de BDNF VAL66Met está associado com a DCV.	Angina estável e angina instável.	Polimorfismos do BDNF	Qui-quadrado / ANOVA / Regressão logística multivariada / OR, ($p < 0,05$)	Os achados indicam que o polimorfismo do BDNF Val66Met pode ser utilizado para identificar precocemente indivíduos com risco para angina instável.
Araya e cols. (2008)	Intervenção	17 indivíduos com sobrepeso ou obesidade, ambos os sexos, idade = $33,5 \pm 2$ anos	testar a hipótese que os níveis séricos de BDNF aumentam após um período de restrição	Dieta hipocalórica	níveis séricos de BDNF, porcentagem de gordura corporal, glicemia, insulinemia, lipemia	Teste -student, correlação de Pearson, $p < 0,05$	Os níveis de BDNF aumentaram em nos indivíduos do grupo intervenção quando comparados ao controle
Fujinami e cols. (2008)	Transversal	112 pacientes com diabetes (Idade média = $57,8 \pm$, 53 M; e 80 controles (Idade média = $57,6 \pm 7,2$), 38 M.	Avaliar a relação entre o BDNF e biomarcadores do metabolismo da glicose e da resistência a insulina incluindo as adipocitoquinas.	DM II	Níveis séricos de BDNF	Teste Kolmogorov-Smirnov / teste Mann-Whitney's / correlação de Spearman / regressão múltipla ($p < 0,005$)	O BDNF pode contribuir para o metabolismo da glicose.
Levinger e cols. (2008)	Intervenção	49, 25 M e 24 F; idade média 50,9 anos ($\pm 6,2$); sem treinamento	Correlacionar os níveis de BDNF com fatores de risco para síndrome metabólica e para o Diabetes Mellitus do tipo II.	Treinamento Físico	Níveis circulantes de BDNF	MANOVA / ANOVA / ANCOVA / Correlação de Spearman / Regressão múltipla / IC 95%	O BDNF foi positivamente correlacionado com os fatores de risco para SM e DM II. O treinamento de resistência sozinho não alterou os níveis de BDNF ou o perfil do risco metabólico mesmo com efeito positivo no grupo com múltiplos fatores de risco para SM. Os autores sugerem uma intervenção dietética e treinamento com maior duração.
Krabbe (2007)	Estudo 1 : caso-controle Estudo 2: Experimental	Estudo 1 - 233, M/F (Idade: 48 e 60 anos); Estudo 2 : 7 homens (Idade: 23 e 34 anos, IM 26,7)	Estudo 1: Testar a hipótese que pacientes com DMII tem baixos níveis de BDNF plasmáticos;	Estudo 1: DM II e obesidade	Estudo 1: Níveis plasmáticos de BDNF	Estudo 1: ANOVA/ Análise de Regressão Múltipla / $p < 0,05$	Estudo 1: O BDNF plasmático está diminuído em pacientes com DM II.
			Estudo 2: Examinar se a saída do BDNF do cérebro é regulada por níveis plasmáticos de glicose e insulina, ou ambas.	Estudo 2: Avaliação da RI pela técnica de Clamp Euglicêmico Hiperinsulinêmico	Estudo 2: BDNF output	Estudo 2: ANOVA / $p < 0,05$	Estudo 2: O BDNF é derivado do cérebro humano e a sua saída é negativamente regulado por altos níveis de glicose plasmáticos.
Suwa e cols. (2006)	Transversal	24 mulheres com DMII (34 - 59 anos); 07 mulheres saudáveis (34 - 56 anos)	Mensurar níveis séricos de BDNF em mulheres recém diagnosticadas com DM II e compará-las com mulheres com valores normais de tolerância a glicose.	DM II	Níveis séricos de BDNF	Teste t-Student / Correlação de Pearson / $p < 0,05$	Os níveis séricos de BDNF estão aumentados em mulheres obesas recém diagnosticadas com DM II. Ainda, o nível sérico de BDNF foi associado com gordura total e gordura abdominal e com metabolismo da glicose e lipídico nessas pacientes.
Manni e cols. (2005)	Transversal	31 com SAC e 19 controles	Testar a hipótese de que as neurotrofinas podem ser alteradas significativamente na síndrome aguda coronariana.	SAC	Níveis de BDNF, NGF	ANOVA / Tukey's post-hoc comparison ($p < 0,005$)	Foram encontrados níveis plasmáticos de BDNF reduzidos em pacientes com SAC.

O desenho é princípio fundamental nos estudos em epidemiologia. Desta forma, após a escolha do tipo de estudo foi preciso decidir o que e como medir. A exposição é o termo genérico para descrever fatores (variáveis ou medidas) que uma pessoa ou grupo de indivíduos tenha tido contato e que podem ser relevantes para sua saúde (qualitativamente e/ou quantitativamente). Já o desfecho, são fatores (medidas) que podem estar relacionadas aos efeitos de uma exposição. Muitas vezes, os desfechos referem-se a doenças ou condição de saúde, mas, podem ser também medidas antropométricas, fisiológicas ou bioquímicas (BONITA et al., 2010). Nesse sentido, essa revisão sistemática teve como objetivo principal de busca o desfecho *níveis plasmáticos de BDNF*. Assim, foram encontrados 12 dos 14 estudos apresentados na Tabela 1 e, *fatores de risco para doenças coronarianas e ou eventos coronarianos* a principal medida de exposição.

Dentre os estudos incluídos, a maioria (n=8) apresenta delineamento transversal e a população estudada compreende indivíduos de 20 a 75 anos de idade. Ainda quanto ao desenho, o estudo de Jiang et al. (2011) foi o único que apresentou tipo longitudinal, sendo os níveis de BDNF e Proteína C Reativa (PCR) considerados exposição para o desfecho de eventos coronarianos (EC) ou outras causas de morte. Outra exceção, o estudo de Sanchez–Villegas et al. (2011) realizou um desenho do tipo intervenção para avaliar a exposição de três tipos de dieta nos níveis plasmáticos de BDNF, mas também concluiu que baixos níveis plasmáticos de BDNF estão associados com EC futuros.

Embora seja o único estudo que avalie o efeito da dieta, os resultados mostraram que o nível de BDNF plasmático previu prognóstico para EC em longo prazo, independentemente dos fatores de risco para DCV tradicionais. Além disso, o estudo apontou também que o BDNF plasmático parece ser melhor preditor de DCV que a PCR, que é um marcador já estabelecido (SANCHEZ – VILLEGAS et al., 2011). A hipótese de que o BDNF circulante pudesse ser um prognóstico de EC foi testada anteriormente por Manni et al. (2005) e Jiang et al. (2009), que encontraram níveis diminuídos de BDNF em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) e angina do peito instável (API), respectivamente.

Sanchez – Villegas et al. (2011) não encontraram diferenças significativas para as médias ajustadas de BDNF de acordo com a intervenção nutricional. No entanto,

após o ajuste por várias características, como fumar ou prevalência de doenças, os participantes avaliados no grupo que recebeu dieta mediterrânea suplementada com nozes (MeDiet+Nuts) apresentaram menor risco de ter valores baixos de BDNF no plasma quando comparados com os participantes do grupo controle (OR = 0,22; 95%IC = 0,05 – 0,90). Na discussão, os autores realizam uma importante contextualização dos principais achados relativos ao papel da dieta e sua relação com os níveis de BDNF, apontando um novo caminho nos estudos cujo objetivo possa contribuir para o melhor entendimento da relação DCV e níveis de BDNF.

Nesse sentido, os estudos concentraram seus esforços em associar os níveis circulantes de BDNF e os parâmetros bioquímicos relacionados às DCV, conhecidos como fatores de risco. Chama a atenção os dados contraditórios. Enquanto Suwa et al. (2006), Levinger et al. (2008), Golden et al. (2010), Jung et al. (2011), Araya et al. (2008) mostraram, por meio de regressão linear que o BDNF associou-se positivamente com o IMC, gordura corporal, pressão arterial diastólica (PAD), colesterol total (CT), LDL-c e triglicerídeos (TG). Krabbe et al. (2007) e Jiang et al. (2011) encontraram relação inversa para os níveis de BDNF e IMC, TG e LDL-c, como se pode observar na Tabela 2.

Em relação aos níveis glicêmicos, Araya et al. (2008) encontraram níveis plasmáticos de BDNF aumentados e inversamente relacionados com a glicemia em indivíduos com sobrepeso e obesidade. Outros autores, também encontram relação inversa entre a glicemia e os níveis circulantes de BDNF (KRABBE et al., 2007; FUJINAMA et al., 2008; GOLDEN et al., 2010; JIANG et al., 2011) a mesma relação foi estabelecida entre os níveis de BDNF e valores de HOMA-IR, exceto para Fujinami et al. (2008) que encontraram relação direta após análise de regressão múltipla em indivíduos com DM2.

Essa relação direta entre glicemia, HOMA-IR e níveis de BDNF, também foi apontada em outros estudos (SUWA et al., 2006; LEVINGER et al., 2008). Os diferentes resultados podem ser explicados devido às diferentes classificações do estado nutricional (EN): eutrofia, excesso de peso e obesidade; pois o EN medido pelo IMC e pela obesidade abdominal (OA), também está diretamente associado aos níveis de BDNF (SUWA et al., 2006; GOLDEN et al. 2010; JUNG et al. 2011), embora, Krabbe et al. (2007) tenham encontrado relação inversa em indivíduos com DM2.

Acredita-se também, que as diferenças encontradas nos estudos com BDNF pode estar relacionada com a medida da proteína: BDNF plasmático ou BDNF do soro (GILDER et al., 2014).

Tabela 2. Relação entre os níveis de BDNF e variáveis bioquímicas relacionadas ao risco cardiovascular.

Autor	Fatores de risco e BDNF
Jiang et al. (2011)	<p>↑BDNF ↓TG ↓LDL ↓ presença diabetes ↓ nível de fibrinogênio ↓ idade, menor a presença do sexo masculino</p> <p>↑BDNF ↑HDL ↑ contagem de plaquetas</p> <p>↓ BDNF ↑ mortalidade / ↓BDNF ↑ probabilidade de evento coronariano</p>
Karczewska-Kupczewska et al. (2011)	↓BDNF mulheres obesas com baixa sensibilidade a insulina
Swardfager et al. (2011)	<p>Pctes com doença arterial coronária a capacidade cardiorespiratória ↑BDNF</p> <p>↑BDNF ↑score MMSE</p>
Jung et al. (2011)	<p>↑BDNF ↓VO₂ max relativa e frequência cardíaca de reserva</p> <p>↑BDNF ↑IMC ↑CT ↑TG</p>
Sánchez-Villegas (2011)	Dieta mediterrânea com nozes ↑ BDNF
Golden et al. (2010)	<p>↑BDNF em mulheres / ↑ idade ↓ BDNF – ambos os sexos</p> <p>Mulheres: ↑BDNF ↑PAD ↑LDL ↑CoI ↑Massa gorda ↑IMC ↓folato</p> <p>Homens: ↑BDNF ↑PAD ↑TG ↓SHBG ↓adiponectina ↑FT3</p>
Lorgis et al. (2010)	↑BDNF em pacientes com IAM
Jiang et al. (2009)	<p>↓BDNF em pacientes com angina pectoris instável</p> <p>↑nível de cortisol ↓BDNF</p>
Araya et al. (2008)	↑BDNF em indivíduos com sobrepesos e obesos com resistência a insulina
Fujinami et al. (2008)	<p>↓BDNF em pctes com DM II /</p> <p>Pctes com DM II - ↑BDNF em mulheres</p> <p>Mulheres - ↑BDNF ↑insulina imunoreativa ↑HOMA-R</p>
Levinger et al. (2008)	<p>↑BDNF ↑TG ↑glicose ↑HbA1C ↑ resistência a insulina</p> <p>↑BDNF em HiMF (fatores de risco metabólico elevados)</p>
Krabbe et al (2007)	<p>BDNF ↓ em pacientes com DMII independente da obesidade</p> <p>↑BDNF ↓glicose em jejum</p> <p>↑glicose inibe a produção de BDNF</p>
Suwa e cols (2006)	<p>↑ BDNF em pacientes diabéticos / ↑BDNF ↑IMC ↑% gordura corporal ↑área de gordura subcutânea ↑TG ↑glicose em jejum ↑RI</p> <p>↑idade ↓BDNF</p>
Manni et al. (2005)	↓ BDNF em pacientes com síndrome coronariana aguda

A ideia de que os níveis de BDNF poderiam ter alguma relação com o metabolismo da glicose vem de estudos experimentais com animais, os quais demonstraram que o BDNF regula algumas funções do comportamento alimentar e, por isso pode estar envolvido na patogênese da obesidade e do DM2, em humanos (KRABBE et al., 2007). Além disso, possivelmente os níveis circulantes de BDNF poderiam estar relacionados com DM2, pois valores diminuídos deste fator foram implicados na patogênese da doença de Alzheimer e depressão. Estes distúrbios estão associados com DM2, e ainda, em modelos animais sugerem que o BDNF desempenha um papel na resistência à insulina (NAKAGAWA et al., 2002). Por este motivo, as pesquisas nessa área se empenharam em desvendar o papel que o BDNF desempenha no metabolismo da glicose humana.

A hipótese de que alterações no BDNF sérico está associado com a prevalência de DM2, assim como a obesidade, foi primeiramente testada por Suwa et al. (2006) que compararam os níveis séricos de BDNF em mulheres recém diagnosticadas com DM2 e em mulheres com tolerância normal a glicose. Os resultados mostraram que o nível de BDNF sérico foi significativamente maior em pacientes diabéticos em comparação com os indivíduos saudáveis ($p < 0,05$). Nestes pacientes, o nível de BDNF sérico apresentou correlação positiva com o IMC ($r = 0,535$, $p < 0,01$), o percentual de gordura corporal ($r = 0,552$, $p < 0,01$), a área de gordura subcutânea calculado com base em tomografia ($r = 0,480$, $p < 0,05$), o nível de triglicerídeos ($r = 0,470$, $p < 0,05$), o nível de glicose no sangue em jejum ($r = 0,437$, $p < 0,05$) e HOMA-IR ($r = 0,506$, $p < 0,05$) mas apresentou uma correlação negativa com a idade ($r = -0,486$, $p < 0,05$). Estes resultados forneceram a primeira evidência de que um aumento do BDNF está associado à presença de DM2.

Krabbe et al. (2007) em estudo com 233 indivíduos, mostraram que os níveis plasmáticos de BDNF estão reduzidos em humanos diabéticos, independentemente da obesidade. Além disso, o BDNF plasmático foi inversamente associado à glicemia de jejum, mas não com a insulina. Nesse estudo também não foi encontrada associação entre o polimorfismo BDNF G196A (Val66Met) e diabetes ou obesidade. O HOMA-IR é um método utilizado para medir a resistência à insulina (RI) a partir da dosagem de glicemia e insulinemia de jejum. Nesse estudo, baixos níveis plasmáticos de BDNF foram inversamente associados a valores de HOMA-IR. Assim, esses resultados estão

de acordo com os encontrados em modelos animais e com a hipótese de que o BDNF desempenha um papel na resistência à insulina e no balanço energético em humanos.

Ainda no estudo de Krabbe et al. (2007), os autores propuseram um segundo desenho experimental para avaliar se a regulação dos níveis circulantes de BDNF é devida a liberação de BDNF pelo encéfalo. Para tanto, sete homens saudáveis foram submetidos à técnica do clampe. A técnica do clampe apresenta duas variações: a primeira diz respeito ao clampe hiperglicêmico, que permite examinar a resposta secretória de insulina à glicose e quantificar o consumo do organismo como um todo, sob condições constantes de hiperglicemia. A segunda variação é o clampe euglicêmico, que permite a mensuração da captação total de glicose em resposta a uma hiperinsulinemia fixa. A determinação da sensibilidade à insulina pelo clampe é baseada no conceito de que, em condições constantes nos níveis de glicemia e hiperinsulinemia, a quantidade de glicose consumida pelos tecidos seria igual à quantidade de glicose infundida durante um teste, no qual a glicemia é mantida dentro de limites constantes e normais. O teste pressupõe a completa supressão da produção hepática de glicose, que também pode ser quantificada independentemente pela infusão concomitante de glicose marcada radiativamente (GELONESE e TAMBASCIA, 2006). A variante euglicêmica hiperinsulêmica constitui o padrão-ouro para a avaliação da ação da insulina segundo recente consenso da *American Diabetes Association* (ADA, 1998)

GELONESE e TAMBASCIA (2006) também encontraram que os níveis circulantes de BDNF são regulados pelos níveis plasmáticos de glicose. De acordo com os resultados, a liberação de BDNF foi inibida quando os níveis de glicose no sangue foram elevados. Em contraste, a produção de BDNF não se alterou durante condições de fixação euglicêmica hiperinsulêmica, indicando que os níveis elevados de glicose, mas não de insulina, tem uma influência negativa sobre a produção de BDNF a partir do encéfalo (KRABBE e cols., 2007).

A mesma técnica de clampe euglicêmica hiperinsulêmica foi utilizada por Karczewska- Karczewska et al. (2011) para relacionar os níveis séricos de BDNF e a sensibilidade à insulina em mulheres não obesas e jovens (média de 25 anos) e concluíram que, nessa população, os níveis de BDNF estão diminuídos naquelas que apresentaram baixa sensibilidade à insulina (SI). Já em uma população de idosos

(média de idade=70 anos), Golden et al (2010) não encontraram associação entre os valores de glicemia de jejum e níveis de BDNF, mas uma associação positiva entre os níveis de BDNF e glicemia depois de 2 horas da administração de glicose.

Nesse mesmo sentido, Araya et al. (2008) também mostraram que em mulheres obesas, dietas hipocalóricas associados a redução de peso, melhoram a SI e diminuíram os valores séricos de BDNF, exemplificando como dietas hiperlipídicas podem aumentar a SI e consequentemente, com a melhora metabólica, diminuir os níveis plasmáticos de BDNF.

A sugestão de que a dieta também pode modular os níveis de BDNF é oportuna, uma vez que pode nortear futuros estudos para contribuir no entendimento da relação BDNF x alimentação. Talvez, seja possível planejar e propor dietas que alterem positivamente os níveis de BDNF e assim, desenvolver mais um parâmetro de prevenção às DCV.

Se o BDNF contribui para a patogênese das DCVs ou, se a alteração nos níveis desse fator ocorreu como resposta adaptativa ao estresse celular, os dados até o momento encontrados não permitem responder com exatidão. Sabe-se que o BDNF plasmático está associado a fatores de risco para DCVs e síndrome metabólica (SM), porém os níveis de plaquetas também podem oferecer algumas explicações. Primeiramente, porque esses elementos figurados do sangue armazenam grandes quantidades de BDNF e podem estar alterados em obesos, já que CT e TG poderiam prejudicar esse armazenamento. Por outro lado, o BDNF do encéfalo pode atravessar a barreira hemato-encefálica se dirigindo para o sistema circulatório em homens saudáveis, sendo esse mecanismo regulado pela glicemia (KRABBE et al., 2007).

Os mecanismos pelos quais o BDNF pode modular os níveis de colesterol no sangue também ainda não são claros. Tal conhecimento é importante, uma vez que o colesterol elevado pode ser considerado o principal fator de risco modificável da DCV e, seu controle, principalmente do nível do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), traz grande benefício na redução de desfechos cardiovasculares, como infarto e morte por doença coronariana (SBC, 2007).

Associações significativas entre o BDNF e os lípidos plasmáticos foram apresentadas por Golden et al. (2010) que encontraram correlações entre os níveis de BDNF circulantes e o CT e a LDL-c em mulheres com idade média de 70 anos, sendo

que nos homens o BDNF associou-se com os níveis de TG. Curiosamente, nesse estudo, os níveis de ácido fólico no plasma foram inversamente correlacionados com os níveis de BDNF plasmático em mulheres. A deficiência de folato é a causa nutricional mais comum de hiperhomocisteinemia, um fator de risco bem estabelecido para a aterogênese e trombose.

Associações positivas entre os níveis plasmáticos de BDNF e fatores de risco para DCV, como CT e TG também foram relatados por outros estudos (JUNG et al., 2011; SWARDFAGER et al., 2011, LEVINGER et al. 2008). Já Jiang et al. (2011) encontraram associação inversa entre os níveis plasmáticos de BDNF, LDL-c e TG, porém em relação ao HDL-c a associação foi positiva. Ainda, Manni et al. (2005) mostraram que os níveis de BDNF estão significativamente diminuídos na síndrome coronariana aguda (SCA), sendo que geralmente a SCA é resultante de um dano às artérias coronárias por aterosclerose cujo principal fator de risco é a dislipidemia. Outros autores não encontraram associações com o CT (SUWA et al.; 2006; FUJINAMI et al., 2008).

A correlação significativa entre BDNF plasmático, lipídeos plasmáticos e pressão arterial diastólica sugere fortemente que esse fator é importante para a saúde cardiovascular. Além de desempenhar um papel direto na aterogênese, o BDNF plasmático pode ser um regulador de controle do metabolismo lipídico e da pressão arterial. A dislipidemia e a hipertensão são os principais fatores de risco para doença coronária. Se as associações encontradas são causais ou se os níveis elevados de BDNF representam uma resposta compensatória para o metabolismo de lipídeos e da hipertensão, são questões ainda pouco conhecidas. Questiona-se ainda, se a ligação entre a dislipidemia e BDNF pode ser explicada pela presença de um estado inflamatório.

Para responder a essa questão, outros autores propuseram diferentes estudos, inclusive para testar a influência do exercício físico nos níveis de BDNF, embora os mecanismos biológicos para explicar a relação inversa entre os níveis séricos basais de BDNF e aptidão cardiorrespiratória sejam desconhecidos, indivíduos obesos geralmente têm menor nível de aptidão cardiorrespiratória. Não é surpreendente observar uma relação inversa entre os níveis séricos basais de BDNF e nível de aptidão cardiorrespiratória (JUNG et al., 2011).

Levinger et al. (2005) afirmam que o BDNF e o sedentarismo contribuem para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM). Parece haver uma associação entre BDNF e fatores de risco para SM e, os efeitos do treinamento resistido (TR) no BDNF e risco metabólico em indivíduos de meia-idade com alto (HiMF) ou baixo (LoMF) risco metabólico. Para esse desenho, homens ($n = 25$) e mulheres ($n = 24$) com idade de $50,9 \pm 6,2$ anos, foram randomizados em quatro grupos, segundo o alto risco metabólico, com treinamento (HiFT) e controle HiMF, e com baixo risco metabólico com treinamento (LoMFT) e controle (LoMFC). Antes e depois de 10 semanas de treinamento, os participantes foram submetidos a testes de força muscular e antropometria, e uma amostra de sangue em jejum foi coletada. Os dados foram analisados por meio de correlações de Spearman e de medidas repetidas de ANOVA e apresentaram os seguintes resultados: o BDNF foi positivamente correlacionado com TG, glicose, HbA1c, e resistência à insulina. O BDNF foi elevado em comparação com HiMF e LoMF ($904,9 \pm 270,6$ vs $709,6 \pm 239,8$ respectivamente, $P = 0,01$). JUNG e cols. (2011) encontram, em indivíduos obesos, uma relação inversa entre os níveis séricos basais de BDNF e nível de aptidão cardiorrespiratória.

Embora as referências aqui apresentadas possam direcionar a medida do BDNF como um futuro preditor da DCV, ainda se faz necessários mais estudos para estabelecer uma metodologia adequada, que corrija possivelmente as contradições nos resultados. Pode-se, no entanto, indicar que níveis de BDNF elevados em indivíduos saudáveis são marcadores biológicos de desordens fisiológicas que podem evoluir para um desfecho cardiovascular.

Referências bibliográficas

ARAYA, A. V.; ORELLANA, X.; ESPINOZA, J.; Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. **Endocr**, v. 33, p. 300–304, 2008.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. [tradução e revisão científica Juraci A. Cesar]. **Epidemiologia básica** - 2.ed. – Ed. Santos. São Paulo, 2010.

CORDEIRA, J.; RIOS, M. Weighing in the role of BDNF in the central control of eating behavior. **Mol Neurobiol**, Oct 20, 2011.

COSIALES, P.; MARTÍ, A.; The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: The PREDIMED-NAVARRA randomized trial. **Nutritional Neuroscience**, v. 14, n. 5, 2011.

EJIRI, J.; INOUE, N.; KOBAYASHI, S.; SHIRAKI, R.; OTSUI, K.; HONJO, T.; TAKAHASHI, M.; OHASHI, Y.; ICHIKAWA, S.; TERASHIMA, M.; MORI, T.; AWANO, K.; SHINKE, T.; SHITE, J.; HIRATA, K.; YOKOZAKI, H.; KAWASHIMA, S.; YOKOYAMA, M. Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. **Circulation**, p. 2114-20, October 4, 2005.

FUJIMURA, H.; ALTAR, C.A.; CHEN, R.; NAKAMURA, T.; NAKAHASHI, T.; KAMBAYASHI, J.; SUN, B.; TANDON, N. N. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. **Thromb Haemost**, v. 87, p. 728 – 734, 2002.

FUJINAMI, A.; OHTA, K.; OBAYASHI, H.; FUKUI, M.; HASEGAWA, G.; NAKAMURA, N.; KOZAI, H.; IMAI, S.; OHTA, M. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. **Clinical Biochemistry**, v. 41, p. 812–817, 2008.

GOLDEN, E.; EMILIANO, A.; MAUDSLEY, S.; WINDHAM, B. G.; CARLSON, O. D.; e cols. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor and Indices of Metabolic and Cardiovascular Health: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **PLoS ONE**, v. 5, n. 4, 2010.

JIANG, H.; LIU, Y.; ZHANG, Y.; CHEN, Z. C. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 415, p. 99–103, 2011.

JIANG, J. H.; WANG, R.; LIU, Y.; ZHANG, Y.; CHEN, Z. Y. BDNF Val 66 Met polymorphism is associated with unstable angina. **Clin Chim Acta**, v. 400, p. 3–7, 2009.

JUNG, S. H.; KIM, J.; DAVIS, J. M.; BLAIR, S. N.; CHO, H. C Association among basal serum BDNF, cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in untrained healthy Korean men. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, p. 303–311, 2011.

KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA, M.; STRĄCZKOWSKI, M.; ADAMSKA, A.; NIKOŁAJUK, A.; OTZIOMEK, E.; GÓRSKA, M.; KOWALSKA, I. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor concentration in young nonobese subjects with low insulin sensitivity. **Clinical Biochemistry**, v. 44, p. 817–820, 2011.

KRABBE, K. S.; NIELSEN, A.R.; KROGH-MADSEN, R.; PLOMGAARD, P.; RASMUSSEN, P.; ERIKSTRUP, C.; FISCHER, C. P.; LINDEGAARD, B.; PETERSEN, A. M.; TAUDORF, S.; SECHER, N. H.; PILEGAARD, H.; BRUUNSGAARD, H.; PEDERSEN, B. K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, p. 431–38, 2007.

LEBRUN, B.; BARIOHAY, B.; MOYSE, E.; JEAN, A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. **Auton Neurosci**, v.8, p. 126–127, 2006.

LEVINGER, I., C. GOODMAN, V. MATTHEWS, D. L. HARE, G. JERUMS, A. GARNHAM, and S. SELIG. BDNF, Metabolic Risk Factors, and Resistance Training in Middle-Aged Individuals. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 40, n. 3, p. 535–541, 2008.

LIN, Y. L. The research advances of brain derived neurotrophic factor. **Lett Biotechnol**, v.14, n. 3, p. 241–244, 2003.

LORGIS, L.; AMOUREUX, S.; MAISTRE, E.; SICARD, P.; BEJOTD, Y.; ZELLER, M.; VERGELY, C.; GRAND, A. S.; LAGROST, A. C.; BERCHOUD, J.; COTTIN, Y.; ROCHETTE, C. Serum brain-derived neurotrophic factor and platelet activation evaluated by soluble P-selectin and soluble CD-40-ligand in patients with acute myocardial infarction. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 24, p. 525–530, 2010.

LU, B.; PANG, P.T.; WOO, N.H. The yin and yang of neurotrophin action. **Nature Rev Neurosci**. V. 6, p. 603–14, 2005.

LYONS, W.E.; MAMOUNAS, L.A.; RICAURTE, G.A.; COPPOLA, V.; REID, S.W.; BORA, S.H.; WIHLER, C.; KOLIATSOS, V.E.; TESSAROLLO, L. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 96, n. 26, p. 15239 – 44, Dec 21, 1999.

MANNI, L.; NIKOLOVA, V.; VYAGOVA, D.; CHALDAKOV, G. N.; ALOE, L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. **International Journal of Cardiology**, v. 102, p. 169 – 171, 2005.

MARCHELEK-MYŚLIWIEC, M.; DUTKIEWICZ, G.; WIŚNIEWSKA, M.; PIETRZAK-NOWACKA, M.; CIECHANOWSKI, K. Brain-derived neurotrophic factor: a new face of metabolic disorders. **Ann Clin Biochem**, v.50, n.3, p. 189-90, May, 2013.

MATTSON, M. P.; MAUDSLEY, S.; MARTIN, B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. **Trends in Neurosciences**, v.27, p. 589-594, 2004.

MATTSON, M.P. Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. **Annu Rev Nutr**, v. 25, p. 237 - 60, 2005.

NAKAGAWA, T.; TSUCHIDA, A.; ITAKURA, Y.; NONOMURA, T.; ONO, M.; HIROTA, F.; INOUE, T.; NAKAYAMA, C.; TAJI, M.; NOGUCHI, H. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. **Diabetes**, v. 49, p. 436-444, 2000.

NEEPER, S. A.; GOMEZ-PINILLA, F.; CHOI, J.; COTMAN, C. Exercise and brain neurotrophins. **Nature**, p.109, 1995.

OGAWA, K.; TSUJI, I.; SHIONO, K.; HISAMICHI, S. Increased acute myocardial infarction mortality following the 1995 great Hanshin-Awaji earthquake in Japan. **Int J Epidemiol**, v. 29, p. 449 – 455, 2000.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Obesity – Presenting and managing the global epidemic. **Report of a WHO consultation on obesity**. Geneva, 1998.

ROSAS- VARGAS, H.; MARTÍNEZ-EZQUERRO, J. D.; BIENVENU, T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. **Arch Med Res**, v. 42, n.6, Aug, 2011.

ROTHMAN, S.; KATHLEEN, G.J.; WAN, R.; MATTSON, M.P. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. **Annals of the New York Academy of Sciences**, p. 49-63, 2012.

RUSSO-NEUSTADT, A. Brain-derived neurotrophic factor, behavior, and new directions for the treatment of mental disorders. **Semin Clin Neuropsychiatry**, v. 8, p. 109–118, 2003.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; GALBETE, C.; MARTINEZ-GONZÁLEZ, M. A.; MARTINEZ, A.; RAZQUIN, C.; SALAS-SALVADÓ, J.; ESTRUCH, R.; BUIL-SUN, C.; HU, Y.; CHU, A.; HUANG, J.; ZHANG, L. The effect of Brain-derived neurotrophic factor on Angiogenesis. **J Huaz hong Univ sci technol**, v. 29 n. 2, 2009.

SUWA, M.; KISHIMOTO, H.; NOFUJI, Y.; NAKANO, H.; SASAKI, H.; RADAK, Z.; KUMAGAI, S. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 55, p. 852 – 857, 2006.

SWARDFAGER, W.; HERRMANN, N.; MARZOLINI, S.; SALEEM, M.; SHAMMI, P.; OH, P. I.; ALBERT, P. R.; DAIGLE, M.; KISS, A.; LANCTÔT, K. L.; Brain derived neurotrophic factor, cardiopulmonary fitness and cognition in patients with coronary artery disease. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, p. 1264–1271, 2011. TWISS, J.L.; CHANG, J.H.; SCHANEN, N.C. Pathophysiological mechanisms for actions of the neurotrophins. **Brain Pathol**, v. 16, p. 320-32, 2006.

TYLER, W. J.; ALONSO, M.; BRAMHAM, C. R.; POZZO-MILLER, L. D. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal- dependent learning. **Learning & Memory**, v.9, p.224-237, 2002.

5.2 MANUSCRITO 2

O artigo intitulado “**Estado nutricional e estilo de vida de vegetarianos na cidade de São Paulo**” foi submetido ao Cadernos de Saúde Pública (ANEXO 8) e corresponde ao segundo manuscrito desta tese de doutorado.

Título: Estado nutricional e estilo de vida de vegetarianos na cidade de São Paulo.

(“Nutritional status and lifestyle in vegetarians living in São Paulo.”)

Título curto: Estado nutricional e vegetarianos

(Vegetarians and nutritional status)

PIMENTEL, CVMB¹. PHILIPPI, ST², TEODOROV, E³

- 1. Doutoranda em Nutrição e Saúde Pública FSP/USP**
- 2. Professora Associada do Departamento de Nutrição da FSP/USP**
- 3. Professora Adjunta da Universidade Federal do ABC – Laboratório de Neurobiologia do Comportamento – UFABC**

Resumo

Objetivo avaliar o estado nutricional e o estilo de vida de vegetarianos adultos comparados aos onívoros, de uma mesma população residente na cidade de São Paulo.

Materiais e Métodos. Trata-se de um estudo do tipo transversal. As variáveis antropométricas, bioquímicas e de estilo de vida foram comparadas entre os grupos vegetarianos e onívoros, para todas foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados – Os vegetarianos têm uma tendência a praticar mais atividade física (64,3 % vs 42,5 %, $p = 0,056$) e ingerir suplementos alimentares (48,1% vs 20,5%, $p=0,012$). Não houve diferença estatisticamente significativa para as variáveis: idade, sexo, triglicerídeos, colesterol total e lipoproteína de baixa densidade entre os dois grupos. Os vegetarianos apresentaram significativamente menor peso ($63,9 \pm 10,4$ vs $69,4 \pm 14,6$ kg, $p = 0,032$); IMC ($22,5 \pm 2,6$ vs $25,0 \pm 3,9$ kg/m², $p = 0,001$); circunferência da cintura ($81,8 \pm 8,2$ vs $87,8 \pm 10,9$ cm, $p = 0,003$) e maior lipoproteína de alta densidade ($54,88 \pm 14,44$ vs $47,30 \pm 12,27$ mg /dL, $p = 0,008$).

Conclusão – Os resultados revelaram que vegetarianos têm estilo de vida mais saudável, são mais magros, tem menores valores de IMC e circunferência de cintura, e, portanto estado nutricional mais adequado. Embora não coerente com outros estudos, o grupo adepto a dieta vegetariana também apresentou níveis significativamente maiores de lipoproteína plasmática de alta-densidade.

Palavras-chave: Dieta vegetariana, estado nutricional, estilo de vida, doenças crônicas não transmissíveis, lipoproteínas plasmáticas, circunferência de cintura.

Abstract

Objective: To evaluate the nutritional status and lifestyle of adult vegetarians compared to omnivores, all living in São Paulo. **Materials and methods.** This is a cross-sectional study. Anthropometric, biochemical and lifestyle variables were compared between groups vegetarians and omnivores, for all was considered a significance level of 5%. **Results** - Vegetarians tend to practice more physical activity (64.3% vs 42.5%, $p = 0.056$) and consuming dietary supplements (48.1% vs 20.5%, $p = 0.012$). There was no statistically significant difference for the variables: age, sex, triglycerides, total cholesterol and low-density lipoprotein between the two groups. Vegetarians have significantly lower weight (63.9 ± 10.4 vs 69.4 ± 14.6 kg, $p = 0.032$); BMI (22.5 ± 2.6 vs 25.0 ± 3.9 kg/m², $p = 0.001$); waist circumference (81.8 ± 8.2 vs 87.8 ± 10.9 cm, $p = 0.003$) and higher high-density lipoprotein (54.88 ± 14.44 vs 47.30 ± 12.27 mg /dL $p = 0.008$). **Conclusion** - It can be observed that vegetarians have a healthier lifestyle, are leaner, have lower BMI and waist circumference, and therefore more appropriate nutritional status. Although not consistent with other studies, vegetarians also showed significantly higher levels of plasma lipoprotein high-density.

Keywords: vegetarian diet, nutritional status, lifestyle, non communicable chronic diseases, plasma lipoproteins, waist circumference.

O estado nutricional (EN) é caracterizado por um conjunto de avaliações antropométricas, bioquímicas e do consumo alimentar. Sua classificação permite identificar, principalmente, os indivíduos em estado de eutrofia ou risco nutricional. Também, a avaliação do EN é importante, pois se relaciona diretamente com a diminuição ou aumento da ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como obesidade, diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV), hipertensão arterial (HAS) e alguns tipos de cânceres¹. Essas DCNT matam % de indivíduos ao ano no mundo, no Brasil, a incidência de mortes por DCNT chega % ao ano. Em São Paulo, 51% dos adultos estão acima do peso² são responsáveis por e milhares de internações e mortes que custam aos cofres públicos bilhões/ano. Dessa maneira, o EN constitui uma ferramenta importante de estudos epidemiológicos em saúde pública para direcionar estratégias de promoção à alimentação e estilo de vida saudáveis.

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e Segundo a Organização Mundial de Saúde sobrepeso e obesidade são diagnosticados quando determinado indivíduo apresenta Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 24,9 e 30 kg/m² respectivamente¹. O aumento da prevalência da obesidade em grupos populacionais pode ser explicado por fenômenos como: a urbanização e a industrialização, acompanhadas da aceleração do envelhecimento populacional e de mudanças nos padrões de dieta e atividade física³. Assim, a obesidade representa um importante problema de saúde pública e é considerada uma epidemia pela Organização Mundial da Saúde. Who (1998)¹.

A epidemiologia nutricional é, portanto, um componente importante na identificação de fatores determinantes do sobrepeso e da obesidade e deve subsidiar o planejamento de ações em saúde, no âmbito dos três níveis de atenção: básico, especializado e hospitalar⁴. As medidas antropométricas são, na prática, as mais utilizadas na avaliação do estado nutricional para a estimativa da quantidade de gordura corporal e dos riscos relacionados.

Um dos conceitos mais revolucionários é de que o tecido adiposo não é simplesmente um reservatório de gordura acumulada, mas um órgão extremamente ativo do ponto de vista metabólico, que é capaz de secretar e liberar para a circulação sistêmica grande número de peptídeos, fatores de complemento e citocinas⁵. Tais

substâncias são secretadas em função da resposta do adipócito aos sinais produzidos por outros componentes como insulina, cortisol e catecolaminas que participam da regulação de diversos processos como a função endotelial, aterogênese, sensibilidade à insulina e regulação do balanço energético⁶.

A estreita relação entre a obesidade e estilo de vida - sedentário e má alimentação - torna esse componente modificável o principal alvo em estratégias de controle ao excesso de peso. As recomendações da Who (2003)⁷ consideram a prática, de no mínimo 30 minutos de atividade física de intensidade moderada na maior parte da semana e a ingestão de uma alimentação saudável e sem excesso de calorias, suficientes para o controle do peso e prevenção de doenças.

A alimentação saudável é entendida como aquela que faz bem, promove saúde e deve ser orientada e incentivada desde a infância até a vida adulta⁸, mas segundo a última pesquisa de orçamento familiar (POF) realizada em 2008-2009 mostrou que a população brasileira não consome quantidades adequadas de frutas, verduras e legumes⁹.

Nesse contexto, dietas vegetarianas (DV) podem ter certa vantagem quando considerada uma possível estratégia nutricional para adotar uma alimentação saudável e ainda, auxiliar no tratamento e prevenção da obesidade¹⁰. A Sociedade Vegetariana Brasileira (SVB) considera vegetariano (VEG) o indivíduo que “exclui da sua alimentação todos os tipos de carne, aves, peixes e derivados, podendo ou não utilizar laticínios ou ovos”¹¹. Os subgrupos mais comuns podem ser definidos como: Semivegetarianos, vegetarianos parciais ou vegetarianos moderados os quais incluem alguns, mas não todos os alimentos de origem animal e normalmente excluem carnes vermelhas; Ovolactovegetarianos, os quais se abstêm de todas as carnes, mas consomem ovos e laticínios; Lactovegetarianos, os quais excluem carnes e ovos da sua alimentação, mas consomem laticínios; Ovovegetarianos, os quais não utilizam carnes e laticínios, mas consomem ovos e; Vegetarianos estritos (ou vegetarianos puros) os quais excluem da sua alimentação todos os alimentos de origem animal, inclusive ovos, laticínios, gelatina e mel.

Vários agentes motivadores levam à adoção de comportamentos alimentares alternativos. No caso dos vegetarianos, os motivos mais frequentes variam entre os efeitos positivos sobre a saúde e razões ligadas à ética, como o sofrimento e direitos

dos animais. Ademais, certas religiões incentivam a adoção de padrões dietéticos vegetarianos. Dentre elas destacam-se o adventismo¹², o hinduísmo e o budismo. Finalmente, a simples rejeição ao paladar, a presença de alergias ou intolerâncias a certos produtos de origem animal podem determinar a opção pelas DV.

Estudos realizados no Reino Unido mostrou que a prevalência de vegetarianos pode ser de aproximadamente 4%. Outro, realizado no Estado de Minnesota, Estados Unidos, com adolescentes, apontou 6% da amostra como vegetarianos¹³. Esse mesmo estudo americano foi realizado no município de São Paulo e mostrou que 4% deles se referiram vegetarianos¹⁴. No Brasil, segundo dados do IBOPE (Instituto de Opinião Pública e Estatística), que avaliou indivíduos com mais de 18 anos de idade, 10% dos homens e 9% das mulheres brasileiras declararam-se vegetarianos.

Nos últimos 30 anos, pesquisas têm documentado importantes e quantificáveis benefícios das DV, especialmente quando bem planejadas e praticadas em condições de adequada disponibilidade de alimentos de origem vegetal. Vegetarianos vivendo em tais condições desfrutam de boa saúde, com IMC¹⁵ e níveis plasmáticos de colesterol adequados^{16, 17, 18}, elevados níveis séricos de antioxidantes¹⁹, baixas taxas de obesidade, doenças cardiovasculares²⁰, diabetes tipo 2^{21, 22}, hipertensão arterial sistêmica²³, síndrome metabólica²⁴, pólipos de colón²⁵, muitos tipos de câncer^{20, 26}, e uma expectativa de vida aumentada^{27, 28, 29, 30, 31}. Para algumas patologias, tais como doença cardiovascular³², diabetes^{33, 34} e hipertensão³⁵, e obesidade³⁶, a dieta vegetariana tem até mesmo sido apresentada como possível alternativa terapêutica.

Em relação ao perfil nutricional da dieta, as vegetarianas oferecem benefícios nutricionais que incluem níveis mais baixos de gordura saturada, colesterol e proteína animal, além de níveis elevados de carboidratos, fibra, magnésio, potássio, folato, vitaminas antioxidantes e maciça presença de outros compostos bioativos. Entretanto, veganos podem ter baixa ingestão de vitamina B12, cálcio, vitamina D e ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa²⁹. O risco de ingestão marginal de alguns nutrientes não faz com que as dietas vegetarianas não sejam recomendáveis, pois o peso das evidências científicas demonstra que os seus benefícios à saúde superam os potenciais riscos³⁷.

Estudos que comparam o peso entre vegetarianos e não-vegetarianos indicam que aqueles que consomem uma dieta vegetariana tendem a pesar menos do que aqueles que não o fazem. Berkow e cols. (2006)¹⁵ revisaram 40 estudos dos Estados

Unidos, Austrália e Europa e descobriu que o peso dos vegetarianos do sexo masculino variou entre 4,6 a 12,6 kg mais baixos (8-17%) e IMC variou de 4,6% para 16,3% menor do que os não-vegetarianos. Para o sexo feminino, a diferença foi de 2,9 a 10,6 kg inferior (6-17%) e de 2,7% a 15% inferiores, respectivamente, do que os não-vegetarianos. O IMC e peso em ambos os sexos foram inferiores em 3-16% e 6-17%, respectivamente e prevalência de obesidade varia de 0 a 6% em vegetarianos e de 5 a 45% em não-vegetarianos. No estudo recente realizado por Zhang e cols. 2013³⁸, o peso e o IMC de monges budistas vegetarianos foram significativamente menores (7,8%, $p<0.001$; 3,6%, $p<0.04$, respectivamente) do que a dos homens onívoros, assim como também mostraram os resultados de Berkow e cols. (2006)¹⁵.

Parece então, que a principal característica da DV, a supressão da carne, quando somada a alta densidade nutricional, é importante para manutenção de EN normal. Assim, ampliar o estudo em DV pode ser o caminho para estratégias mais eficientes para o controle do peso, adoção de hábitos saudáveis e consequente redução das DCNT. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi avaliar o estado nutricional, por meio de parâmetros antropométricos e bioquímicos, de vegetarianos adultos comparados aos onívoros, de uma mesma população residente no município de São Paulo – Brasil.

Materiais e métodos

Trata-se de um estudo transversal. O cálculo do tamanho da amostra foi baseado no teste de diferença de médias de IMC. A variável IMC foi escolhida porque supõe um número maior de indivíduos, aumentando assim o poder da amostra. Para um teste t de Student ser significativo com poder de 80% e nível de significância $\alpha=0,05$ seriam necessários aproximadamente 58 indivíduos em cada grupo. A população estudada foi de adultos (≥ 18 anos e <60 anos), de ambos os sexos. Foram coletados 198 indivíduos e excluídos: mulheres que faziam uso de método contraceptivo oral, como uma maneira de estabelecer um padrão hormonal, aqueles que utilizavam antidepressivos, anti-hipertensivos ou qualquer medicamento β -

bloqueador ou vaso dilatador. Ao final, foram incluídos no estudo 96 indivíduos (56 vegetarianos e 40 onívoros).

A primeira fase da coleta de dados constituiu-se em: explicação sobre a pesquisa; aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido; aplicação do questionário contendo informações sociodemográficas, de estilo de vida, e avaliação do estado nutricional, com aferição do peso, da estatura e da circunferência da cintura. Após a exclusão dos indivíduos segundo os critérios mencionados, a segunda fase da coleta de dados consistiu na coleta de amostras de sangue para análise dos parâmetros bioquímicos.

Vegetarianismo: para classificar os indivíduos em relação à prática alimentar foi perguntado primeiramente se o indivíduo se considerava: semivegetariano, ovolactovegetariano, lactovegetariano, vegano ou onívoro. Para ter a certeza que o indivíduo se classificava conforme as definições previstas pela SVB foi perguntado ainda quais dos itens eram excluídos de sua alimentação (peixes, carnes, aves, ovos e leite e derivados). Quando classificados como vegetarianos e seus subgrupos, os indivíduos eram questionados em relação aos motivos que o levaram a aderir essa dieta e tempo de adesão a mesma.

Variáveis sociodemográficas: os indivíduos foram questionados em relação à idade, nível de escolaridade e estado civil.

Variáveis de estilo de vida: os indivíduos foram questionados em relação a: prática de atividade física (sedentário ou ativo), hábito de fumar (sim e não), número de refeições/dia (até 3 refeições/dia, mais de 3 refeições/dia) horas de sono (até 8 horas de sono/dia; mais de 8 horas/sono/dia) e uso de vitaminas e suplementos (sim e não).

Variáveis do Estado nutricional: foi avaliado por meio do Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela divisão do peso/ corporal (kg) pela estatura ao quadrado (m^2). Para obtenção do peso os indivíduos foram posicionados no centro da balança eletrônica com capacidade até 150 kg e variação de 100g (Welmy[®], modelo R-110). A estatura foi aferida com auxílio de antropômetro portátil (Estad[®] - Altuxata, 0,35m à 2,13m). Os adultos foram pesados e medidos com o mínimo de vestimentas e descalços³⁹. A estatura de cada participante foi aferida posicionando-o de costas para uma plataforma vertical, sobre uma superfície plana, com as mesmas vestes para a

tomada de peso, calcanhares juntos e a cabeça posicionada de modo que a linha de visão fique perpendicular ao corpo (plano de Frankfort)³⁹. Para avaliar a composição corporal utilizou-se a circunferência da cintura e adotou-se o padrão da aferição na cicatriz umbilical, utilizando fita métrica inextensível com trava da marca Sanny[®]. A classificação do estado nutricional segundo IMC foi baseada nos pontos de corte preconizados pela OMS (1995)³⁹ e classificados em normal (18,5 kg/m² a 24,9 kg/m²) e alterado (> 24,9 kg/m²). A CC também foi classificada de acordo com risco de complicações metabólicas associadas à obesidade, segundo gênero, considerada normal para mulheres, quando ≤ 80 cm e alterada ou de risco se, > 80 cm, para os homens a CC normal foi considerada ≤ 94 cm e alterada ou de risco > 94 cm¹.

Variáveis bioquímicas: Para a obtenção dos parâmetros bioquímicos, os seguintes exames foram realizados: glicemia (Colorimétrico Enzimático Automatizado[®]); insulina (Quimioluminescência por Micropartículas – CMIA[®]); colesterol total e frações (Enzimático Automatizado). Todos os procedimentos foram realizados em laboratório de análises clínicas. Os pacientes foram orientados a seguir as seguintes instruções antes da realização da coleta sanguínea: manter uma dieta e peso habituais por duas semanas antes do exame; evitar a ingestão de bebida alcoólica 72 horas antes da coleta; evitar exercícios físicos intensos nas 24 horas antes da coleta; jejum de 12 horas. Para análise, as variáveis bioquímicas foram classificadas em normal e alterada, utilizando os seguintes intervalos de referência: Glicemia de jejum alterada (≥ 110 mg/dL), Colesterol total (CT) alterado (≥ 200 mg/dL), LDL-c alterado (≥ 100 mg/dL), HDL-c alterado (≤ 40 mg/dL para os homens e ≤ 50 mg/dL para as mulheres) e Triglicérides alterado (≥ 150 mg/dL).

Análise Estatística: Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS para *Windows* versão 20.0. Para análise dos resultados foi realizada a caracterização sociodemográfica, do vegetarianismo, de estilo de vida, do estado nutricional e das análises bioquímicas, por meio de proporções, médias $\pm$ desvio padrão. Para análise de normalidade das variáveis foi realizado o teste de Kolmogorov–Smirnov. A diferença entre as proporções foi testada pelo teste de χ^2 -quadrado (nível de significância $p < 0,05$). As médias foram comparadas por meio do teste t de Student, quando a distribuição da variável poderia ser aproximada pela distribuição normal ou, quando não, pelo teste U de Mann-Whitney.

Aspectos éticos: O presente estudo tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), protocolo de pesquisa nº 2260 da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Resultados

Foram coletados 198 indivíduos, desses 96, 56 vegetarianos e 40 onívoros, foram incluídos no estudo, segundo critério. Trata-se de uma população predominantemente composta por mulheres (n=60, 63%), adultas (media $\pm$ DP), com alto grau de instrução (n=66, 69% possuem nível superior ou pós-graduação), não fumantes (n=91, 96%), que vivem com companheiro (n=54, 56%) e com alta prevalência de sedentarismo (n=43, 45%), mas eutróficos ($23,55 \text{ kg/m}^2 + 3,2 \text{ kg/m}^2$) e aparentemente saudáveis, pois 70% não apresentavam nenhum tipo de doença no momento da entrevista. A Tabela 1 apresenta as características gerais da população de estudo.

Tabela 1. Características gerais da população de estudo. São Paulo, 2014.

Variáveis		n (%)
Tipo de dieta	vegetariana	56 (58,3)
	onívora	40 (41,7)
Sexo	Masculino	36 (37,5)
	Feminino	60 (62,5)
Escolaridade	Ensino médio completo	9 (9)
	Superior incompleto	21 (22)
	Superior completou ou pós graduação	66 (69)
Fumantes	Sim	91 (96)
	Não	4 (4)
Estado civil	Com companheiro	54 (56)
	Sem companheiro	42 (44)
Atividade física	Ativo	53 (55)
	Sedentário	43 (45)
Idade (anos) (m $\pm$ DP)		33,5 $\pm$ 7,2
IMC (kg/m ²) (m $\pm$ DP)		23,55 $\pm$ 3,2

Quanto ao tipo de DV a maioria declarou-se ovolactovegetariano (38%) sendo os principais motivos para adesão à dieta à ética com os animais 42 (75%) e a preocupação com a saúde 18 (32%). O tempo de vegetarianismo foi em média 7,6 $\pm$ 5,3 anos. A Tabela 2 apresenta a distribuição do número e percentual de vegetarianos segundo os diferentes tipos.

Tabela 2. Distribuição do número e percentual de vegetarianos, segundo tipo de dieta e motivo de adesão. São Paulo, 2014.

Tipo de dieta	n (%)
Ovolactovegetariano	37 (38)
Lactovegetariano	4 (4)
Vegano	13 (14)
Semivegetariano	2 (2)
Onívoros	40 (42)

Os estudos comparativos da exposição da DV em relação à dieta onívora (DO) na saúde dos indivíduos, de uma maneira geral, não apresentam as associações entre os tipos de vegetarianismos, mas sim entre os expostos e não expostos à DV, classificando-os em vegetarianos e não vegetarianos ou em vegetarianos e onívoros (). A não ser, claro, os longitudinais ou de coortes de bases populacionais que contam com número muito maior e que permite uma análise estratificada pelo tipo de dieta vegetariana adotada. Nesse estudo optou-se por dicotomizar os indivíduos em vegetarianos (VEG) ou onívoros (ONV) e comparar o estado nutricional e o estilo de vida desses dois grupos. A Tabela 3 apresenta dados descritivos desses dois grupos, estratificados por sexo.

Tabela 3. Descrição de variáveis categóricas e numéricas de vegetarianos e onívoros, estratificada por sexo. São Paulo, 2014.

Variáveis			Vegetarianos		Onívoros	
			Fem	Masc	Fem	Masc
			(Média ± Dp ou n (%))	Média ± Dp ou n (%))	Média ± Dp ou n (%))	Média ± Dp ou n (%))
Sócio-demográficas	Sexo		33 (59)	23 (41)	27 (68)	13 (32)
	Idade (anos)		35,1 ± 7,3	31,9 ± 7,7	33,5 ± 7,3	32,5 ± 6,3
	Escolaridade	Ensino Médio e Sup incompleto	5 (9)	5 (9)	13 (33)	8 (20)
		Superior completo e pós	28 (50)	18 (32)	14 (35)	5 (12)
	Estado civil	Sem companheiro	20 (36)	17 (30)	11 (27)	6 (15)
		Com companheiro	13 (23)	6 (11)	16 (40)	7 (18)
Estilo de vida	Atividade Física	Sedentário	20 (36)	17 (30)	21 (53)	11 (27)
		Não sedentário	13 (23)	6 (11)	6 (15)	2 (5)
	Fuma	Não	32 (57)	21 (37)	25 (64)	13 (33)
		Sim	1 (2)	2 (4)	1 (3)	0 (0)
	Nº refeições	Até 3 refeições	6 (11)	6 (11)	5 (13)	2 (5)
		4 ou mais refeições	27 (48)	17 (30)	22 (55)	11 (27)
	Horas de sono	Até 8 horas	28 (50)	20 (36)	24 (60)	11 (28)
		Mais 8 horas	5 (9)	3 (5)	3 (7)	2 (5)
	Vitaminas / suplementos	Não	15 (28)	13 (24)	20 (51)	11 (28)
		Sim	17 (31)	9 (17)	7 (18)	1 (3)
Estado nutricional	Peso (kg)		58,7 ± 5,6	71,4 ± 11,2	64,5 ± 11,2	79,7 ± 15,3
	Altura (m)		1,63 ± 0,07	1,75 ± 0,08	1,61 ± 0,06	1,76 ± 0,08
	IMC (kg/m ²)		22,0 ± 1,78	23,2 ± 2,68	24,7 ± 3,99	25,6 ± 3,98
	CC (cm)		78,2 ± 5,63	87,1 ± 8,61	85,3 ± 10,39	92,9 ± 10,34
Parâmetros Bioquímicos	CT (mg/dL)		177,7 ± 34,14	160,0 ± 36,26	175,4 ± 30,45	177,2 ± 40,35
	LDL-c (mg/dL)		100,42 ± 24,38	98,96 ± 30,63	106,68 ± 27,93	112,54 ± 30,16
	HDL-c (mg/dL)		61,7 ± 14,35	45,1 ± 7,20	50,7 ± 12,25	40,2 ± 9,05
	TG (mg/dL)		79,6 ± 39,72	90,7 ± 38,51	89,7 ± 54,11	122,3 ± 49,41
	Índice de Castelli 1		2,94 ± 0,54	3,63 ± 1,03	3,61 ± 0,91	4,50 ± 0,92
	Índice de Castelli 2		1,67 ± 0,41	2,26 ± 0,86	2,20 ± 0,75	2,86 ± 0,70
	Glicemia (mg/dL)		78,97 ± 6,01	86,65 ± 10,89	86,22 ± 11,55	84,92 ± 9,69
	HOMA-IR		0,99 ± 0,56	1,43 ± 0,81	1,55 ± 0,92	1,34 ± 0,54

Para identificar possíveis diferenças entre o estilo de vida de VEG e ONV, as variáveis categóricas: prática de atividade física, horas de sono, número de refeições, hábito de fumar e uso de vitamina foram comparadas entre os dois grupos, pelo método de χ -quadrado, conforme Tabela 4.

Tabela 4. Comparação do estilo de vida de vegetarianos e onívoros, São Paulo, 2014.

Variáveis		Vegetarianos n (%)	Onívoros n (%)	Valor de p
Número de refeições/dia	Até 3 refeições/dia	12 (22,2)	7 (17,5)	0,761
	Mais de 3 refeições/dia	42 (77,8)	33 (82,5)	
Horas de sono	Até 8h	48 (85,7)	35 (87,5)	1,000
	Mais de 8h	8 (14,3)	5 (12,5)	
Fumo	Sim	3(5,4)	1(2,6)	0,883
	Não	53(94,6)	38(97,4)	
Atividade física	Sim	36(64,3)	17(42,5)	0,056
	Não	20(35,7)	23(57,5)	
Suplementos	Sim	26(48,1)	8(20,5)	0,012*
	Não	28(51,9)	31(79,5)	

*p < 0,05, teste do χ -quadrado.

Como se pode observar, os VEG tomam mais vitaminas e/ou suplementos alimentares (48,1% vs 20,5%, p=0,012) e, embora não haja diferença estatisticamente significativa, os vegetarianos têm uma tendência em praticar mais atividade física (64,3% vs 42,5%, p=0,056).

A comparação entre as variáveis antropométricas e bioquímicas encontram-se na Tabela 5. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para idade, sexo, hábito de fumar, prática de atividade física, horas de sono, número de refeições/dia, peso corporal, insulinemia, CT, LDL-c e TG. No entanto, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para as variáveis: circunferência de cintura (CC) (p=0,003), IMC (p<0,001), uso de vitaminas e suplementos (p=0,012), glicemia (p=0,004) e HDL-c (p=0,008).

Tabela 5. Comparação das medidas antropométricas e dos parâmetros bioquímicos de vegetarianos e onívoros, São Paulo, 2014.

Variáveis	Vegetarianos Média ± DP	Onívoros Média ± DP	Valor de <i>p</i>
Peso (kg)	63,9 ± 10,4	69,4 ± 14,6	0,032 ^{*a}
CC (cm)	81,8 ± 8,2	87,8 ± 10,9	0,003 ^{*a}
IMC (kg/m ²)	22,5 ± 2,6	25,0 ± 3,9	0,000 ^{*a}
Glicose (mg/dL)	82,13 ± 9,11	85,8 ± 10,87	0,004 ^{*b}
CT (mg/dL)	170,45 ± 35,80	175,95 ± 33,46	0,447 ^a
HDL (mg/dL)	54,88 ± 14,44	47,30 ± 12,27	0,008 ^{*a}
LDL (mg/dL)	99,82 ± 26,86	108,59 ± 28,4	0,127 ^a
TG (mg/dL)	84,11 ± 39,26	100,33 ± 54,24	0,100 ^b

*p<0,05. a- teste *t* de Student; b- teste U de Mann-Whitney

Embora exista diferença estatisticamente significativa entre as variáveis antropométricas e bioquímicas associadas ao estado nutricional, pode-se observar que os valores médios encontrados para o IMC, a glicemia e HDL-c estão dentro dos parâmetros desejáveis. Diante disso, para aumentar o poder da análise, as variáveis foram categorizadas em normal (padrão desejável) e alterada, cujos padrões de referências foram citados nos métodos. Desse modo, ainda foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa entre vegetarianos e onívoros para as variáveis: CC (p=0,004), IMC (p=0,002) e HDL-c (p=0,034), como apresenta a Tabela 6.

Tabela 6. Comparação das variáveis associadas ao estado nutricional, dicotomizadas em normal e alterada, entre os grupos vegetarianos e onívoros, São Paulo, 2014.

Variáveis		Vegetarianos n (%)	Onívoros n (%)	Total n (%)	Teste de Qui- quadrado
IMC	Normal	49 (87,5)	23 (57,5)	72 (75)	0,002*
	Alterado	7 (12,5)	17 (42,5)	24 (25)	
CC	Normal	51 (91,1)	26 (65,0)	77 (80,2)	0,004*
	Alterado	5 (8,9)	14 (35,0)	19 (19,8)	
Glicose (mg/dL)	Normal	51 (91,1)	37 (92,5)	88 (91,7)	1,000
	Alterado	5 (8,9)	3 (7,5)	8 (8,3)	
CT(mg/dL)	Normal	45 (80,4)	33 (82,5)	78 (81,3)	1,000
	Alterado	11 (19,6)	7 (17,5)	18 (18,8)	
HDL (mg/dL)	Normal	41 (73,2)	20 (50,0)	61 (63,5)	0,034*
	Alterado	15 (26,8)	20 (50,0)	35 (36,5)	
LDL (mg/dL)	Normal	22 (39,3)	17 (42,5)	39 (40,6)	0,916
	Alterado	34 (60,7)	23 (57,5)	57 (59,4)	
TGL (mg/dL)	Normal	53 (94,6)	34 (85,0)	87 (90,6)	0,214
	Alterado	3 (5,4)	6 (15,0)	9 (9,4)	

Discussão

Os estudos dos efeitos da dieta vegetariana (DV) foram observados, principalmente, na população adventista do sétimo dia (ASD), pois os membros dessa igreja são estimulados, além de outros hábitos, a seguirem uma dieta livre de carnes⁴⁰. Até o momento, foram realizados três estudos de coorte norte-americanos com populações ASD.

O Estudo de Saúde Adventista-1 (AHS-1) coletou, ao longo de 12 anos, eventos incidentes fatais e não fatais em aproximadamente 34.000 participantes californianos não hispânicos. Este estudo proveu informações importantes,

demonstrando que os ASD vegetarianos californianos tendiam a ser menos obesos¹² e que como encontrado nesse estudo, o ovolactovegetarino é o tipo de dieta vegetariana mais adotada.

O Estudo de Saúde Adventista-2 (AHS-2), iniciado em 2002, é um estudo prospectivo com uma coorte de mais de 96.000 (ASD) sendo 52% vegetarianos e também de maioria ovolactovegetariana (28%) seguido dos semivegetarianos (16%) e vegetarianos estritos (8%)⁴¹ e alguns importantes resultados já são observados, tais como: a relação entre a dieta vegetariana e menores riscos de diabetes⁴², hipertensão⁴³ e obesidade⁴⁴.

Muito se discute sobre os mecanismos que justifiquem tais benefícios. Petterson e cols. (2012)⁴³ enfatizam que a menor incidência de hipertensão encontrada na coorte AHS-2 se deve ao fato dos VEG possuírem também menor IMC.

Outra coorte britânica EPIC-Oxford, recrutou cerca de 65.500 pessoas com idade entre 20 e 89 anos, sendo dessas 51,8% onívoras, 28,8% ovolactovegetarinas, 15,5% semivegetarianos e 3,9% veganas. As maiores médias de IMC foram de homens onívoros (24,2 kg/m²), assim como apontado na Tabela 3. Sugere-se que os vegetarianos e veganos seguem dietas que geralmente correspondem positivamente com as orientações para uma alimentação saudável e conferem algumas vantagens em termos de evitar o excesso de peso/obesidade e aumento na pressão arterial. Esses benefícios se traduzem em menor mortalidade por DCNT^{45, 46, 47, 48, 49}, associado ao fato de que foi encontrada uma associação entre IMC > 27,5 kg/m² e incidência reduzida de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV)^{48, 50}.

Dentro do contexto do controle de peso como medida de proteção à saúde, nessa mesma coorte britânica, Rosell e cols. (2006)⁵¹ avaliaram o ganho de peso dos indivíduos após cinco anos de *follow up* e mostraram, por regressão logística ajustada para média de idade, que o menor ganho de peso foi observado entre mulheres semivegetarianas, vegetarianas e veganas e naqueles considerados convertidos, ou seja, que aderiram a uma dieta sem animais e derivados durante esses cinco anos. Desse mesmo modo, em outro estudo Philipps e cols. (2004)⁵² observaram vegetarianos recém-adeptos à dieta por um período de seis meses, ao final,

encontraram uma diminuição significativa na % de gordura corporal, nas medidas das dobras cutâneas tricipital e do bíceps, além de menores valores de CC.

Dados do “Estudo Longitudinal Australiano da Saúde da Mulher” de 9113 mulheres com idade entre 22 e 27 anos, encontraram, nessa população, 3% de vegetarianas (VEG) e 10% de semivegetarianas (SEMIVEG) (consumiam peixe ou frango). Os resultados mostraram que as VEG e SEMIVEG praticam mais atividade física e são mais magras, segundo IMC⁵³.

Analisando os dados do estudo de base populacional americano NHNES 1994-2004, os autores concluíram que a DV parece induzir naturalmente a perda e o controle do peso^{54, 10}, possuía maior densidade energética (nutrientes/kcal) e quantidade de grãos integrais e menor conteúdo de ácidos graxos saturados e sal. Por outro lado, foi observado nesse estudo que os VEG consumiam em média 363 kcal/dia a menos que os ONV. Parece então, que os VEG têm estilo de vida mais saudável, independente dos fatores dietéticos tais como, menor prevalência de tabagismo, menor sedentarismo e maior consumo de vitaminas ou suplementos alimentares. Essa “consciência mais saudável”^{55, 51,56, 53} somada à substituição de alimentos de origem animal por vegetais se traduzem em controle de peso mais eficiente, observados pelos valores menores de IMC e CC^{52, 55, 53, 57, 51, 56, 58, 54, 59, 23, 22, 60, 44} e consequentemente menor risco cardiovascular^{31, 43, 59, 22, 60, 44}.

Nesse estudo, foi possível observar que os VEG tomam mais vitaminas e/ou suplementos alimentares (48,1% vs 20,5%, $p=0,012$) e, embora não haja diferença estatisticamente significativa, os vegetarianos têm tendência em praticar mais atividade física (64,3% vs 42,5%, $p=0,056$). Os percentuais de IMC, CC e HDL-c dentro da faixa de normalidade também foram maiores no grupo dos VEG, o que confere um menor risco cardiovascular. VEG também apresentaram valores médios de glicemia significativamente inferiores quando comparados aos onívoros, o que pode indicar melhor sensibilidade à insulina, mesmo que tais valores ainda estejam dentro dos parâmetros normais para ambos os grupos. Apenas 8,9% dos VEG possuem a CC alterada, enquanto que entre ONV esse percentual é de 35%, quatro vezes maior.

A deposição de gordura na região abdominal caracteriza a obesidade abdominal visceral como um fator de risco cardiovascular e de distúrbio na

homeostase glicose-insulina maior do que a obesidade generalizada. Também está associada à hipertensão, dislipidemias, fibrinólise e aceleração da progressão da aterosclerose⁶¹.

Um estudo sobre estimativas da prevalência das diferentes categorias do estado nutricional de adultos da população na cidade de São Paulo, advindas do Inquérito de Saúde de Base Populacional (ISA – Capital 2008) a partir de informações sobre peso e altura auto-referido serviram de base para importantes resultados⁷. Sobrepeso e obesidade foram observados em 34,3% e em 13,2% desta população, respectivamente, apontando para a necessidade de intervenções que contribuam para a reversão desta situação, tendo em vista a influência da obesidade como fator de risco para diversos agravos⁷. Estes resultados são semelhantes aos encontrados pelo estudo nacional de vigilância de fatores de risco e proteção para DCNT por meio de inquérito telefônico² os quais apontaram prevalência de excesso de peso em homens e mulheres brasileiros de 54,7% e 47,4%, respectivamente. Neste mesmo estudo, para o estado de São Paulo, o excesso de peso ocorre em 51% da população e a obesidade acomete 18% em ambos os sexos.

Este contexto reforça a importância do presente estudo, que tem como principal objetivo apresentar as comparações do estado nutricional de VEG e ONV do município em de São Paulo e, embora sejam poucos os estudos brasileiros que avaliaram os efeitos metabólicos da DV existe um consenso em afirmar que a DV associa-se a menores valores de IMC, TG, CT e LDL-c em comparação com a dieta onívora^{62, 63, 64, 65, 66}. Esse estudo parece então apontar que a adoção de uma dieta vegetariana pode ser efetiva na prevenção da obesidade e no controle de peso.

Já em relação às DCV, um estudo de meta análise investigou a incidência de morte por DCV e cânceres entre VEG e ONV. Em sete estudos de coorte mostrou-se que a incidência de morte por esses dois fatores foram menores em VEG^{20, 50}. Analisando os dados de mortalidade dessas mesmas coortes concluíram que a diferença da distribuição de mortes por DCV entre VEG e ONV não foi significativa, mas apontou que não se devem excluir efeitos leves ou moderados da DV na proteção às DCV.

No Brasil, um estudo que comparou o conhecimento nutricional entre os grupos VEG e ONV mostrou que VEG tinham uma distribuição mais adequada na ingestão dos grupos de alimentos⁶⁷.

O grupo das frutas, verduras e legumes é fonte principal de fibras e micronutrientes, a recomendação da Organização Mundial de Saúde - OMS e do Guia Alimentar Brasileiro para o consumo de frutas, legumes e verduras que é de 400g por dia. Dados da POF (2008-2009) mostraram que essa recomendação não é atingida em 90% população, enquanto que as medianas de consumo de sucos somada ao de refrigerantes são maiores do que 120 g diárias.

Além disso, na faixa etária entre 19 a 59 anos, foram encontradas as maiores prevalências de inadequação para vitaminas D, E, A e C, cálcio e magnésio. O consumo médio de fibras da população foi de 22g, sendo que a recomendação do Ministério da Saúde para ingestão de fibras é de 25g. A ingestão reduzida de fibras reflete uma alimentação baseada em cereais refinados e com pouca quantidade de frutas, verduras e cereais integrais. Nesse contexto atenta-se para a principal característica da DV: a exclusão da carne animal da dieta associada inversamente ao aumento do consumo de alimentos de origem vegetal como frutas, verduras e legumes.

Dados de estudos populacionais mostraram que a DV tem uma densidade nutricional maior que a dieta onívora⁵⁴. O conceito de densidade nutricional é definido por Philippi e cols. (2008)⁸ como a concentração de nutrientes (g e/ou mg) divididos pelo consumo total de calorias. Os vegetarianos consomem menos calorias e maiores quantidades de fibra, vitaminas A, C e E, tiamina, riboflavina, folato, cálcio, magnésio, ferro e potássio^{68, 46, 54}.

A ingestão correta de todos os grupos alimentares pode também normalizar os lipídeos e lipoproteínas plasmáticos e por essa razão, vegetarianos são mais propensos a apresentarem parâmetros desejáveis de lipemia. Nesse estudo, os níveis de HDL-c foram significativamente maiores e mais adequados em VEG comparados aos onívoros, e é conhecido que níveis plasmáticos aumentados de HDL-c diminuem o risco relativo para a DCV^{5, 6, 7}.

O mecanismo para esse efeito protetor ocorre pela habilidade de o HDL-c fazer o transporte reverso do colesterol, ou seja, de removê-lo das células e

transportá-lo para o fígado para posterior excreção. O HDL-c também previne a oxidação e agregação das partículas de LDL-c na parede arterial, diminuindo o potencial aterogênico dessa lipoproteína^{5, 6, 7}.

Embora os VEG tenham de alguma maneira o perfil lipídico e glicídico sanguíneo mais adequado, não existe uma homogeneidade em relação a qual lipoproteína apresenta-se mais desejável. Por exemplo, em estudos brasileiros realizados especificamente no município de São Paulo, Slywitch e cols. (2012)⁶³ avaliaram comparativamente o estado metabólico de indivíduos vegetarianos e onívoros, com idade e IMC semelhantes, por meio do perfil glicêmico, lipídico e inflamatório, em um estudo transversal com 59 mulheres com idade entre 20 e 50 anos, com tempo de dieta superior a um ano.

Os resultados de Slywitch e cols. (2012)⁶³ mostraram que a glicemia e a insulinemia avaliadas não apresentaram valores estatisticamente significativos entre os grupos, porém o grupo sem carne (SC) apresentou menores valores de HOMA-IR ($p=0,0048$) e de HOMA-beta ($p=0,040$). Isso demonstra que o grupo SC apresenta maior sensibilidade à insulina. Esse mesmo grupo também apresentou uma redução de 10,4% nos níveis de CT quando comparados com o grupo com carne (CC) ($p=0,039$), mas não houve diferenças nos níveis de HDL-c, relação CT/HDL, LDL/HDL e de triglicerídeos (TG), assim como a proteína C reativa dosada.

Já De Biase e cols. (2007)⁶⁵, ao contrário desse estudo, não encontraram diferenças entre os níveis de HDL-c, mas sim para as taxas de CT, LDL-c e TG entre VEG e ONV. Os dados apresentados mostraram-se com maior valor nos ONV, havendo decréscimo nos VEG, de acordo com o grau de restrição de produtos de origem animal, sendo a menor taxa observada nos "vegans".

Para comparar os efeitos de dietas vegetarianas e dietas onívoras no HDL-c plasmático, um estudo de meta-análise foi realizado. Doze estudos com um total de 4.177 indivíduos foram selecionados. Os resultados surpreendentemente indicaram que as dietas vegetarianas não alteraram as concentrações plasmáticas de HDL-c [diferença média padronizada (DMP) = 0,02 mmol /L; Intervalo de confiança de 95% (IC): -0,19 a 0,22 mmol /L]. Em países da Ásia e da América Latina, não houve diferenças significativas nos níveis de HDL-c entre vegetarianos e onívoros (DMP = -0,09 mmol /L; IC 95%: -0,43 a 0,25 mmol / L). Em países da Europa e América do

Norte, o nível plasmático de HDL-c também não foi diferente entre as duas dietas (DMP = 0,09 mmol / L; IC 95%: -0,19 a 0,36 mmol / L). No Brasil não existem estudos suficientes que apoiem essas conclusões.

Assim, com os resultados deste estudo pode-se concluir que não há evidências de que os níveis plasmáticos de HDL-c sejam diferentes em VEG e ONV. Uma possível explicação seria relacionada às características inerentes da população de estudo. Provavelmente os VEG deste estudo apresentaram valores de HDL-c maiores que os ONV possivelmente por praticarem mais exercícios físicos, ausência de tabagismo ou então por consumirem alimentos ricos em ácidos graxos monoinsaturados (não se esquecendo do importante fator genético de predisposição), embora este estudo tenha se limitado apenas ao estado nutricional sem a efetiva avaliação do consumo alimentar.

Outros estudos com VEG também são contraditórios. Estudos realizados com VEG budistas asiáticos mostraram valores de IMC e gordura corporal significativamente maiores quando comparados aos ONV^{69, 70}; os autores atribuem esses resultados ao hábito de fritar vegetais, comum na culinária asiática.

Ainda, é intrigante notar que os efeitos benéficos da DV não são observados em estudos de intervenção, quando indivíduos podem escolher o tipo de dieta para perda de peso^{71, 72} embora um estudo de 22 semanas de intervenção com dieta vegana e hipolipídica revelou redução significativa do peso corporal e da medida da circunferência de cintura⁷³.

Contrariedades em achados científicos são tão importantes quanto os achados conclusivos, pois podem conduzir novas maneiras de pensar e formulação de outras hipóteses, avançando assim, o conhecimento científico. Assim, é errônea a idéia de que a adoção de DV obrigatoriamente melhora as condições bioquímicas do indivíduo. Outros fatores como etnia, aspectos culturais entre outros podem exercer importante influência na condução da dieta considerada adequada.

Conclusão

Em conjunto, os resultados revelaram que os VEG possuem um estilo de vida mais saudável, uma vez que consomem mais vitaminas e/ou suplementos e tendem a

praticar mais atividade física, sugerindo uma preocupação maior com a saúde. Além disso, os VEG são mais magros, têm menores valores de IMC e CC, e, portanto estado nutricional mais adequado. Embora não coerente com outros estudos, o grupo adepto à DV também apresentou níveis significativamente maiores de HDL-c.

Referências

1. World Health Organization. Obesity: Preveting and Managing the Global Epidemic, Geneva, 1998.
2. Brasil. Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf>>. Acesso em: 07 de junho de 2014.
3. Monteiro CA. Velhos e Novos males da saúde no Brasil: a evolução do país e suas doenças. 2ed. São Paulo: Hucinet, Nupens/USP, 2000.
4. Pinheiro ARO et al. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. Rev. Nutr. 2004; 17: 523-533.
5. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as naendocrine organ. Tress Endocrinol Metab. 2000; 11: 327-32.
6. Ribeiro Filho et al. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: Mais Que Uma Simples Associação. Arq. Brás. Endocrinol Metab. 2006; 50: 230 - 238.
7. World Health Organization (WHO). Prevenção Integrada De Doenças Não Comunicáveis. Geneva, 2003.
8. Philippi ST. Pirâmide dos alimentos. Fundamentos básicos da nutrição. Barueri: Manole; 2008.
9. Ibge. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 - Aquisição alimentar domiciliar per capita - Brasil e Grandes Regiões. Rio de Janeiro, 2010.
10. Thedford K, Raj S. A vegetarian diet for weight management. J Am Diet Assoc. 2011; 111: 816-8.
11. Slywitch E. Guia alimentar de dietas vegetarianas para adultos. Departamento de medicina e nutrição Sociedade Vegetariana Brasileira, Florianópolis – SC, 2012.

12. Fraser G. Diet, life expectancy and chronic disease: Studies of seventh-day Adventists and other vegetarians. Oxford: Oxford University Press, 2003.
13. Perry CL, Mcguire MT, Neumark-Sztainer D, Story M. Characteristics of vegetarian adolescents in a multiethnic urban population. *J Adolesc Health*. 2001; 29: 406-16.
14. Estima CCP, Philippi ST, Leal GVS, Pimentel CVMB, Alvarenga MS. Vegetarianismo y trastornos alimentarios en adolescentes de São Paulo, Brasil. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. 2012; 16: 94 – 99.
15. Berkow SE, Barnard N. Vegetarian diets and weight status. *Nutr. Rev.* 2006; 64: 175-188.
16. Key T, Appleby PN, Rosell MS. Health effects of vegetarian and vegan diets. *Proc. Nutr. Soc.* 2006; 65: 35-41.
17. Acosta-Navarro JC, Prado SC, Guimaraes G, Martins M, Caramelli B. Vegetarians and semi-vegetarians are less exposed to cardiovascular risk factors. *Int. J. Atheroscler.* 2006; 1: 48-54.
18. Li D. Chemistry behind vegetarianism. *J. Agric. Food Chem.* 2011; 59: 777-84.
19. Benzie IF, Wachtel-Galor S. Vegetarian diets and public health: biomarker and redox connections. *Antiox. Redox Signal.* 2010; 13: 1575-91.
20. Huang T, Yang B, Zheng J, Li G, Wahlqvist MI, Li D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60: 233-40, 2012.
21. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Jenkins AL, Augustin LS, Ludwig DS, Barnard ND, Anderson JW. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 610S - 616S.
22. Tonstad S, Stewart K, Oda K, Batech M, Herring RP, Fraser GE. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23: 292-299.
23. Pettersen BJ, Anousheh R, Fan J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE. Vegetarian diets and blood pressure among white subjects: results from the Adventist Health Study-2 (AHS-2). *Public health nutrition.* 2012; 15: 1909-16.
24. Rizzo N, Sabaté J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE. Vegetarian dietary patterns are associated with a lower risk of metabolic syndrome: the Adventist Health Study 2. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1225-7.

25. Tantamango-Bartley Y, Knutsen SF, BEESON L, FRASER G, SABATÉ J. Associations between dietary fiber and incident cases of colon polyps: the Adventist Health Study-2. *Gastrointest. Cancer Res.* 2011; 4:p.161-7.
26. Tantamango-Bartley Y, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Fraser GE. Vegetarian diets and the incidence of câncer in a low-risk population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013; 22: 286-29.
27. Singh P. Does low meat consumption contribute to greater longevity? In: Sabaté J. *Vegetarian Nutrition*. Boca Raton: CRC Press. 2001:135.
28. Leitzmann C. Vegetarian diets: what are the advantages? *Forum Nutr.* 2005; 57:147-56.
29. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets. *J. Am. Diet. Assoc.* 2009; 109: 1266-82.
30. Fraser GE. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1607S-1612S.
31. Craig WJ. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. *Nutr. Clin. Pract.* 2010; 25: 613-20.
32. Sticher MA, Smith CB, Davidson S. Reducing heart disease through the vegetarian diet using primary prevention. *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2010; 22: 134-9.
33. Trapp CB, Barnard ND. Usefulness of vegetarian and vegan dietas for treating type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2010; 10: 152-8.
34. Barnard ND, Katcher HI, Jenkins DJ, Cohen J, Turner-McGrievy G. Vegetarian and vegan diets in type 2 diabetes management. *Nutr. Rev.* 2009; 67: 255-63.
35. Gupta R, Guptha S. Strategies for initial management of hypertension. *Indian J. Med. Res.* 2010; 132: 531-42.
36. Fraser, GE. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases. *Am J Clin Nutr* 2009;89(suppl):1607S–12S.
37. Sabaté J. *Vegetarian Nutrition*. Boca Raton: CRC Press, 2001.
38. Zhang, Z, Wang, J, Chen S, Wei Z, Li Z, Zhao S, Lu W. Comparison of vegetarian diets ans omnivorous diets on plasma level of HDL-c: A Meta Analysis. *Plos One.* 2014; 9.
39. World Health Organization. *Phisycal Status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva, 1995. (Technical Report Series, n.854).

40. Martins M C T. Nutrição vegetariana: avanços e perspectivas. *Lifestyle J.* 2011; 1: 8-10.
41. Haddad, E. The contribution of dietary studies in Seventh-day Adventists to vegetarian nutrition *Vegetarian. Nutrition Update.* 2011; 29: 1-25.
42. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser G E. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2009; 32: 791-6.
43. Pettersen, B.J., Anousheh, R.; Fan, J.; Jaceldo-Siegl, K.; Fraser, G. Vegetarian diets and blood pressure among white subjects: results from the Adventist Health Study-2 (AHS-2). *Public Health Nutr.* 2012; 15: 1909-1916.
44. Orlich MJ, Fraser GE. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: a review of initial published findings. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100: 353S-358S.
45. Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Hypertension and blood pressure among meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans in EPIC-Oxford. *Public Health Nutr.* 2002; 5: 645-54.
46. Davey GK, Spencer EA, Appleby PN, Allen NE, Knox KH, Key TJ. EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. *Public Health Nutr.* 2003; 6: 259-69.
47. Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Diet and body mass index in 38000 EPIC-Oxford meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 728-34.
48. Key TJ, Appleby PN, Davey GK, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Mortality in British vegetarians: review and preliminary results from EPIC-Oxford. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 533S-538S.
49. Sanjoaquin MA, Appleby PN, Spencer EA, Key TJ. Nutrition and lifestyle in relation to bowel movement frequency: a cross-sectional study of 20630 men and women in EPIC-Oxford. *Public Health Nutr.* 2004; 7: 77-83.
50. Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, Travis RC, Roddam AW, Allen NE. Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 620S-1626S.
51. Rosell M, Appleby P, Spencer E, Key T. Weight gain over 5 years in 21,966 meat-eating, fish-eating, vegetarian, and vegan men and women in EPIC-Oxford. *Int J Obes (Lond).* 2006; 30: 1389-96.

52. Phillips F, Hackett AF, Stratton G, Billington D. Effect of changing to a self-selected vegetarian diet on anthropometric measurements in UK adults The British Dietetic Association Ltd. *J Hum Nutr Dietet.* 2004; 17: 249–255.
53. Baines S, Powers J, Brown WJ. How does the health and well-being of young Australian vegetarian and semi-vegetarian women compare with non-vegetarians? *Public Health Nutr.* 2007; 10: 436-42.
54. Farmer B, Larson BT, Fulgoni VL, Rainville AJ, Liepa GU. A vegetarian dietary pattern as a nutrient-dense approach to weight management: an analysis of the national health and nutrition examination survey 1999-2004. *J Am Diet Assoc.* 2011; 111: 819-27.
55. Cade JE, Burley VJ, Greenwood DC, Uk Women's Cohort Study Steering Group. The UK Women's Cohort Study: comparison of vegetarians, fish-eaters and meat-eaters. *Public Health Nutr.* 2004; 7: 871-8.
56. Alewaters K, Clarys P, Hebbelink M, Deriemaeker, P, Clarys JP. Cross-sectional analysis of BMI and some lifestyle variables in Flemish vegetarians compared with non-vegetarinas. *Ergonomics.* 2005; 48: 1433-1444.
57. Bedford JL, Barr SI. Diets and selected lifestyle practices of self-defined adult vegetarians from a population-based sample suggest they are more 'health conscious'. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.* 2005; 2.
58. Chen CW, Lin YL, Lin TK, Lin CT, Chen BC, Lin CL. Total cardiovascular risk profile of Taiwanese vegetarians. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62: 138-44.
59. Yang SY, Li XJ, Zhang W, Liu CQ, Zhang HJ, Lin JR, Yan B, Yu YX, Shi XL, Li CD, Li WH. Chinese lacto-vegetarian diet exerts favorable effects on metabolic parameters, intima-media thickness, and cardiovascular risks in healthy men. *Nutr Clin Pract.* 2012; 27: 392-8.
60. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97: 597-603.
61. Lakka, T.A.; Lakka H.M.; Salonen R.; Kaplan G.A.; Salonen J.T. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis*, p. 154-504, 2001.
62. Vinagre JCM, Vinagre CG, Pozzi FS, Slywitch E, Maranhão RC. Metabolismo triglyceride-rich lipoproteins and transfero lipids to high-density lipoproteins

- (HDL) in veganan omnivore subjects. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2013; 23: 61-67.
63. Slywitch E, Nobrega FJ, Duarte ANG. Avaliação do estado metabólico de indivíduos vegetarianos e onívoros. *Rev Bras Nutr Clin*. 2012; 27: 80-2.
 64. Teixeira RCMA, Molina MCB, Zandonade E, Mill JG. Cardiovascular Risk in Vegetarian and Omnivores: A Comparative Study. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89: 214-221.
 65. De Biase SG, Fernandes SFC, Gianini RJ, Duarte JLG. Dieta vegetarian e níveis de colesterol e triglicérides. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88: 35-39, 2007.
 66. Teixeira RCMA, et al. Estado nutricional e estilo de vida em vegetarianos e onívoros - Grande Vitória - ES. *Rev. bras. Epidemiol*. 2006; 9: 131-143.
 67. Freitas ECB, Alvarenga MS, Scagliusi FB. Avaliação do conhecimento nutricional e frequência de ingestão de grupos alimentares em vegetarianos e não vegetarianos. *Revista brasileira de nutrição clínica*. 2006; 21: 267-272.
 68. Kennedy ET¹, Bowman SA, Spence JT, Freedman M, King J. Popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. *J Am Diet Assoc*. 2001; 101: 411-20.
 69. Lee Y, Krawinkel M. Body composition and nutrient intake of Buddhist vegetarians. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009; 18: 265-71.
 70. Chen CC, Lin CT, Lin YL, Lin TK, Lin CL. Taiwanese Female Vegetarians Have Lower Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Compared with Omnivores. *Yonsei Med J*. 2011; 52: 13–19.
 71. Burke LE, Hudson AG, Warziski MT, Styn MA, Music E, Elci OU, Sereika SM. Effects of a vegetarian diet and treatment preference on biochemical and dietary variables in overweight and obese adults: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 588 – 96.
 72. Burke LE, Steenkiste A, Music E, Styn MA. A Descriptive Study of Past Experiences with Weight-Loss Treatment. *J Am Diet Assoc*. 2008; 108: 640-7.
 73. Ferdowsian HR, Barnard ND, Hoover VJ, Katcher HI, Levin SM, Green AA., Cohen JL. A multicomponent intervention reduces body weight and cardiovascular risk at a GEICO corporate site. *Am J Health Promot*. 2010; 24: 384-7

5.3 MANUSCRITO 3

Relação entre níveis plasmáticos de BDNF e risco cardiovascular em vegetarianos do município de SP

Título: “Risco cardiovascular e expressão de BDNF em vegetarianos do município de São Paulo – SP.”

Título curto: Risco cardiovascular e níveis de BDNF em vegetarianos.

PIMENTEL, CVMB¹. PHILIPPI, ST², CAMARINI, R³, RUEDA, A⁴, TEODOROV, E⁵

- 1. Doutoranda em Nutrição e Saúde Pública FSP/USP**
- 2. Professora Associada do Departamento de Nutrição da FSP/USP**
- 3. Professora Doutora do Departamento de Farmacologia do ICB/USP**
- 4. Doutorando do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do ICB/USP**
- 5. Professora Adjunta da Universidade Federal do ABC – Laboratório de Neurobiologia do Comportamento – UFABC**

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte em mulheres e homens no Brasil. São responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos. A alta frequência do problema coloca o Brasil entre os 10 países com maior índice de mortes por doenças cardiovasculares (BRASIL, 2011).

Embora tenha sido observada progressiva redução na mortalidade por DCV no Brasil e em São Paulo, as taxas de morte por essas doenças permanecem elevadas (MANSUR e FAVARATO, 2012). É fundamental, portanto, a intensificação do controle dos fatores de risco a essas doenças e um maior acesso da população aos serviços públicos de saúde.

A probabilidade de ocorrência de DCV aumenta na presença de fatores de risco associados à aterosclerose. A fisiopatologia da aterosclerose tem sido amplamente estudada pelo seu caráter primariamente inflamatório e assim, revela-se não ser simplesmente uma doença de depósito de lipídeos e sim, que a inflamação tem papel fundamental no início, progressão, manutenção e desestabilização do ateroma (LIBBY et al., 2002).

Os níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) são os principais fatores de risco para as DCV. Além disso, o Diabetes Mellitus (DM) também contribui para o aumento da morbidade do brasileiro e a esse cenário soma-se a alta incidência de excesso de peso e o consumo em níveis aquém do recomendado na ingestão de frutas, verduras e legumes (IBGE, 2010). Neste contexto destaca-se a adoção de uma dieta vegetariana (DV) como possível medida de prevenção e promoção da saúde da população.

Durante os últimos 20 anos estudos epidemiológicos têm documentado importantes e significativos benefícios do vegetarianismo na redução de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT) como diabetes, obesidade, hipertensão e câncer (HU e cols., 2000; STAMPFER e cols., 2000; LIU e cols., 2001; KEY e cols., 2009; CRAIG e MANGELS, 2009; ORLICH e FRASER, 2014) e na influência da mortalidade (SABATÉ, 2003; DAVEY e cols., 2003; ROSELL e cols. 2005; FRASER, 2009; KEY e cols., 2009; ORLICH e cols.; 2013).

Os efeitos da DV na saúde devem ser compreendidos além da simples supressão dos produtos cárneos (VINAGRE, 2010) já que esta aumenta a ingestão de fibras, ácidos graxos poliinsaturados, vitaminas, minerais e fitoquímicos, além de conter menor conteúdo calórico e menor quantidade de gordura saturada (JACOB e BURRI, 1996; MESSINA e MESSINA, 1996; KEY e cols., 1999; CRAIG e MANGELS, 2009; FARMER e cols., 2011).

Assim, a ingestão de carne tem sido relacionada ao aumento do risco de algumas DCNT como as DCVs e alguns tipos de câncer, enquanto que por outro lado o alto consumo de alimentos vegetais parece estar relacionado a um menor risco dessas doenças e em alguns casos, a um aumento da expectativa de vida. Vários estudos têm demonstrado diminuição no risco de desenvolvimento de DCV em indivíduos VEG (HU e cols., 2003; BARNARD e cols., 2006; TEIXEIRA e cols., 2007; CHEN e cols., 2008; CRAIG e MANGELS, 2009; FRASER, 2009; FERDOWSIAN e cols., 2010; CROWE e cols., 20013; ASHEN e cols., 2013).

Outros estudos com VEG brasileiros também concluíram que a dieta vegetariana está associada a menores valores de colesterol total (CT), LDL-c (BIASE e cols, 2007; TEIXEIRA e cols., 2007; DOURADO e cols., 2011) e triglicerídeos (TG) (BIASE e cols, 2007; TEIXEIRA e cols., 2007). Assim, a DV se mostra uma importante ferramenta quando se trata de prevenção de DCV e suas consequências.

Estudos encontraram uma correlação positiva entre os níveis circulantes de BDNF e Índice de Massa Corporal (IMC), CT, TG e LDL-c (JUNG, 2011). Esta informação é interessante, já que se preconiza que o BDNF teria prioritariamente, um papel na plasticidade sináptica, na neurogênese e ainda atuaria como neuroprotetor. Um possível papel endócrino do BDNF parece estar associado também a fatores nutricionais, já que estudos mostraram que os níveis circulantes de BDNF estão relacionados com a regulação do metabolismo energético e fatores de risco para DCV (JIANG e cols., 2011; SWARDFAGER e cols, 2011).

De modo geral são escassos os trabalhos que foquem a DV, particularmente em relação a seu possível papel modulador em parâmetros biomoleculares. Nesse sentido, estudos que relacionam níveis plasmáticos de BDNF e desfechos cardiovasculares podem contribuir para o melhor entendimento do mecanismo de ação deste fator neurotrófico e embasar terapias que modifiquem os níveis circulantes dessa proteína

com o objetivo de promover saúde, como por exemplo, controle de peso e das lipoproteínas (SUWA e cols.; 2006; KRABBE e cols., 2007; LEVINGER e cols.; 2008; ARAYA e cols., 2008; FUJINAMI e cols., 2008; JIANG e cols., 2009; GOLDEN e cols., 2010; LORGIS e cols., 2010; JIANG e cols., 2011; SÁNCHEZ-VILLEGAS e cols., 2011; KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA e cols., 2011; JUNG e cols., 2011; SWARDFAGER e cols., 2011). O objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre a prevalência de risco cardiovascular e a expressão de BDNF em indivíduos vegetarianos comparado aos onívoros.

Materiais e métodos

Este é um estudo transversal. Foram coletados 198 indivíduos e excluídos mulheres que faziam uso de método contraceptivo oral, aqueles que utilizavam antidepressivos, anti-hipertensivos ou qualquer medicamento β - ou vaso dilatador. Ao final, foram incluídos no estudo 96 indivíduos (56 vegetarianos e 40 onívoros)

A primeira fase da coleta de dados constituiu-se em explicação sobre a pesquisa, aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, aplicação do questionário contendo informações sociodemográficas, de estilo de vida, e avaliação do estado nutricional, com aferição do peso, da estatura e da circunferência da cintura. A segunda fase consistiu na coleta de amostras de sangue para análise dos parâmetros bioquímicos e moleculares.

Tipo de alimentação: para classificar os indivíduos em relação à prática alimentar foi questionado primeiramente se o indivíduo se considerava semivegetariano, ovolactovegetariano, lactovegetarino, vegano ou onívoro (ONV). Para ter a certeza que o indivíduo se classificava conforme as definições previstas pela Sociedade Vegetariana Brasileira (SVB) foi perguntado ainda quais itens eram excluídos de sua alimentação (peixes, carnes, aves, ovos e leite e derivados).

Variáveis de estilo de vida: os indivíduos foram questionados em relação a prática de atividade física (sedentário ou ativo), hábito de fumar (sim e não), número de refeições/dia (até 3 refeições/dia, mais de 3 refeições/dia), horas de sono (até 8

horas de sono/dia; mais de 8 horas/sono/dia) e uso de vitaminas e suplementos (sim e não).

Variáveis do Estado nutricional: foi avaliado por meio do IMC, obtido pela divisão do peso/ corporal (kg) pela estatura ao quadrado (m)². Para obtenção do peso os indivíduos foram posicionados no centro da balança eletrônica com capacidade até 150 kg e variação de 100g (Welmy[®], modelo R-110). A estatura foi aferida com auxílio de antropômetro portátil (Estad[®] - Altutexata, 0,35m a 2,13m). Os adultos foram pesados e medidos com o mínimo de vestimentas e descalços (WHO, 1995). A estatura de cada participante foi aferida posicionando-o de costas para uma plataforma vertical, sobre uma superfície plana, com as mesmas vestes para a tomada de peso, calcanhares juntos e a cabeça posicionada de modo que a linha de visão fique perpendicular ao corpo (plano de Frankfort) (WHO, 1995).

Para avaliar a composição corporal utilizou-se a circunferência da cintura (CC) e adotou-se o padrão da aferição na cicatriz umbilical, utilizando fita métrica inextensível com trava da marca Sanny[®]. A classificação do estado nutricional segundo IMC foi baseada nos pontos de corte preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (1995) e classificados em normal (18,5 kg/m² a 24,9 kg/m²) e alterado (> 24,9 kg/m²). A CC também foi classificada de acordo com risco de complicações metabólicas associadas à obesidade, segundo gênero, considerada normal para mulheres, quando ≤ 80 cm e alterada ou de risco se, > 80 cm, para os homens a CC normal foi considerada ≤ 94 cm e alterada ou de risco > 94 cm (OMS, 1998).

Variáveis bioquímicas associadas ao risco cardiovascular: Para a obtenção dos parâmetros bioquímicos, os seguintes exames foram realizados: glicemia (Colorimétrico Enzimático Automatizado); insulina (Quimiluminescência por Micropartículas – CMIA[®]); CT e frações (Enzimático Automatizado). Todos os procedimentos foram realizados em laboratório de análises clínicas.

Os pacientes foram orientados a seguir as seguintes instruções antes da realização da coleta sanguínea: manter uma dieta e peso habituais por duas semanas antes do exame; evitar a ingestão de bebida alcoólica 72 horas antes da coleta; evitar exercícios físicos intensos nas 24 horas antes da coleta; jejum de 12 horas. Para análise, as variáveis bioquímicas foram classificadas em normal e alterada, utilizando

os seguintes intervalos de referência: Glicemia de jejum alterada ($\geq 110\text{mg/dL}$), CT alterado ($\geq 200\text{mg/dL}$), LDL-c alterado ($\geq 100\text{mg/dL}$), lipoproteína de alta densidade (HDL-c) alterado ($\leq 40\text{ mg/dL}$ para os homens e $\leq 50\text{ mg/dL}$ para as mulheres) e TG alterado ($\geq 150\text{mg/dL}$). Também foi calculado o Índice de Castelli 1 - Razão CT/HDL-c, utilizado para prever risco de doença coronariana isquêmica. Níveis acima de 4,4 para o sexo feminino e 5,1 para o masculino foram considerados alterados.

Níveis plasmáticos de BDNF: Para análise plasmática do BDNF foi realizada coleta de sangue em tubos com anticoagulante EDTA e centrifugado por 30 minutos, 6.000 rpm a 8°C. Os níveis de BDNF foram avaliados com o BDNF E_{max}[®] ImmunoAssay System (Promega[®], Madison, WI, EUA), de acordo com as especificações do fabricante.

Análise Estatística: Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS para Windows versão 20.0. Para análise dos resultados foi realizada a caracterização do tipo de alimentação, estilo de vida, estado nutricional e as análises bioquímicas e moleculares, por meio de proporções, médias $\pm$ desvio padrão (DP).

Para análise de normalidade das variáveis foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. A diferença entre as proporções foi testada pelo teste de χ -quadrado (nível de significância $p < 0,05$). As médias foram comparadas por meio do teste t de Student, quando a distribuição da variável poderia ser aproximada pela distribuição normal ou, quando não, pelo teste U de Mann-Whitney. O levantamento dos aspectos que predispueram o risco cardiovascular foi elaborado mediante os seguintes passos:

- (1) Foram construídos modelos univariados, sendo elegíveis as variáveis que mostraram associação com os grupos (Castelli 1 alterado x Normal) ($p < 0,05$) pelo teste do χ -quadrado ou, quando contínua, testes t de Student e teste U de Mann-Whitney;
- (2) Como variável dependente tem-se o índice de Castelli 1 Normal. As variáveis independentes que mostraram alguma associação ($p < 0,05$) passaram para a etapa seguinte da regressão logística múltipla, colocando-se cada uma no modelo por ordem da magnitude do *odds ratio* e eliminando-se as variáveis que deixaram de apresentar significância (Método *Stepwise Backward Wald*) e aquelas que apresentavam correlação entre si;

(3) Foram considerados fatores que predispõem ao risco as categorias com *odds ratio* (OR) maiores que 1,0 e significantes a 0,05; e foram considerados fatores de proteção às categorias com OR menores que 1,0. Os valores de BDNF foram divididos em dois percentis, utilizando a mediana como ponto de corte, assim, procederam-se as análises de associação com as outras variáveis categóricas, por meio do teste de χ -quadrado.

Aspectos éticos: O presente estudo tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), do protocolo de pesquisa nº 2260 da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Resultados e Discussão

Caracterização dos vegetarianos e onívoros. A Tabela 1 compara o estilo de vida, medidas antropométricas e bioquímicas que podem ter relação entre risco cardiovascular e os níveis plasmáticos de BDNF entre VEG e ONV. Não houve diferença estatisticamente significativa no fator idade entre os grupos. Em relação ao parâmetro estilo de vida não houve diferença entre os grupos para o número de refeições realizadas por dia e nem de horas de sono, porém os VEG tendem a praticar mais atividade física quando comparados aos ONV ($p=0,056$). Poucos indivíduos tinham o hábito de fumar.

Em relação ao estado nutricional os VEG são mais magros ($p=0,032$), têm menor IMC ($p<0,001$) e menores valores de CC ($p=0,003$). Comparados aos ONV, os VEG têm menores níveis de glicemia ($p=0,004$) e HOMA-IR ($p=0,021$), bem como apresentam menores índices de Castelli 1 ($p=0,001$) e 2 ($p=0,001$) e maiores níveis de HDL-c ($p=0,008$). Não houve diferença para os níveis de CT, TG e LDL-c.

Tabela 1. Comparação do estilo de vida, medidas antropométricas e parâmetros bioquímicos entre vegetarianos e onívoros. São Paulo, 2014.

Variáveis		Vegetarianos Média ± DP ou n (%)	Onívoros Média ± DP ou n (%)	Valor de p
Número de refeições/dia	Até 3 refeições/dia	12 (22,2)	7 (17,5)	0,761 ^b
	Mais de 3 refeições/dia	42 (77,8)	33 (82,5)	
Horas de sono	Até 8h	48 (85,7)	35 (87,5)	1,000 ^b
	Mais de 8h	8 (14,3)	5 (12,5)	
Fumo	Sim	3(5,4)	1(2,6)	0,883 ^b
	Não	53(94,6)	38(97,4)	
Atividade física	Sim	36(64,3)	17(42,5)	0,056 ^b
	Não	20(35,7)	23(57,5)	
Toma vitaminas/suplementos	Sim	26(48,1)	8(20,5)	0,012 ^{*b}
	Não	28(51,9)	31(79,5)	
Idade (anos)		33,8 ± 7,6	33,2 ± 6,9	0,688 ^a
Peso (kg)		63,9 ± 10,4	69,4 ± 14,6	0,032 ^{*a}
CC (cm)		81,8 ± 8,2	87,8 ± 10,9	0,003 ^{*a}
IMC (kg/m ²)		22,5 ± 2,6	25,0 ± 3,9	0,000 ^{*a}
Glicose (mg/dL)		82,13 ± 9,11	85,8 ± 10,87	0,004 ^{*c}
Insulina (Uu/mL)		5,69 ± 3,00	6,89 ± 3,16	0,061 ^a
HOMA-IR		1,17 ± 0,70	1,48 ± 0,81	0,021 ^{*c}
CT (mg/dL)		170,45 ± 35,80	175,95 ± 33,46	0,447 ^a
HDL (mg/dL)		54,88 ± 14,44	47,30 ± 12,27	0,008 ^{*a}
LDL (mg/dL)		99,82 ± 26,86	108,59 ± 28,4	0,127 ^a
TG (mg/dL)		84,11 ± 39,26	100,33 ± 54,24	0,100 ^c
Índice de Castelli 1		3,23 ± 0,84	3,90 ± 0,99	0,001 ^{*a}
BDNF (pg/mL)		662,8 ± 276,5	698,1 ± 314,9	0,563 ^a

*p > 0,05

a. teste *t* de Student. b. χ^2 c. teste U de Mann-Whitney

Risco cardiovascular entre vegetarianos e onívoros. Para verificar o possível efeito protetor da DV no risco cardiovascular, escolheu-se o Índice de Castelli 1 ou razão CT/HDL-c. Assim realizou-se uma análise univariada para prever a contribuição independente de cada uma dessas variáveis para aumentar/diminuir o risco cardiovascular. As variáveis numéricas idade, peso, CC, IMC e HOMA-IR foram comparadas entre os grupos Índice de Castelli normal e alterado (acima de 4,4 para o sexo feminino e 5,1 para o masculino). A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos.

Tabela 2. Comparação das variáveis numéricas do estudo entre os grupos que possuem índice de Castelli 1 normal e alterado. São Paulo, 2014.

Variáveis	Índice de Castelli 1	N	Média + DP	Valor de p
Idade	Normal	84	33,56+7,27	0,92
	Alterado	12	33,33+7,69	
Peso (KG)	Normal	84	65,15+12,76	0,005*
	Alterado	12	73,53+8,37	
CC	Normal	84	83,13+9,68	<0,001*
	Alterado	12	92,58+6,23	
IMC	Normal	84	23,08+2,99	<0,001*
	Alterado	12	26,87+3,56	
HOMA-IR	Normal	84	1,22	0,017*
	Alterado	12	1,77+0,85	

*p > 0,05. Teste do χ -quadrado.

Como observado na Tabela 2, os indivíduos que apresentam Índice de Castelli 1 alterado e, conseqüentemente, maior risco cardiovascular pesam, em média, 8 kg a mais do que aqueles que possuem Índice de Castelli 1 normal. Em relação a CC, diferença de 9,5 cm em média foi suficiente para classificar um indivíduo com risco cardiovascular aumentado (Índice de Castelli 1 alterado) quando comparados aos normais. Esses dados também podem ser observados no gráfico de *blox plot*, apresentado na Figura 1. Ainda, indivíduos com Índice de Castelli 1 alterado também apresentam, em média, valor de HOMA-IR 45% maior do que aqueles com Índice de Castelli 1 normal.

Figura 1. Gráfico de *Box-plot*: Associação entre Índice de Castelli 1 classificado como Normal e Alterado e as variáveis IMC e CC.

Embora exista diferença estatisticamente significativa entre as variáveis antropométricas e bioquímicas associadas ao estado nutricional, pode-se observar que os valores médios encontrados para IMC, glicemia e HDL-c estão dentro dos parâmetros desejáveis. Diante disso, para aumentar o poder da análise, as variáveis foram categorizadas em normal (padrão desejável) e alterada, cujos padrões de referências foram citados nos métodos. A Tabela 3 apresenta a comparação entre as variáveis categóricas, dicotomizadas em normal e alterada, em relação ao Índice de Castelli 1 normal e alterado.

Tabela 3. Comparação das variáveis categóricas do estudo entre os grupos que possuem índice de Castelli 1 normal e alterado. São Paulo, 2014.

Variáveis		Índice de Castelli 1		Total	p -valor
		Normal n (%)	Alterado n (%)		
Tipo de alimentação	Vegetariano	54 (64,3)	2 (16,7)	56 (58,3)	0,003*
	Onívoro	30 (35,7)	10 (83,3)	40 (41,7)	
Sexo	Feminino	54 (64,3)	6 (50,0)	60 (62,5)	0,357
	Masculino	30 (35,7)	6 (50,0)	36 (37,5)	
Pratica de Atv Fisica	Não	32 (38,1)	11 (91,7)	43 (44,8)	0,001*
	Sim	52 (61,9)	1 (8,3)	53 (55,2)	
Nº Refeicoes/Dia	Até 3 refeições por dia	17 (20,2)	4 (33,3)	21 (21,9)	0,289
	Mais de 3 refeições por dia	67 (79,8)	8 (66,7)	75 (78,1)	
Horas de sono	Até 8 horas	73 (86,9)	10 (83,3)	83 (86,5)	0,66
	Mais de 8 horas	11 (13,1)	2 (16,7)	13 (13,5)	
Toma vitamina ou suplemento	Não	49 (59,8)	10 (90,9)	59 (63,4)	0,051
	Sim	33 (40,2)	1 (9,1)	34 (36,6)	
Fumo	Não	64 (81,0)	10 (83,3)	74 (81,3)	1,000
	Sim	15 (19,0)	2 (16,7)	17 (18,7)	
Glicose (mg/dL)	Normal	83 (98,8)	11 (91,7)	94 (97,9)	0,236
	Alterado	1 (1,2)	1 (8,3)	2 (2,1)	
CT (mg/dL)	Normal	68 (81,0)	10 (83,3)	78 (81,3)	1,000
	Alterado	16 (19,0)	2 (16,7)	18 (18,8)	
HDL (mg/dL)	Normal	43 (51,2)	0 (0,0)	43 (44,8)	0,000*
	Alterado	41 (48,8)	12 (100,0)	53 (55,2)	
LDL (mg/dL)	Normal	76 (90,5)	7 (58,3)	83 (86,5)	0,001*
	Alterado	8 (9,5)	5 (41,7)	13 (13,5)	
TGL (mg/dL)	Normal	82 (97,6)	9 (75,0)	91 (94,8)	0,013*
	Alterado	2 (2,4)	3 (25,0)	5 (5,2)	
Insulina(uU/mL)	Normal	84 (100)	12 (100,0)	96 (100,0)	
HOMA-IR	Normal	81 (96,4)	11 (91,7)	92 (95,8)	0,419
	Alterado	3 (3,6)	1 (8,3)	4 (4,2)	
Índice de Castelli 2	Normal	51 (60,7)	4 (33,3)	55 (57,3)	0,117
	Alterado	33 (39,3)	8 (66,7)	41 (42,7)	
IMC	Normal	69 (82,1)	3 (25,0)	72 (75,0)	0,001*
	Alterado	15 (17,9)	9 (75,0)	24 (25,0)	
Total		84 (100)	12 (100,0)	96 (100,0)	

Como observado na Tabela 3, indivíduos VEG apresentam 17 vezes mais chances de obter Índice de Castelli 1 normal, já que dentre aqueles com Índice de Castelli 1 alterado, apenas 2 são VEG. Para os indivíduos sedentários, o risco de Índice de Castelli 1 alterado aumenta em 2,4 vezes, já que dentre aqueles que apresentaram o índice alterado, 91,7% eram sedentários. Aqueles que não praticam atividade física, mas têm Índice de Castelli 1 normal somam apenas 38%.

Para os níveis de TG, observa-se que os indivíduos com alterações nesse parâmetro bioquímico têm 10 vezes mais riscos de obter Índice de Castelli 1 alterado. Isso é comprovado pelos resultados que apontam que 25% dos indivíduos com Índice de Castelli 1 alterado também têm também TG alterado. Por outro lado, apenas 2,4% dos indivíduos com Índice de Castelli 1 normal apresentaram TG alterado. Em relação ao IMC, 75% dos indivíduos apresentaram esse parâmetro alterado, aumentando em 4 vezes o risco de ter Índice de Castelli 1 alterado, enquanto que aqueles com Índice de Castelli 1 normal, apenas 18% tem IMC alterado.

Regressão logística. Conforme os dados apresentados na Tabela 3, também foi possível observar que o Índice de Castelli 1 associou-se significativamente com as seguintes variáveis: tipo de alimentação ($p=0,03$), prática de atividade física ($p=0,001$), HDL-c ($p<0,001$), LDL-c ($p=0,001$), TG ($p=0,013$) e IMC ($p=0,001$). As variáveis HDL-c e LDL-c mesmo apresentando significância não são elegíveis, uma vez que fazem parte do cálculo do Índice de Castelli 1, obtido pela divisão dos níveis de CT (mg/dL) por HDL-c (mg/dL). As variáveis CC IMC e tipo de dieta também se correlacionaram entre si, e desta maneira IMC e CC também foram excluídas do modelo. Assim, foram inseridas no modelo de regressão apenas as variáveis que apresentaram significância estatística ($p<0,05$) na análise univariada e que não apresentam correlação entre si. A Tabela 4 apresenta o modelo de regressão logística múltipla no desfecho risco cardiovascular, predito pela variável dependente do Índice de Castelli 1 normal.

Tabela 4. Modelo final de regressão logística múltipla para a variável dependente Índice de Castelli 1 normal. São Paulo, 2014.

Índice de Castelli 1 NORMAL					
	β	S.E.	valor de p	OR	IC (95%)
Vegetariano	2,842	1,083	0,009	17,158	[2,05 ; 143,282]
TG alterado	-3,69	1,372	0,007	0,25	[0,002; 0,369]
Constante	1,295	0,392	0,001	3,653	

Os resultados da Tabela 4 possibilitam o cálculo da probabilidade de um indivíduo apresentar Índice de Castelli 1 normal. Assim, o indivíduo VEG que também apresenta TG normal têm a probabilidade de 98% de ter também Índice de Castelli 1 normal. No caso de VEG com presente TG alterado, essa probabilidade diminui para 61%. Deste modo pode-se interpretar que ser VEG e apresentar níveis adequados de TG protege o indivíduo de risco cardiovascular. Para ONV com TG normal a probabilidade também diminui para 78%. ONV com níveis de TG alterado tem apenas 8% de apresentar Índice de Castelli 1 normal.

Níveis plasmáticos de BDNF. Embora os VEG de ambos os sexos apresentem as menores médias de BDNF plasmáticos, não houve diferença entre as médias deste fator neurotrófico entre VEG e ONV ($662,8 \pm 276,5$ pg/ml vs $698,1 \pm 314,9$ pg/ml $p=0,563$), quando separados por sexo, os VEG do sexo feminino apresentaram as menores médias, mas também sem diferença estatística, como observado na Tabela 5.

Tabela 5. Distribuição dos níveis plasmáticos de BDNF, entre vegetarianos e onívoros, segundo sexo. São Paulo, 2014.

Variáveis	Vegetarianos		Onívoros	
	Fem	Masc	Fem	Masc
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
BDNF (pg/mL)	658,64 ± 296,29	668,81 ± 251,82	705,56 ± 317,00	682,49 ± 322,65

Para aumentar o poder da amostra os níveis plasmáticos de BDNF foram divididos em dois grupos de acordo com a mediana 626,0 e as análises de associações entre as variáveis do estudo e os níveis de BDNF encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6. Associação entre as variáveis tipo de alimentação, IMC, bioquímicas e percentis de níveis plasmáticos de BDNF.

Variáveis		níveis plasmáticos de BDNF		Teste de Qui-quadrado (p)
		< 626,0 pg/ml n (%)	≥ 626,0 pg/ml n (%)	
Tipo de alimentação	Vegetarianos	28(60,4)	27(56,3)	0,679
	Onívoros	19(39,6)	21(43,8)	
IMC	Normal	36(75,0)	36(75,0)	1,000
	Alterado	12(25,0)	12(25,0)	
CC	Normal	43(89,6)	41(85,4)	0,302
	Alterado	19(39,6)	21(43,8)	
Glicose (mg/dL)	Normal	47(97,9)	47(97,9)	1,000
	Alterado	1(2,1)	1(2,1)	
HOMA – IR	Normal	45(93,8)	46(95,8)	1,000
	Alterado	3(6,3)	2(4,2)	
CT(mg/dL)	Normal	37(77,1)	41(85,4)	1,000
	Alterado	11(22,9)	7(14,6)	
HDL (mg/dL)	Normal	27(56,3)	16(33,3)	0,023*
	Alterado	21(43,8)	18(37,5)	
LDL (mg/dL)	Normal	40(93,8)	43(89,6)	0,369
	Alterado	3(6,3)	5(10,4)	
TGL (mg/dL)	Normal	45(97,9)	46(95,8)	1,000
	Alterado	3(6,3)	2(4,2)	

* $p > 0,05$. Teste do χ -quadrado

Como é possível observar na Tabela 6, houve diferença estatisticamente significativa para os níveis plasmáticos de BDNF plasmáticos, segundo os parâmetros de HDL-c. Indivíduos com níveis plasmáticos de BDNF acima da mediana (626,0 pg/mL) têm 66% de probabilidade em apresentar níveis de HDL-c abaixo dos níveis

desejáveis (alterado), enquanto que aqueles que apresentam níveis plasmáticos de BDNF até 626,0 pg/mL ocorre uma diminuição nessa probabilidade para 43%. Pode-se concluir que indivíduos com maiores níveis plasmáticos de BDNF têm risco de 52% em apresentar HDL-c alterado.

Conclusão

Os Índices de Castelli 1 e 2 foram significativamente maiores em onívoros do que em vegetarianos, um dos achados de maior importância desse estudo é o que os adeptos a dieta vegetariana aumentam em 17 vezes a chance de ter Índice de Castelli 1 normal. Além disso, mostrou-se também que os indivíduos classificados em Índices de Castelli 1 alterado tinham maior peso e circunferência de cintura. Para os sedentários, o risco para ter Índice de Castelli alterado aumenta em 2,4 vezes, e para aqueles que têm TG alterado há o aumento em 10 vezes o risco de ter também Índice de Castelli 1 alterado.

Após análise de regressão logística multivariada encontrou-se que os indivíduos vegetarianos com níveis de TG desejáveis (normal) têm 98% de chance de índice de Castelli 1 Normal, ou seja, a adesão a dieta vegetariana parece ser um importante fator de proteção ao risco cardiovascular.

Embora os vegetarianos, de ambos os sexos, apresentarem as menores médias de BDNF, não houve diferença entre as médias de BDNF plasmáticos entre vegetarianos e onívoros, após análise de associações por percentis de BDNF, utilizando como ponto de corte a mediana do mesmo, encontrou-se que para aqueles que têm níveis maiores de BDNF o risco de ter HDL-c alterado é de 52%.

6 CONCLUSÕES

- Foram encontradas diferenças significantes para as variáveis relacionadas ao estado nutricional e aos parâmetros bioquímicos, apontando que VEG apresentam maior controle de peso e menor propensão a risco cardiovascular;
- VEG têm estilo de vida mais saudável, uma vez que têm o hábito de consumir mais vitaminas e suplementos e tendem a praticar mais atividade física quando comparados a ONV;
- VEG apresentam maior sensibilidade à insulina, maiores níveis de HDL-c e menor Índice de Castelli 1 alterado;
- Em relação aos níveis plasmáticos de BDNF, não houve diferença entre VEG e ONV;
- Os resultados apontam que a DV pode ser uma estratégia eficiente para o controle de peso e prevenção da obesidade, bem como doenças associadas incluindo riscos cardiovasculares.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As prevalências de inadequação de ingestão de micronutrientes foram altas em todas as Grandes Regiões do País e refletem a baixa qualidade da dieta do brasileiro. Correções na dieta permitiriam atingir as recomendações para a maioria dos micronutrientes. Essas modificações incluem trocar alimentos muito calóricos e com baixo teor de nutrientes por frutas, verduras, leguminosas, leite, grãos integrais, oleaginosas, vísceras, peixes, todos eles produzidos no País. Em síntese, o consumo alimentar no Brasil é principalmente constituído de alimentos de alto teor energético e apresenta baixo teor de nutrientes, configurando uma dieta de risco para déficits em importantes nutrientes, obesidade e para muitas doenças crônicas não transmissíveis. Em parte como resposta ao aumento dos índices de obesidade, muitos governos têm publicado conselho alimentação saudável. Outro fator de risco que tem sido apontado como um dos responsáveis pela maior prevalência das DCV é a mudança nos hábitos alimentares. Essa mudança provoca a redução do consumo de vegetais e frutas e um aumento no percentual de gordura saturada e animal, acarretando uma menor ingestão de micronutrientes alimentares antioxidantes que são importantes para controlar ou reduzir a ação deletéria dos radicais livres no organismo, pois retardam ou impedem a sua oxidação²⁰.

Apesar dessas restrições, a metodologia transversal é amplamente utilizada em estudos epidemiológicos mesmo com limitações metodológicas que restringem sua capacidade analítica, eles tornam possíveis verificar existência de associações e conseqüentemente se tornam excelentes geradores de hipóteses, além de permitirem o conhecimento da distribuição de um sem-número de eventos em uma comunidade. Soma-se isso a sua grande facilidade operacional, normalmente associada a rapidez da execução e custos reduzidos.

Estudos sequenciais na mesma população, permite acompanhar tendências de doenças, bem como avaliar a eficácia de programas específicos de controle.

A literatura tem sugerido que uma cuidadosamente dieta vegetariana planejada com suplementação adequada pode ser uma ferramenta eficaz para prevenção primária

de coração doença. Adesão a uma dieta vegetariana pode ser alcançado com aconselhamento e formação. A dieta vegetariana é custo-eficaz, seguro e relativamente fácil de implementar usando o HPM entre diferentes populações de pacientes com suporte adequado e motivação.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA-NAVARRO, J. C.; PRADO, S. C.; GUIMARAES, G.; MARTINS, M.; CAMELLI, B. Vegetarians and semi-vegetarians are less exposed to cardiovascular risk factors. **Int. J. Atheroscler.**, v.1, n. 1, p. 48-54, 2006.

AHIMA, R.S.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab.**, v.11, p. 327-32, 2000.

ALEWATERS K, CLARYS P, HEBBELINK M, DERIEMAERKER, P, CLARYS JP. Cross-sectional analysis of BMI and some lifestyle variables in Flemish vegetarians compared with non-vegetarians. **Ergonomics**, v. 48, p. 1433-1444, 2005.

AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian Diets. **J. Am. Diet. Assoc.**, v. 109, n.7, p. 1266-82, 2009.

APPLEBY, P. N.; DAVEY, G. K.; KEY, T. J Hypertension and blood pressure among meat eaters, fish eaters, vegetarians and vegans in EPIC-Oxford. **Public Health Nutr**, v. 5, n. 5, p. 645-54, Oct, 2002.

ARAYA, A. V.; ORELLANA, X.; ESPINOZA, J.; Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. **Endocr**, v. 33, p. 300-304, 2008.

ASHEN, D. M. Vegetarian diets in cardiovascular prevention. **Curr Treat Options Cardiovasc Med.**, v. 15, n. 6, p. 735-45, Dec., 2013.

BAINES, S.; POWERS, J.; BROWN, W. J. How does the health and well-being of young Australian vegetarian and semi-vegetarian women compare with non-vegetarians? **Public Health Nutr.**, v. 10, n. 5, p. 436-42, May, 2007.

BARNARD, N.D.; COHEN, J.; JENKINS, D.J.A. et cols. A low-fat vegan diet improve glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial Type 2 diabetes. **Diabetes Care**. v. 29, p.1777-83, 2006.

BARNARD, N.D.; KATCHER, H.I.; JENKINS, D.J.; COHEN, J.; TURNER-McGRIEVY, G. Vegetarian and vegan diets in type 2 diabetes management. **Nutr. Rev.**, v. 67, n. 5, p. 255-63, 2009.

BEDFORD, J. L.; BARR, S. I.; Diets and selected lifestyle practices of self-defined adult vegetarians from a population-based sample suggest they are more 'health conscious'. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 2, n. 4, 2005.

BENZIE, I.F.; WACHTEL-GALOR, S. Vegetarian diets and public health: biomarker and redox connections. **Antiox. Redox Signal**, v. 13, n. 10, p. 1575-91, 2010.

BERKOW, S.E.; BARNARD, N. Vegetarian diets and weight status. **Nutr. Rev.**, v. 64, n. 5, p. 175-188, 2006.

BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. [tradução e revisão científica Juraci A. Cesar]. **Epidemiologia básica** - 2.ed. – Ed. Santos. São Paulo, 2010.

BONNIE, F.; BRIAN, T. L.; VICTOR L. F.; ALICE, J. R.; GEORGE, U. L. A Vegetarian Dietary Pattern as a Nutrient-Dense Approach to Weight Management: An Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004 **J Am Diet Assoc**, v. 111, p. 819-827, 2011.

BRASIL. **Doenças cardiovasculares causam quase 30% das mortes no País**. Disponível em: < <http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares>> Acesso em: 15 de março de 2014.

BRASIL. Vigitel - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf>>. Acesso em: 17 de abril de 2014.

BURKE, L. E.; HUDSON, A. G.; WARZISKI, M. T.; STYN, M. A.; MUSIC, E.; ELICI, O. U.; SEREIKA, S. M. Effects of a vegetarian diet and treatment preference on biochemical and dietary variables in overweight and obese adults: a randomized clinical trial. **Am J Clin Nutr.**, v. 86, p. 588 – 96, 2007.

BURKE, L. E.; STEENKISTE, A.; MUSIC, E.; STYN, M. A. A Descriptive Study of Past Experiences with Weight-Loss Treatment. **J Am Diet Assoc.**, v. 108, n. 4, p. 640-7, Apr., 2008.

CADE, J. E.; BURLEY, V. J.; GREENWOOD, D. C.; UK WOMEN'S COHORT STUDY STEERING GROUP. The UK Women's Cohort Study: comparison of vegetarians, fish-eaters and meat-eaters. **Public Health Nutr.**, v. 7, n. 7, p. 871-8, Oct, 2004.

CASTELLI, W.P.; GARRISON, R.J.; WILSON, P.W.F.; ABBOT, R.D.; KALOUSDIAN, S.; KANNEL, W.N. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Heart Study. **JAMA.**, v.256, p.2835-2838, 1986.

CHEN, C. C.; LIN, C. T.; LIN, Y. L.; LIN, T. K.; LIN, C. L. Taiwanese Female Vegetarians Have Lower Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Compared with Omnivores. **Yonsei Med J.**, v. 52, n.1, p. 13–19, Jan, 2011.

CHEN, C.W.; LIN, Y.L.; LIN, T.K.; LIN, C.T.; CHEN, B.C.; LIN, C.L. Total cardiovascular risk profile of Taiwanese vegetarian. **Eur J Clin Nutr**, v. 62, p. 138-44, 2008.

CONSELHO REGIONAL DE NUTRICIONISTAS SP/MS - CRN-3. **Parecer Vegetarianismo**. Disponível em: <http://www.crn3.org.br/legislacao/doc_pareceres/parecer_vegetarianismo_final.pdf> Acessado em 05 de maio de 2013. 2012

CORDEIRA, J.; RIOS, M. Weighing in the role of BDNF in the central control of eating behavior. **Mol Neurobiol**, Oct 20, 2011.

COSIALES, P.; MARTÍ, A.; The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: The PREDIMED-NAVARRA randomized trial. **Nutritional Neuroscience**, v. 14, n. 5, 2011.

CRAIG W. J.; MANGELS, A. R. Position of the American Dietetic Association: Vegetarian diets. **J Am Diet Assoc**, v. 109, p.1266-82, 2009.

CRAIG, W.J. Nutrition concerns and health effects of vegetarian diets. **Nutr. Clin. Pract.**, v. 25, n. 6, p.613-20, 2010.

CROWE, F. L.; APPLEBY, P. N.; TRAVIS, R. C.; KEY, T. J. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. **Am J Clin Nutr.**, v. 97, n. 3, p. 597-603, Mar, 2013.

DAS, U.N. Is obesity an inflammatory condition? **Nutrition**, v.17, n.11-12, p. 953-66, 2001.

DAVEY, G. K.; SPENCER, E. A.; APPLEBY, P. N.; ALLEN, N. E.; KNOX, K. H.; KEY, T. J. EPIC-Oxford: lifestyle characteristics and nutrient intakes in a cohort of 33 883 meat-eaters and 31 546 non meat-eaters in the UK. **Public Health Nutr.**, v. 6, n. 3, p. 259-69, May, 2003.

DE BIASE, S. G.; FERNANDES, S. F. C.; GIANINI, R. J.; DUARTE, J. L. G. Dieta vegetarian e níveis de colesterol e triglicérides. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, n. 1, p. 35-39, 2007.

EJIRI, J.; INOUE, N.; KOBAYASHI, S.; SHIRAKI, R.; OTSUI, K.; HONJO, T.; TAKAHASHI, M.; OHASHI, Y.; ICHIKAWA, S.; TERASHIMA, M.; MORI, T.; AWANO, K.; SHINKE, T.; SHITE, J.; HIRATA, K.; YOKOZAKI, H.; KAWASHIMA, S.; YOKOYAMA, M. Possible Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. **Circulation**, p. 2114-20, October 4, 2005.

ESTIMA, C. C. P.; PHILIPPI, S. T.; LEAL, G. V. S.; PIMENTEL, C. V. M. B.; ALVARENGA, M. S. Vegetarianismo y trastornos alimentarios en adolescentes de São Paulo, Brasil. **Revista Española de Nutrición Humana y Dietética**, v. 16, n. 3, 2012.

FARMER, B.; LARSON, B. T.; FULGONI, V. L.; RAINVILLE, A. J.; LIEPA, G. U. A vegetarian dietary pattern as a nutrient-dense approach to weight management: an analysis of the national health and nutrition examination survey 1999-2004. **J Am Diet Assoc.**, v. 111, n. 6, p. 819-27, Jun, 2011.

FERDOWSIAN, H. R.; BARNARD, N. D.; HOOVER, V. J.; KATCHER, H. I.; LEVIN, S. M.; GREEN, A. A.; COHEN, J. L. A multicomponent intervention reduces body weight and cardiovascular risk at a GEICO corporate site. **Am J Health Promot.**, v. 24, n. 6, p. 384-7, Jul-Aug, 2010.

FJINAMI, A.; OHTA, K.; OBAYASHI, H.; FUKUI, M.; HASEAGAWA, G.; NAKAMURA, N.; KOZAI, H.; IMAI, S.; OHTA, W. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. **Clinical Biochemistry**, 41, p. 812-817, 2008.

FRASER, G. **Diet, life expectancy and chronic disease: Studies of seventh-day Adventists and other vegetarians**. Oxford: Oxford University Press, 2003.

FRASER, G.E. Vegetarian diets: what do we know of their effects on common chronic diseases? **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 89, n. 5, p. 1607S-1612S, 2009.

FREITAS, E. C. B.; ALVARENGA, M. dos S.; SCAGLIUSI, F. B. Avaliação do conhecimento nutricional e frequência de ingestão de grupos alimentares em vegetarianos e não vegetarianos. **Revista brasileira de nutrição clínica**, v. 21, n.4, p. 267-272, 2006.

FU, C. H.; YANG, C. C.; LIN, C. L.; KUO, T. B. Alteration of cardiovascular autonomic functions by vegetarian diets in postmenopausal women is related to LDL cholesterol levels. **Chin J Physiol.**, v. 51, n. 2, p. 100-5, Apr, 2008.

FUJIMURA, H.; ALTAR, C.A.; CHEN, R.; NAKAMURA, T.; NAKAHASHI, T.; KAMBAYASHI, J.; SUN, B.; TANDON, N. N. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. **Thromb Haemost**, v. 87, p. 728 – 734, 2002.

FUJINAMI, A.; OHTA, K.; OBAYASHI, H.; FUKUI, M.; HASEGAWA, G.; NAKAMURA, N.; KOZAI, H.; IMAI, S.; OHTA, M. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. **Clinical Biochemistry**, v. 41, p. 812–817, 2008.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 50, 2006.

GOLDEN, E.; EMILIANO, A.; MAUDSLEY, S.; WINDHAM, B. G.; CARLSON, O. D.; EGAN, J. M.; DRISCOLL, I.; FERRUCCI, L.; MARTIN, B.; MATTSON, M. P. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor and Indices of Metabolic and Cardiovascular Health: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **PLoS ONE**, v.5, April 2010.

GUPTA, R., GUPTHA, S. Strategies for initial management of hypertension. **Indian J. Med. Res.**, v. 132, p. 531-42, 2010.

HADDAD, E. The contribution of dietary studies in Seventh-day Adventists to vegetarian nutrition Vegetarian. **Nutrition Update**, v.29, n. 4, p. 1-25, 2011.

HASHIMOTO, K.; KOIZUMI, H.; NAKAZATO, M.; SHIMIZU, E.; IYO, M. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 29, n. 4, p. 499-504, may, 2005.

HASLAM, D. W.; JAMES, W. P. Obesity. **Lancet**, v. 366, p. 1197-209, 2005.

HU, F.B. Plant-Based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. **Am J Clin Nutr**, v. 78, p. 544-51, 2003.

HUANG, T.; YANG, B.; ZHENG, J.; LI, G.; WAHLQVIST, M.L.; LI, D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. **Ann. Nutr. Metab.**, v. 60, n. 4, p. 233-40, 2012.

HUNG, C. J.; HUANG, P. C.; LI, Y. H.; LU, S. C.; HO, L. T.; CHOU, H. F. Taiwanese vegetarians have higher insulin sensitivity than omnivores. **British Journal of Nutrition**, v. 95, n. 01, p.129-135.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2008 - 2009: aquisição alimentar per capita**, Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010.

IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil** / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2011. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_analise_consumo/pofanalise_2008_2009.pdf>. Acesso em: 22 de junho de 2014.

IBOPE, IBOPE Mídia revela hábitos de saúde e de consumo da mulher brasileira. Disponível em:<http://www.ibope.com.br/calandraWeb/servlet/CalandraRedirect?temp=5&proj=>

PortalIBOPE&pub=T&db=calb&comp=IBOPE+M%EDdia&docid=092582CC36D2FBFB8325784800405FB. Acesso em 05 de maio de 2013. 2011.

IBOPE. Dia Mundial do Vegetarianismo: 8% da população brasileira afirma ser adepta do estilo, 2012. Disponível em: <http://www.ibope.com.br/pt-br/noticias/paginas/dia-mundial-do-vegetarianismo-8-da-populacao-brasileira-afirma-ser-adepta-ao-estilo.aspx>. Acesso em: 22 de junho de 2014.

JACOB, R.A.; BURRI, B.J. Oxidative damage and defense. **Am J Clin Nutr.**, v.63, p. 985-90, 1996.

JENKINS, D.J.; KENDALL, C.W.; MARCHIE, A.; JENKINS, A.L.; AUGUSTIN, L.S.; LUDWIG, D.S.; BARNARD, N.D.; ANDERSON, J.W. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 78, n. 3, p. 610S - 616S, 2003.

JIANG, H.; LIU, Y.; ZHANG, Y.; CHEN, Z. C. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 415, p. 99–103, 2011.

JIANG, J. H.; WANG, R.; LIU, Y.; ZHANG, Y.; CHEN, Z. Y. BDNF Val 66 Met polymorphism is associated with unstable angina. **Clin Chim Acta**, v. 400, p. 3–7, 2009.

JUNG, S. H.; KIM, J.; DAVIS, J. M.; BLAIR, S. N.; CHO, H. C Association among basal serum BDNF, cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in untrained healthy Korean men. **Eur J Appl Physiol**, v. 111, p. 303–311, 2011.

KAHLEOVA, H.; *et cols.* Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more 2 diabetes than conventional diet in subjects with Type. **Diabet Med.**, v.28, n. 5, p. 549-59, may, 2011.

KARABUDAK, E.; KIZILTAN, G.; CIGERIM, N.A comparison of some of the cardiovascular risk factors in vegetarian and omnivorous Turkish females. **J Hum Nutr Diet.**,v. 21, n. 1, p. 13-22, Feb, 2008.

KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA, M.; STRĄCZKOWSKI, M.; ADAMSKA, A.; NIKOŁAJUK, A.; OTZIOMEK, E.; GÓRSKA, M.; KOWALSKA, I. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor concentration in young nonobese subjects with low insulin sensitivity. **Clinical Biochemistry**, v. 44, p. 817–820, 2011.

KENNEDY ET, BOWMAN SA, SPENCE JT, FREEDMAN M, KING J. Popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. **J Am Diet Assoc.** v.101, p. 411-20, 2001.

KEY ,T.J.; APPLEBY, P.N.; SPENCER, E.A.; TRAVIS, R.C.; ALLEN, N.E.; THOROGOOD, M.; et al. Cancer incidence in British vegetarians. **Br J Cancer.**, v. 101, n.1, p. 192-7, 2009.

KEY, T. J.; APPLEBY, P. N.; DAVEY, G. K.; ALLEN, N. E.; SPENCER, E. A.; TRAVIS, R. C. Mortality in British vegetarians: review and preliminary results from EPIC-Oxford. **Am J Clin Nutr.**, v. 78, n. 3, p. 533S-538S, Sep, 2003.

KEY, T. J.; APPLEBY, P. N.; SPENCER, E. A.; TRAVIS, R. C.; RODDAM, A. W.; ALLEN, N. E. Mortality in British vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). **Am J Clin Nutr.**, v. 89, n.5, p. 1613S-1619S, May, 2009.

KEY, T. J.; APPLEBY, P. N.; SPENCER, E. A.; TRAVIS, R. C.; RODDAM, A. W.; ALLEN, N. E. Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). **Am J Clin Nutr.**, v. 89, n. 5, p. 620S-626S, May, 2009.

KEY, T.; APPLEBY, P.N.; ROSELL, M.S. Health effects of vegetarian and vegan diets. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 65, n. 1, p. 35-41, 2006.

KRABBE, K. S.; NIELSEN, A.R.; KROGH-MADSEN, R.; PLOMGAARD, P.; RASMUSSEN, P.; ERIKSTRUP, C.; FISCHER, C. P.; LINDEGAARD, B.; PETERSEN, A. M.; TAUDORF, S.; SECHER, N. H.; PILEGAARD, H.; BRUUNSGAARD, H.; PEDERSEN, B. K. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, p. 431-38, 2007.

KRABBE, K.S; *e cols.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, p. 431-38, 2007.

LAKKA, T.A.; LAKKA H.M.; SALONEN R.; KAPLAN G.A.; SALONEN J.T. Abdominal obesity is associated with accelerated progression of carotid atherosclerosis in men. **Atherosclerosis**, p. 154-504, 2001.

LEA E; WORSLEY, A. The cognitive contexts of beliefs about the healthiness of meat. **Public Health Nutr**, v. 5 p. 37-45, 2002.

LEBRUN, .B; BARIOHAY, B.; MOYSE, E.; JEAN, A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. **Auton Neurosci.**, v. 30, n.8, p.126-127, jun, 2006.

LEE, Y.; KRAWINKEL, M. Body composition and nutrient intake of Buddhist vegetarians. **Asia Pac J Clin Nutr.**, v. 18, n. 2, p. 265-71, 2009.

LEITZMANN, C. Vegetarian diets: what are the advantages? **Forum Nutr.**, v.57, p.147-56, 2005.

LEVINGER, I., C. GOODMAN, V. MATTHEWS, D. L. HARE, G. JERUMS, A. GARNHAM, and S. SELIG. BDNF, Metabolic Risk Factors, and Resistance Training in Middle-Aged Individuals. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 40, n. 3, p. 535–541, 2008.

LI, D. Chemistry behind vegetarianism. **J. Agric. Food Chem**, v. 59, n. 3, p.777-84, 2011.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n.6917, p.868-74, Dec, 2002.

LIN, Y. L. The research advances of brain derived neurotrophic fator. **Lett Biotechnol**, v.14, n. 3, p. 241-244, 2003.

LIU, S.; LEE, I.M.; AJANI, U.; COLE, S.R.; BURING, J.E.; MANSON, J.E. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men: The Physicians' Health Study. **Int J Epidemiol.**, v. 30, n. 1, p.130-5, 2001.

LORGIS, L.; AMOUREUX, S.; MAISTRE, E.; SICARD, P.; BEJOTD, Y.; ZELLER, M.; VERGELY, C.; GRAND, A. S.; LAGROST, A. C.; BERCHOUD, J.; COTTIN, Y.; ROCHETTE, C. Serum brain-derived neurotrophic factor and platelet activation evaluated by soluble P-selectin and soluble CD-40-ligand in patients with acute myocardial infarction. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 24, p. 525–530, 2010.

LORGIS, L.; AMOUREUX, S.; VERGELY, C.; ZELLER, M.; COTTIN, Y.; ROCHETTE, L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): role of this neurothophin in cardiovascular physiophatology. **Annales de cardiologie et d'Angeiologie**, v. 58, p. 99-103, 2009.

LU, B.; PANG, P.T.; WOO, N.H. The yin and yang of neurotrophin action. **Nature Rev Neurosci**. V. 6, p. 603-14, 2005.

LYONS, W.E.; MAMOUNAS, L.A.; RICAURTE, G.A.; COPPOLA, V.; REID, S.W.; BORA, S.H.; WIHLER, C.; KOLIATSOS, V.E.; TESSAROLLO, L. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. **Proc Natl Acad Sci USA.**; v. 96, n. 26, p. 15239 – 44, Dec 21,1999.

MANGELS, A.R.; MESSINA, V. Considarations in planning vegans diet: infants. **J Am Diet Associ**, v. 10, p. 670-77, 2001.

MANNI, L.; NIKOLOVA, V.; VYAGOVA, D.; CHALDAKOV, G. N.; ALOE, L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. **International Journal of Cardiology**, v. 102, p. 169 – 171, 2005.

MANSUR, A. de P.; FAVARATO, D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. **Arq Bras Cardiol**, v. 99, n.2, p. 755-761, 2012.

MARCHELEK-MYŚLIWIEC, M.; DUTKIEWICZ, G.; WIŚNIEWSKA, M.; PIETRZAK-NOWACKA, M.; CIECHANOWSKI, K. Brain-derived neurotrophic factor: a new face of metabolic disorders. **Ann Clin Biochem**, v.50, n.3, p. 189-90, May, 2013.

MARLOW DIET HJ et al. Diet and the environment: does what you eat matter? **Am J Clin Nutr.**, v. 89, n. 5, p.1699S-1703S, may, 2009.

MARTINS, M. C. T. Nutrição vegetariana: avanços e perspectivas. **Lifestyle J**, v. 1, n. 2, p.:8-10, 2011.

MATTSON, M. P.; MAUDSLEY, S.; MARTIN, B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age- related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. **Trends in Neurosciences**, v.27, p. 589-594, 2004.

MATTSON, M. P. Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. **Annu Rev Nutr**, v. 25, p. 237 - 60, 2005.

MESSINA, M. J.; MESSINA, V. L. **The dietitian's Guide to Vegetarians Diets: Issue and Applications**. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers; 1996.

MESSINA, V.; MANGELS, A.R. Considerations in planning vegan diets: Children. **J Am Diet Assoc.**, v.101, p. 661-69, 2001.

MONTEIRO C. A. **Velhos e Novos males da saúde no Brasil**: a evolução do país e suas doenças. 2ed. São Paulo: Hucinet, Nupens/USP, 2000.

NAKAGAWA, T.; TSUCHIDA, A.; ITAKURA, Y.; NONOMURA, T.; ONO, M.; HIROTA, F.; INOUE, T.; NAKAYAMA, C.; TAIJI, M.; NOGUCHI, H. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. **Diabetes**, v. 49, p. 436-444, 2000.

NEEPER, S. A.; GOMEZ-PINILLA, F.; CHOI, J.; COTMAN, C. Exercise and brain neurotrophins. **Nature**, p.109, 1995.

OGAWA, K.; TSUJI, I.; SHIONO, K.; HISAMICHI, S. Increased acute myocardial infarction mortality following the 1995 great Hanshin-Awaji earthquake in Japan. **Int J Epidemiol**, v. 29, p. 449 – 455, 2000.

OMS - Organização Mundial da Saúde. Obesity – Presenting and managing the global epidemic. **Report of a WHO consultation on obesity**. Genebra, 1998.

ORLICH, M. J.; FRASER, G E. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: a review of initial published findings. **Am J Clin Nutr.**, v. 100, n. 1, p. 353S-358S, Jun, 2014.

- ORLICH, M. J.; SINGH, P. N.; SABATÉ, J.; JACELDO-SIEGL, K.; FAN, J.; KNUTSEN, S.; BEESON, W. L.; FRASER, G. E. Vegetarian dietary patterns and mortality in Adventist Health Study 2. **JAMA Intern Med.**, v. 173, n. 13, p. 1230-8, Jul, 2013.
- PERRY, C. L.; MCGUIRE, M. T.; NEUMARK-SZTAINER, D.; STORY, M. Characteristics of vegetarian adolescents in a multiethnic urban population. **J Adolesc Health.** v.29, n.6, p. 406-16, 2001.
- PETTERSEN, B.J., ANOUSHEH, R.; FAN, J.; JACELDO-SIEGL, K.; FRASER, G. Vegetarian diets and blood pressure among white subjects: results from the Adventist Health Study-2 (AHS-2). **Public Health Nutr.**, v. 15, n. 10, p. 1909-1916, 2012.
- PHILIPPI, S. T. **Pirâmide dos alimentos. Fundamentos básicos da nutrição.** Barueri: Manole; 2008.
- PHILLIPS, F; HACKETT, A. F.; STRATTON, G.; BILLINGTON, D. Effect of changing to a self-selected vegetarian diet on anthropometric measurements in UK adults The British Dietetic Association Ltd. **J Hum Nutr Dietet**, v. 17, p. 249–255, 2004.
- PINHEIRO, A.R.O. et al. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Rev. Nutr.**, v. 17, n.4, p.523-533, out/dez., 2004.
- RIBEIRO FILHO. et al. Gordura Visceral e Síndrome Metabólica: Mais Que Uma Simples Associação. **Arq. Brás. Endocrinol Metab.**, v. 50, n. 2, abril, 2006.
- RIZZO, N.; SABATÉ, J.; JACELDO-SIEGL, K.; FRASER, G.E. Vegetarian dietary patterns are associated with a lower risk of metabolic syndrome: the Adventist Health Study 2. **Diabetes Care**, v. 34, n. 5, p. 1225-7, 2011.
- RODRIGUES, A. R.; CARVALHO, D. de R.; OLIVEIRA, S. R.; FREITAS, R. C. de.; SETTE, R. de S. O Vegetarianismo como Estilo de Vida e Postura de Consumo: uma análise dos fatores influentes na adoção de uma dieta vegetariana. In: VI Encontro Nacional de Estudos do Consumo, Rio de Janeiro, 2012.
- ROSAS- VARGAS, H.; MARTÍNEZ-EZQUERRO, J. D.; BIENVENU, T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. **Arch Med Res**, v. 42, n.6, Aug, 2011.
- ROSELL, M.; APPLEBY, P.; SPENCER, E.; KEY, T. Weight gain over 5 years in 21,966 meat-eating, fish-eating, vegetarian, and vegan men and women in EPIC-Oxford. **Int J Obes (Lond)**, v. 30, n. 9, p. 1389-96, Sep, 2006.
- ROSELL, M.S.; LLOYD-WRIGHT, Z.; APPLEBY, P.N.; SANDERS, T.A.; ALLEN, N.E.; KEY, T.J. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. **Am J Clin Nutr.**, v. 82, n. 2, p. 327-34, 2005.

ROTHMAN, S.; KATHLEEN, G.J.; WAN, R.; MATTSON, M.P. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. **Annals of the New York Academy of Sciences.**, v.1263, p. 49-63, 2012.

RUSSO-NEUSTADT, A. Brain-derived neurotrophic factor, behavior, and new directions for the treatment of mental disorders. **Semin Clin Neuropsychiatry**, v. 8, p. 109–118, 2003.

SABATÉ, J. The contribution of vegetarian diets to health and disease: a paradigm shift? **Am J Clin Nutr.**, v. 78, n. 3, p. S502-7, 2003.

SABATÉ, J. **Vegetarian Nutrition**. Boca Raton: CRC Press, 2001.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; GALBETE, C.; MARTINEZ-GONZÁLEZ, M. A.; MARTINEZ, A.; RAZQUIN, C.; SALAS-SALVADÓ, J.; ESTRUCH, R.; BUIL-SUN, C.; HU, Y.; CHU, A.; HUANG, J.; ZHANG, L. The effect of Brain-derived neurotrophic factor on Angiogenesis. **J Huaz hong Univ sci technol**, v. 29 n. 2, 2009.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; GALBETE, C.; MARTINEZ-GONZÁLEZ, M. A.; MARTINEZ, J. A.; RAZQUIN, C.; SALAS-SALVADÓ, J.; ESTRUCH, R.; BUIL-COSIALES, P.; MARTI, A. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: The PREDIMED-NAVARRA randomized trial. **Nutritional Neuroscience**, v. 14, n. 5, p. 195 -201, 2011.

SANJOAQUIN, M. A.; APPLEBY, P. N.; SPENCER, E. A.; KEY, T. J. Nutrition and lifestyle in relation to bowel movement frequency: a cross-sectional study of 20630 men and women in EPIC-Oxford. **Public Health Nutr.**, v. 7, n. 1, p. 77-83, Feb, 2004.

SEIFERT, P. T.; et al. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. **American Journal of Physiology-regulatory Integrative and Comparative Physiology.**, v. 298, n. 2, p. R372-R377, 2010.

SINGH, P. Does low meat consumption contribute to greater longevity? In: SABATÉ, J. **Vegetarian Nutrition**. Boca Raton: CRC Press, p.135., 2001.

SLYWITCH, E. **Guia alimentar de dietas vegetarianas para adultos**. Departamento de medicina e nutrição Sociedade Vegetariana Brasileira, Florianópolis – SC, 2012. Disponível em: <<http://www.polis.org.br/uploads/2159/2159.pdf>>. Acesso em: 16 de junho de 2014.

SLYWITCH, E.; NOBREGA, F. J.; DUARTE, A. N. G. Avaliação do estado metabólico de indivíduos vegetarianos e onívoros. **Rev Bras Nutr Clin**, v.27, n.2, p. 80-2, 2009.

SOCIEDADE Brasileira de Cardiologia. Prevenção da arterosclerose- Dislipidemia. **Projeto Diretrizes**, 2001. Disponível em: http://www.projtodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/040.pdf. Acesso em: 14 de junho de 2013.

SOCIEDADE Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2009. Disponível em: < Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf>. Acesso em: 16 de junho de 2013.

SPENCER, E. A.; APPLEBY, P. N.; DAVEY, G. K.; KEY, T. J. Diet and body mass index in 38000 EPIC-Oxford meat-eaters, fish-eaters, vegetarians and vegans. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, v. 27, n.6, p. 728-34, Jun, 2003.

SPOSITO, A. C. Diretriz IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol.** 2007.

STAHLER C. **How many adults are vegetarian? The Vegetarian Resource Group Web site.** <http://www.vrg.org/journal/vj2006issue4/vj2006issue4poll.htm>. Posted December 20, 2006. Acessado em abril de 2011.

STAMPFER, M.J.; HU, F.B.; MANSON, J.E.; RIMM, E.B.; WILLETT, W.C. Primary. S. Prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. **N Engl J Med.**, v. 343, n.1, p.16-22, 2000.

STICHER, M.A.; SMITH, C.B.; DAVIDSON, S. Reducing heart disease through the vegetarian diet using primary prevention. **J. Am. Acad. Nurse Pract**, v. 22, n. 3, p.134-9, 2010.

SUN, C.; HU, Y.; CHU, A.; HUANG, J.; ZHANG, L. The effect of Brain-derived neurotrophic factor on Angiogenesis. **J Huaz hong Univ sci technol**, v. 29, n.2, 2009.

SUWA, M.; KISHIMOTO, H.; NOFUJI, Y.; NAKANO, H.; SASAKI, H.; RADAK, Z.; KUMAGAI, S. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 55, p. 852 – 857, 2006.

SWARDFAGER, W.; HERRMANN, N.; MARZOLINI, S.; SALEEM, M.; SHAMMI, P.; OH, P. I.; ALBERT, P. R.; DAIGLE, M.; KISS, A.; LANCTÔT, K. L.; Brain derived neurotrophic factor, cardiopulmonary fitness and cognition in patients with coronary artery disease. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 25, p. 1264–1271, 2011.

TANTAMANGO-BARTLEY, Y.; JACELDO-SIEGL, K.; FAN, J.; FRASER, G.E. Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 22, p.286-29, 2013.

TANTAMANGO-BARTLEY, Y.; KNUTSEN, S.F.; BEESON, L; FRASER, G.; SABATÉ, J. Associations between dietary fiber and incident cases of colon polyps: the Adventist Health Study-2. **Gastrointest. Cancer Res.**, v. 4, n. 5 - 6, p.161-7, 2011.

TEIXEIRA, R.C.M.A, et al. Estado nutricional e estilo de vida em vegetarianos e onívoros - Grande Vitória - ES. **Rev. bras. epidemiol.**, v.9, n.1, p.131-143, Mar, 2006.

TEIXEIRA, R.C.M.A.; MOLINA, M.C.B.; ZANDONADE, E.; MILL, J.G. Cardiovascular Risk in Vegetarian and Omnivores: A Comparative Study. **Arq Bras Cardiol.**, v.89, n. 4, p. 214-221, 2007.

THEDFORD, K.; RAJ, S. A vegetarian diet for weight management. **J Am Diet Assoc.**, v. 111, n. 6, p. 816-8, Jun, 2011.

TONSTAD, S.; BUTLER, T.; YAN, R.; FRASER, G. E. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 32, n. 5, p. 791-6, May, 2009.

TONSTAD, S.; STEWART, K.; ODA, K.; BATECH, M.; HERRING, R.P.; FRASER, G.E. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 23, n. 4, p. 292-299, 2010.

TONSTAD, S.; STEWART, K.; ODA, K.; BATECH, M.; HERRING, R.P.; FRASER, G.E. Vegetarian diets and incidence of diabetes in the Adventist Health Study-2. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, v. 23, n. 4, p. 292-299, 2013.

TRAPP, C.B.; BARNARD, N.D. Usefulness of vegetarian and vegan dietas for treating type 2 diabetes. **Curr. Diab. Rep.**, v. 10, p.152-8, 2010.

TWISS, J.L.; CHANG, J.H.; SCHANEN, N.C. Pathophysiological mechanisms for actions of the neurotrophins. **Brain Pathol**, v. 16, p. 320-32, 2006.

TYLER, W. J.; ALONSO, M.; BRAMHAM, C. R.; POZZO-MILLER, L. D. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal- dependent learning. **Learning & Memory**, v.9, p.224-237, 2002.

VINAGRE, J.C.M, VINAGRE, C.G, POZZI, F.S., SLYWITCH, E, MARANHÃO, R.C. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and transfer of lipids to high-density lipoproteins (HDL) in vegan and omnivore subjects. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v.23, p. 61-67, 2013.

VINAGRE, J.C.M. **Efeitos da dieta vegetariana no metabolismo de quilomicrons e aspectos qualitativos da proteína de alta densidade (HDL)** [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da USP, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Phisycal Status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva, 1995. (Technical Report Series, n.854).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preveting and Managing the Global Epidemic**, Geneva, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Prevenção Integrada de Doenças não Comunicáveis**. Geneva, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Org., 1999.

XAVIER, H.T.; IZAR, M.C.; FARIA NETO, J.R.; ASSAD, M.H.; ROCHA, V.Z.; SPOSITO, A.C.; FONSECA, F.A.; DOS SANTOS, J.E.; SANTOS, R.D.; BERTOLAMI, M.C.; FALUDI, A.A.; MARTINEZ, T.L.R.; DIAMENT, J.; GUIMARÃES, A.; FORTI, N.A.; MORIGUCHI, E.; CHAGAS, A.C.P.; COELHO, O.R.; RAMIRES, J.A.F. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 101, n.4, supl.1, São Paulo. 2013.

YANG, S. Y.; LI, X. J.; ZHANG, W.; LIU, C. Q.; ZHANG, H. J.; LIN, J. R.; YAN, B.; YU, Y. X.; SHI, X. L.; LI, C. D.; LI, W. H. Chinese lacto-vegetarian diet exerts favorable effects on metabolic parameters, intima-media thickness, and cardiovascular risks in healthy men. *Nutr Clin Pract.*, v. 27, n.3, p. 392-8, Jun, 2012.

ZHANG, Z, WANG, J, CHEN S, WEI Z, LI Z, ZHAO S, LU W. Comparison of vegetarian diets ans omnivorous diets on plasma level of HDL-c: A Meta Analysis. **Plos One**, v. 9, 2014.

ANEXOS

ANEXO 1 – CARTA DE APOIO DA SVB

À Diretoria Científica da FAPESP

REF: ofício de apoio ao auxílio ao projeto de pesquisa regular da Profa. Dra. Sonia Tucunduva Phillipi

Na condição de Diretor do Departamento de Medicina e Nutrição da SVB (Sociedade Vegetariana Brasileira) venho desenvolvendo projetos de pesquisa relacionados à área de avaliação do estado metabólico de vegetarianos, bem como no atendimento clínico. Possuo várias publicações na área, além de uma série de livros que abordam temas como “Alimentação sem carne”, “Virei vegetariano, e agora?” e o Guia Alimentar de Dietas Vegetarianas para Adultos (publicado pela Sociedade Vegetariana Brasileira) dentre outros.

Venho, por meio desta, expressar meu total apoio ao auxílio ao projeto de pesquisa regular coordenado pela Profa. Dra. Sonia Tucunduva Phillipi, intitulado “Influência da dieta vegetariana em aspectos nutricionais, bioquímicos e na expressão de BDNF circulante em adultos na cidade de São Paulo”. Pretendo disponibilizar meu banco de dados de indivíduos vegetarianos para contribuir com o bom desenvolvimento do projeto em questão.

Aproveito a oportunidade para expressar meus sinceros votos de estima e consideração.

Dr. Eric Slywitch
Médico
CRM 105.231

Dr. Eric Slywitch
Diretor do Departamento de Medicina e Nutrição
Sociedade Vegetariana Brasileira

ANEXO 2 – EMAIL DE DIVULGAÇÃO DA PESQUISA PARA OS VEGETARIANOS

Date: Thu, 31 Oct 2013 17:00:35 -0200
 Subject: Convite para participar de estudo científico
 From: clinica.dr.eric@gmail.com
 To:

A Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo em parceria com a Clínica Dr Eric Stywitch convida a todos, vegetarianos ou onívoros (com idade entre 20 e 59 anos), a participarem como voluntários da pesquisa: *Influência da dieta vegetariana em aspectos nutricionais, bioquímicos e na expressão de BDNF circulante em adultos na cidade São Paulo*. Trata-se de uma pesquisa inédita que pretende responder as seguintes questões:

- 1- os adultos vegetarianos teriam melhor perfil lipídico e glicêmico?;
- 2- os adultos vegetarianos teriam estado nutricional mais saudável (IMC entre 19 e 24,9kg/m²) comparados aos onívoros?;
- 3- os adultos vegetarianos teriam parâmetros de BDNF* circulantes alterados?
- 4- existia alguma outra relação endócrina que explicasse os benefícios à saúde da dieta vegetariana

Os dados coletados serão:

- Peso
- Altura
- Circunferência da Cintura
- Amostra de sangue para avaliação de: glicemia, triglicérides, colesterol total e frações, insulinemia, hemograma completo e níveis plasmáticos da proteína BDNF

Serão oferecidos diagnósticos do estado nutricional, quando necessário o indivíduo será orientado e encaminhado ao atendimento nutricional. O projeto tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

*O papel do Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) parece estar relacionado com a dieta vegetariana em relação à melhora dos níveis de triglicérides, colesterol total e frações.

Para PARTICIPAR e para MAIS INFORMAÇÕES: envie um email para :
pesquisavegetarianosusp@gmail.com com o número do seu telefone para
 contato.
 Atenciosamente,

Carolina Pimentel e Eric Stywitch

ANEXO 3 - FOLDER DE DIVULGAÇÃO DA PESQUISA PARA OS ONÍVOROS

Faça parte da pesquisa que vai analisar vegetarianos e onívoros.

Pesquisadores convidam voluntários de ambos os sexos que atendam os pré-requisitos abaixo:

- ✓ Idade entre 25 e 35 anos;
- ✓ Consome algum tipo de carnes (boi, frango, peixe etc);
- ✓ Não é obeso;
- ✓ Não faz uso de antidepressivos;

Os dados coletados serão:

- Peso
- Altura
- Circunferência da Cintura
- Amostra de sangue para avaliação de: glicemia, triglicérides, colesterol total e frações, insulinemia, hemograma completo e níveis plasmáticos da proteína BDNF

Seus dados são sigilosos e você terá acesso ao seu resultado e se necessário terá um acompanhamento nutricional. Para agendamento e informações:

pesquisavegetarianosusp@gmail.com

A CIÊNCIA PRECISA DE VOCÊ !

ANEXO 4 - TCLE

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César – São Paulo/SP
CEP: 01246-904

Pesquisadora responsável: MsC. doutoranda Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel

Coordenadora do projeto: Professora Associada Sonia Tucunduva Philippi/ Co-orientadora do projeto: Elizabeth Teodorov

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **Influência da dieta vegetariana em aspectos nutricionais, bioquímicos e na expressão de BDNF circulante em adultos na cidade São Paulo**. O motivo que nos leva a estudar o assunto dieta vegetariana é por acreditar que os padrões glicêmicos, lipídicos, bem como a expressão de BDNF em indivíduos que aderem à alimentação vegetariana possam estar alterados em comparação a dieta convencional, a pesquisa se justifica por contribuir para avanços nessa linha de pesquisa tão pouco estudada, particularmente na população brasileira. O papel do Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) parece estar relacionado com a dieta vegetariana em relação à melhora dos níveis de triglicérides, colesterol total e frações. O objetivo desse projeto é avaliar adultos em relação à adoção de uma dieta vegetariana em padrões nutricionais, bioquímicos e moleculares comparados aos adultos com dieta onívora.

Solicitamos a sua autorização para participar dessa pesquisa, lembrando que os procedimentos de coleta de material serão da seguinte forma: uma coleta sanguínea intravenosa em jejum de 12 horas, aferição de peso, estatura e circunferência de cintura e preenchimento de questionário simples em relação às características da dieta adotada.

Existe um desconforto e risco mínimo ao se submeter à coleta do material sanguíneo, sendo que se justifica pelo benefício que esses exames trará para você caso seja encontrada alguma alteração. Caso você apresente algum problema em seus exames clínicos você será acompanhado(a) e encaminhado(a) para tratamento nutricional adequado.

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você está livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer

momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Informamos que toda e qualquer informação obtida durante esta pesquisa será utilizada de forma a proteger sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados dos exames laboratoriais serão enviados para você e permanecerão confidenciais. O seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e outra será fornecida a você.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira.

Declaração de Consentimento

Eu, _____, RG _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A professora orientadora Sonia Tucunduva Philippi e a professora co-orientadora Elizabeth Teodorov certificaram-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar a estudante Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel no telefone (11) 30617872 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sito à Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César – São Paulo, SP. Declaro que autorizo a minha participação nesse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura _____

Data:

ANEXO 5 - QUESTIONÁRIO

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
Av. Dr. Arnaldo, 715 – Cerqueira César – São Paulo/SP
CEP: 01246-904

Pesquisadora responsável: MsC. doutoranda Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel

Coordenadora do projeto: Professora Associada Sonia Tucunduva Philippi/ Co-orientadora do projeto:
Elizabeth Teodorov

1. Dados gerais:

Nome completo:
Endereço Residencial:
Telefone:
Celular:
Email:
Data de nascimento:
Idade:
Sexo:
Ocupação:
Grau de instrução:
Estado civil:

2. Estilo de vida:

2.1 Você se considera:

- a) **Ovolactovegetariano** é o vegetariano que utiliza ovos, leite e laticínios na alimentação.
- b) **Lactovegetariano** é o vegetariano que não utiliza ovos, mas faz uso de leite e laticínios.
- c) **Ovovegetariano** é o vegetariano que não utiliza laticínios mas consome ovos.
- d) **Vegetariano estrito** é o vegetariano que não utiliza nenhum derivado animal na sua alimentação.
- e) **Vegano** é o indivíduo vegetariano estrito que recusa o uso de componentes animais não alimentícios, como vestimentas de couro, lã e seda, assim como produtos testados em animais
- f) **Semivegetariano** consome carne branca menos de duas vezes na semana
- g) **Onívoro**

2.2 Se você for semi-vegetariano ou onívoro, você consome:

- a) Carne Vermelha
- b) Frango
- c) Peixe
- d) Frango e Peixe
- e) Todas

2.3 Se você respondeu, letra a, b ou c. Há quanto tempo pratica esse tipo de dieta?

-
- a) Menos de 1 ano
 - b) Entre 2 e 5 anos
 - c) Entre 5 e 10 anos
 - d) Mais de 10 anos

2.4 Quais os motivos te levaram a adotar a dieta vegetariana?

- a) Ética
- b) Saúde
- c) Meio-ambiente

- d) Não gosta de carne
- e) Família
- f) Espiritualidade / Religião
- g) Ioga
- h) Todos os motivos juntos
- i) Filosofia
- j) Outros

Qual?

2.5 Recebeu alguma orientação alimentar durante sua modificação?

- a) Sim, nutricionista
b) Sim, médico
c) Sim, de outro profissional
d) Não

2.6 Consome bebida alcoólica

- a) Não
b) Sim. Quantas doses/sem?

2.7 Fumante?

- a) Não
b) Ex –fumante. Parou há _____
c) Sim. Quantos cigarros/dia _____

2.8	Pratica	atividade	física?	Qual?
-----	---------	-----------	---------	-------

- a) Sedentário
- b) Menos que 1 vez/sem
- c) 2 vezes/sem
- d) 3-4 vezes/sem
- e) 5 vezes/sem
- f) Mais de 5 vezes/sem

2.9 Dorme quantas horas/dia?

- a) Menos que 4h
b) Entre 5 e 8 h
c) Mais que 8 h

2.10. Quantas refeições você faz no dia?

- a) 2 ou menos
b) 3
c) 4
d) 5
e) mais de 5

3 Dados Clínicos

3.1 Condição de Saúde

Tem diabetes? sim não Se SIM, em tratamento sim não

Tem hipertensão arterial?sim não Se SIM, em tratamento? sim não

Tem alguma dislipidemia? (colesterol alto, triglicérides alto) sim não Se SIM, em tratamento sim não

Doença pré existente

3.2 Antecedentes familiares

- a) Diabetes
- b) Insuficiência coronariana
- c) Angina
- d) Infarto
- e) Acidente vascular cerebral
- f) Dislipdemia (colesterol alto, triglicérides alto)

3.3 Hormônios:

Faz uso de algum tipo de hormônio?

- a) Não
- b) Sim. Qual? _____

Para mulheres: anticoncepcional _____ terapia de reposição hormonal?

3.4 Faz uso de algum medicamento (principalmente antidepressivos)

- a) Não
- b) Sim Qual? _____

3.5 Faz uso de algum suplemento alimentar ou vitaminas?

- c) Não
- d) Sim Qual? _____

Antropometria (dados a serem preenchidos pelo PESQUISADOR)

PESO (KG)	
ALTURA (M)	
Cc (CM)	
IMC	

Classificação:

Estado nutricional:

- a) Magreza
- b) Eutrofia
- c) Excesso de peso
- d) Obesidade

Circunferência de cintura:

- a) Risco
- b) Sem risco

ANEXO 6 – PROTOCOLO DO COEP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP

Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo

OF.COEP/310/11

05 de setembro de 2011.

Prezadas pesquisadora e orientadora,

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, em sua 7.ª/11 Sessão Ordinária, realizada em 02/09/2011, analisou de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, o protocolo de pesquisa n.º 2260, intitulado "INFLUÊNCIA DA DIETA VEGETARIANA EM ASPECTOS NUTRICIONAIS, BIOQUÍMICOS E NA EXPRESSÃO DE BDNF CIRCULANTE EM ADOLESCENTES NA CIDADE SÃO PAULO", do grupo III, sob responsabilidade da pesquisadora Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel e orientação da Professora Sonia Tucunduva Philippi, considerando-o APROVADO.

Cabe lembrar que, de acordo com a Res. CNS 196/96, são deveres do(a) pesquisador(a): 1) Comunicar de imediato qualquer alteração no projeto e aguardar manifestação deste Comitê de Ética em Pesquisa para dar continuidade à pesquisa; 2) Manter sob sua guarda e em local seguro, pelo prazo de 5 (cinco) anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo COEP, no caso eventual auditoria; 3) Comunicar formalmente a este Comitê quando houver o encerramento da pesquisa; 4) Elaborar e apresentar relatórios parciais e final; 5) Justificar perante o COEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Atenciosamente,

Prof. Tit. Claudio Leone

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/USP

Ilm.ª Sr.ª

Prof.ª Assoc. Sonia Tucunduva Philippi
Departamento de Nutrição
Faculdade de Saúde Pública/USP

ANEXO 7 - CARTA DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO 1

CIRCULATIONAHA/2014/012084 Manuscript Passed Initial QC

↑ ↓ ✕

kbamy@circulationjournal.org kbamy@circulationjournal.org Adicionar aos favoritos 06/07/2014
Pere.sardinha@hotmail.com

Ações

Dear Prof. Pimental,

On July 6, 2014, the manuscript entitled "Brain-derived neurotrophic factor: a future biological marker for cardiovascular disease? A systematic review," by Carolina Pimental, Sonia Philippi, Elizabeth Teodorov, and Viviane Simomura was approved by the staff.

The manuscript has been assigned the Paper #: CIRCULATIONAHA/2014/012084.

You may check on the status of this manuscript by selecting the "Check Manuscript Status" link under the following URL:

<http://circ-submit.ahajournals.org/cgi-bin/main.pl?x=45H682F25A38entdF5A8uQmQIBxFLBpUkuQmgT>

(Press/Click on the above link to be automatically sent to the web page.)

Sincerely,

Joseph Loscalzo, MD, PhD
Editor-in-Chief
Circulation
500 Harrison Avenue
Suite 503
Boston, MA 02118
Phone: 617-542-3300
Fax: 617-542-4559
E-mail: circ@circulationjournal.org

ANEXO 8 - CARTA DE SUBMISSÃO DO MANUSCRITO 2

cadernos.enp.fiocruz.br/csp/index.php?whatto=autor_artigo_exibir&id=18615

Logo: carapicentel Português English Español

SAGAS
Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos
Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Título: Artigo

Arquivos: Versão 1 [Resumo]

Seção: Artigo

Título: Estado nutricional e estilo de vida de vegetarianos na cidade de São Paulo

Título curto: Estado nutricional de vegetarianos

Área de Concentração: Alimentação e Nutrição

Palavras-chave: estado nutricional, dieta vegetariana, doenças crônicas não transmissíveis, lipoproteína de alta densidade, estilo de vida saudável

Fonte de Financiamento: FAPESP processo número 2013/11097-0

Autores: Carolina Vieira de Melo-Santos-Pimentel (Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo)
Sonia Tucunduva Polizzo (Departamento de nutrição Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo)
Eloiseff Teodorini (Laboratório de Neurobiologia do Comportamento - Universidade Federal de ABC)

DECISÕES EDITORIAIS: [Alterar histórico]

Versão	Recomendação	Decisão	Pareceres	Data de Submissão
1		Em avaliação. Artigo enviado em 18 de Junho de 2014.		

© Cadernos de Saúde Pública, ENP, RIOCH2 - 2014

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – CURVAS PADRÃO MÉTODO DE ANALISE BDNF

Curva padrão para BDNF – placa 1

Curva padrão para BDNF – placa 2

Curva padrão para BDNF – placa 3

APÊNDICE 2 – MANUSCRITO 1 SUBMETIDO

**Brain-derived neurotrophic factor: a future biological marker for
cardiovascular disease? A systematic review.**

PIMENTEL, CVMB¹. PHILIPPI, ST², TEODOROV, E³, SIMOMURA, VL⁴

BDNF and cardiovascular disease

Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel

phD student of Department of Nutrition – Public Health School, University of Sao Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 715, São Paulo, SP 01246-904, Brazil

Professor of Health Science Institute, Paulista University, UNIP, Rua Dr. Bacelar, 1212, São Paulo, SP, Brazil

Sonia Tucunduva Philippi

Professor of Department of Nutrition – Public Health School, University of Sao Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 715, São Paulo, SP 01246-904, Brazil

Elizabeth Teodorov

Professor of Mathematics, Computing and Cognition Center, Federal University of ABC, Av. dos Estados, 5001, Santo André 09210-971, SP, Brazil

Viviane Lazari Simomura

Undergraduate student of Health Science Institute, Paulista University, UNIP, Rua Dr. Bacelar, 1212, São Paulo, SP, Brazil

Corresponding author.

Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel

Department of Nutrition – Public Health School, University of Sao Paulo, Avenida Doutor Arnaldo, 715, São Paulo, SP 01246-904, Brazil

00 55 11 983476837

carolpimentel@usp.br

Summary

Background. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a basic protein that is involved in the regulation of the sympathetic system, brain neuroplasticity, and particularly the survival, differentiation, and proliferation of neurons. Plasmatic BDNF can induce or inhibit pathways outside the central nervous system (CNS) and may be involved in the vulnerability to atherosclerosis. However, the effects of BDNF on the cardiovascular system are still relatively unknown. This study aims to investigate and explain the marked variation in reported BDNF on the relationship between plasma neurotrophin levels and cardiovascular diseases. **Methods and Results.** We searched two databases which PubMed and MeSH (Medical Subject Headings) descriptors. The terms used were the following: "brain-derived neurotrophic factor" AND ("cardiovascular diseases" OR "hypertension" OR "obesity" OR "diabetes mellitus" OR "abdominal obesity" OR "cholesterol" OR "triglycerides"). The search yielded 355 articles, and 13 were included in the present systematic review. **Conclusion.** The results showed that high plasma levels of BDNF in healthy individuals are a possible biological marker of disease, such as cardiovascular injury.

Key-words: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF); cardiovascular disease; neurotrophin; brain.

Background

Metabolic disorders, such as insulin resistance, obesity, and metabolic syndrome, and endocrine system diseases, such as polycystic ovary syndrome, can lead to cardiovascular disease (CVD)¹. OGAWA et al. (2000)² showed that the incidence of death from CVD increased after the earthquake in the Kobe region, and stress appeared to be a direct cause of these metabolic changes. In this context, neurotrophins (NTs) proved to be a key mechanism that links the central nervous system (CNS) with metabolic changes³.

Neurotrophins play an important role in various aspects of CNS function. Four family members of neural growth factors were initially identified in the mammalian brain: nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), brain-derived neurotrophic factor 3 (BDNF3), and brain-derived neurotrophic factor 4 (BDNF4). Since then, more than 50 neural growth factors have been identified⁴.

These molecules act by binding to one of two classes of transmembrane receptors: the p75 neurotrophin receptor and the Trk receptor family. The interaction between NT receptors and Trk promotes cell survival, an important aspect of neurocircuitry physiology. In the adult brain, synaptic plasticity occurs rapidly, a mechanism used by animals for learning and adaptation to the environment (Fig. 1). The same process has also proven essential for resilience to the effects of stress⁵. The role of BDNF in this context has been thoroughly investigated in various clinical situations.

BDNF is a basic protein that is involved in the regulation of the sympathetic nervous system, brain neuroplasticity, and particularly the survival, differentiation,

and proliferation of neurons^{6, 7, 8}. BDNF also influences learning, memory, mood, and stress responsiveness⁹. Other neural cells are also able to express this factor¹⁰.

As a NT, BDNF acts on thyroxine receptor B kinase (TrkB) that is present in the CNS, but it can also cross the blood-brain barrier. Plasma BDNF can then induce or inhibit pathways outside the CNS¹¹ and may be involved in the vulnerability to atherosclerotic plaque formation¹². Several possibilities may explain the origin of BDNF in the circulation, including vascular smooth muscle cells, inflammatory cells, fibroblasts, cardiomyocytes, and neural cells. Platelets are known to store BDNF. The rupture of these platelets can then release BDNF into the circulation, thus contributing to the pathogenesis of unstable angina¹³.

Psychological stress can also increase the production of BDNF in coronary arteries, although no direct evidence that the formation of plaque is regulated by psychological stress has been reported. The expression of BDNF mRNA is increased in the hypothalamus under conditions of psychological stress¹⁴.

Another possible role for BDNF appears to be associated with nutritional factors. Previous studies have shown that the circulating levels of BDNF are related to the regulation of energetic metabolism^{11, 15, 16} and risk factors for CVD^{17, 16, 12}.

ERIJI et al. (2013)¹² divided human subjects into three groups: 38 with a diagnosis of unstable angina, 45 with a diagnosis of stable angina, and 24 without a CVD diagnosis. The groups with CVD exhibited an increase in plasma NT levels, including BDNF. The expression of NTs in coronary arteries was also assessed by autopsy, and the pro-oxidative effects of NTs were evaluated in vascular cell culture (VCC). ERIJI et al. (2013)¹² showed that plasma BDNF levels are increased in the coronary circulation in patients with a diagnosis of stable angina. BDNF also

increases the activity of NADPH oxidase and the production of peroxides in VCCs in humans. These authors suggested that the increase in oxidative stress induced by BDNF is important in the stability of atherosclerotic plaque.

Although significant evidence shows the effects of BDNF on the cardiovascular system, the mechanisms are not yet well understood. BDNF is involved in the development and survival of the baroreceptor system and blood. When injected into rostralateral marrow, BDNF causes an increase in blood pressure. Furthermore, embryonic BDNF deficiency seriously harms the development of intramyocardial vessels and can lead to cardiac hypocontractility³.

With regard to body weight control, governed primarily by energy metabolism, decreased levels of circulating BDNF were found in obese subjects and patients with type 2 diabetes, showing that BDNF is involved in metabolism in obese individuals. However, studies with non-obese individuals with type 2 diabetes showed increased levels of BDNF, indicating that this factor modulates obesity and glycemic control through different routes¹⁷.

The mechanism by which BDNF regulates obesity is associated with the control of hunger and satiety. Experimental studies have shown that animals with an alteration of the *Bdnf* gene exhibit a 50% reduction of the expression of BDNF in the hypothalamus and consequently hyperphagia and obesity¹⁸. Exercise is another factor that regulates energy metabolism. It is able to alter BDNF levels and consequently improve not only physical fitness but also various pathways of BDNF action and neural plasticity (Fig. 1).

Despite evidence from animal studies that show the effects of BDNF on the cardiovascular system, little is known about plasma BDNF levels in human health

and disease states. More research is needed to advance the understanding of the role of BDNF in the origin of metabolic disease, including type 2 diabetes and obesity. A better understanding of the mechanism of action of plasma BDNF may aid in the control and maintenance of peripheral metabolism, with vascular health benefits. Furthermore, such knowledge may support therapies that alter the circulating levels of BDNF.

The aim of the present study was to systematically review the available scientific literature on the relationship between plasma BDNF levels and the major risk factors for CVD. We also discuss the possibility that plasma BDNF levels may be a useful marker to improve the management of CVD or therapeutic strategies.

Methods

A bibliographic search of articles in PubMed that examined plasma BDNF levels and CVD was conducted using a combination of descriptors as explained below.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were the following: original observational case control studies or clinical trials that evaluated circulating levels of BDNF associated with CVD risk factors, articles published in the last 10 years, studies performed in adults or the elderly, and articles published in English or Portuguese.

The exclusion criteria were the following: animal studies, studies with children or adolescents, studies that evaluated antidepressant drugs, review articles,

studies that did not have full text available, and articles in languages other than English or Portuguese.

Search strategy

The survey was conducted in the PubMed database using MeSH (Medical Subject Headings) terms. The descriptors were the following: "brain-derived neurotrophic factor" [MeSH term] AND ("cardiovascular diseases" [MeSH term] OR "hypertension" [MeSH term] OR "obesity" [MeSH term] OR "diabetes mellitus" [MeSH term] OR "abdominal obesity" [MeSH term] OR "cholesterol" [MeSH term] OR "triglycerides" [MeSH term]).

Based on the search results, a first analysis was conducted that evaluated the titles of the articles and the abstracts and rejected those that did not meet the inclusion criteria or met the exclusion criteria. In cases of doubt, the articles were read in their entirety.

Results

The search yielded 355 articles. Of these, 335 were excluded because they did not meet the inclusion criteria, 12 were included after reading the title and/or summary, and eight were read in their entirety because of doubts about whether they should be included. Of these latter 20, only one article was included in the final analysis, for a total of 13 articles in this systematic review (Fig. 2). Table 1 presents the design, objectives, and key features of the studies.

The experimental design is fundamental in epidemiological studies. After choosing the type of study, deciding what to measure and how to measure it are

necessary. Exposure is a generic term that is used to describe the factors (i.e., variables or measures) to which an individual or group of individuals is exposed and may be relevant to health, either qualitatively or quantitatively. Outcomes are measures that may be related to the effects of exposure. Many times, outcomes refer to illness or health conditions, but they may also be anthropometric measures, either biochemical or physiological¹⁹. In this systematic review, we searched for plasma BDNF levels as the main outcome.

Among the included studies, most of them ($n = 8$) presented cross-sectional designs, and the populations studied comprised individuals from 20 to 75 years of age. The study by JIANG et al. (2011)²⁰ was the only one that had a longitudinal design, in which the levels of BDNF and C-reactive protein (CRP) were considered the outcomes of coronary events or other causes of death. The study by SANCHEZ-VILLEGAS et al. (2011)²¹ made an experimental design of intervention type to assess the effect of exposure to three types of diet on plasma BDNF levels, and they found that low plasma BDNF levels are associated with future coronary events. This was the only study we found that evaluated the effect of diet on plasma BDNF levels and the association with the long-term prognosis of coronary events, regardless of the risk factors for CVD. The study also indicated that plasma BDNF levels appear to be a better predictor of CVD than CRP, which is an already established marker²⁰. The hypothesis that BDNF levels could be a prognostic factor for coronary events was tested by MANNI et al. (2005)²² and JIANG et al. (2009)²³. They found decreased levels of BDNF in patients with acute coronary syndrome (ACS) and unstable angina, respectively.

SANCHEZ-VILLEGAS et al. (2011)²¹ found no significant differences in the adjusted averages of BDNF levels associated with nutritional interventions. However, after adjusting for several factors, such as smoking and prevalence of disease, the group that received the Mediterranean diet supplemented with walnuts exhibited a reduction of BDNF levels compared with the control group (odds ratio [OR] = 0.22, 95% confidence interval [CI] = 0.05-0.90). The authors discussed major findings related to the role of diet and its relationship to BDNF levels, suggesting a new direction for studies that may contribute to a better understanding of the relationship between CVD and BDNF.

Some studies have focused on circulating levels of BDNF associated with biochemical parameters (risk factors) related to CVD and reported conflicting results. SUWA et al. (2006)²⁴, LEVINGER et al. (2008)²⁵, GOLDEN et al. (2010)²⁶, JUNG et al. (2011)²⁷, and ARAYA et al. (2008)²⁸ used linear regression analysis and showed that BDNF was positively associated with Body Mass Index (BMI), body fat, diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides. KRABBE et al. (2007)²⁹ and JIANG et al. (2011)²⁰ found an inverse relationship between BDNF levels and BMI, LDL-C, and triglycerides.

With regard to glucose levels, ARAYA et al. (2008)²⁸ found that increased plasma BDNF levels were inversely related to glucose in individuals who were overweight or obese. Other authors also found an inverse relationship between blood glucose and circulating BDNF levels^{29, 30, 26, 20}. A similar relationship was found between BDNF levels and homeostatic model assessment-insulin resistance

(HOMA-IR). However, FUJINAMI et al. (2008)³⁰ used multiple linear regression and reported a direct relationship in individuals with type 2 diabetes.

This direct relationship between glucose, HOMA-IR, and BDNF levels was also reported in other studies^{24, 25}. The different results may be explained by the different classifications of nutritional status (i.e., eutrophy, overweight, and obesity). Nutritional status measured by BMI and abdominal obesity is also directly associated with BDNF levels^{27, 26, 24}, but KRABBE et al. (2007)²⁹ found an inverse relationship in individuals with type 2 diabetes. The differences that have been reported in studies that evaluated BDNF may also be related to protein measurement, whether in plasma or serum³¹.

The hypothesis that BDNF levels might be associated with glucose metabolism has been tested in animal studies, demonstrating that BDNF regulates some functions related to feeding behavior and therefore may be involved in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes in humans²⁹. The circulating levels of BDNF may also be related to type 2 diabetes, in which decreased BDNF has been implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease and depression. So, decreased BDNF are associated with type 2 diabetes, but animal models suggest that BDNF plays a role in insulin resistance³². Research in this area has sought to elucidate the role of BDNF in human glucose metabolism.

The hypothesis that changes in serum BDNF are associated with the prevalence of type 2 diabetes and obesity was first tested by SUWA et al. (2006)²⁴, who compared serum BDNF levels in women who were newly diagnosed with type 2 diabetes and women with normal glucose tolerance. The results showed that serum BDNF levels were significantly higher in diabetic patients than in healthy subjects (*p*

< 0.05). In these patients, serum BDNF levels were positively correlated with BMI ($r = 0.535$, $p < 0.01$), the percentage of body fat ($r = 0.552$, $p < 0.01$), the area of subcutaneous fat calculated based on Total Cholesterol (CT) ($r = 0.480$, $p < 0.05$), triglyceride levels ($r = 0.470$, $p < 0.05$), fasting blood glucose levels ($r = 0.437$, $p < 0.05$), and HOMA-IR ($r = 0.506$, $p < 0.05$), whereas a negative correlation with age was found ($r = -0.486$, $p < 0.05$). These results provided the first evidence that an increase in BDNF is associated with the presence of type 2 diabetes.

KRABBE et al. (2007)²⁹ evaluated 233 individuals and found that plasma BDNF levels are reduced in subjects with diabetes, independent of obesity. Plasma BDNF was also inversely associated with fasting blood glucose but not with insulin. This study found no association between BDNF polymorphism G196A (Val66Met) and diabetes or obesity. HOMA2 is a method used to measure insulin resistance based on the dosage of blood glucose and fasting. In this study, low plasma levels of BDNF were inversely associated with HOMA2 values. Thus, these results are consistent with those found in animal studies, supporting the hypothesis that BDNF plays a role in insulin resistance and energy balance in humans.

In KRABBE et al. (2007)²⁹, the authors proposed a second experimental design to evaluate whether the regulation of circulating levels of BDNF is attributable to the release of BDNF in the brain. Seven healthy men were subjected to a clamp technique, which has two variations. The first is the hyperglycemic clamp, which allows researchers to examine the insulin secretory response to glucose and quantify glucose consumption in the body as a whole under constant conditions of hyperglycemia. The second variation is the euglycemic clamp, which allows the measurement of total glucose uptake in response to fixed hyperinsulinemia. The

determination of insulin sensitivity by the clamp technique is based on the concept that the amount of glucose that is consumed by tissues would be equal to the amount of glucose infused during a test in which blood glucose is constant and maintained within normal limits under constant conditions of blood glucose and hyperinsulinemia. The test assumes the complete suppression of hepatic glucose production, which can also be quantified independently by concomitantly infusing radioactively labeled glucose³³. The euglycemic variation is the gold standard for assessing the action of insulin according to a recent consensus by the American Diabetes Association (1998).

These authors found that the circulating levels of BDNF are regulated by plasma glucose levels. BDNF release was inhibited when blood glucose levels were elevated. In contrast, BDNF production did not change during clamping conditions of euglycemic hyperinsulinemic status, indicating that elevated levels of glucose but not insulin have a negative influence on the production of BDNF from the cerebrum²⁹.

The same euglycemic hyperinsulinemia clamp technique was used by KARCZEWSKA-KARCZEWSKA et al. (2011)³⁴ to relate serum BDNF levels and insulin sensitivity in non-obese women and young people (mean age, 25 years). They concluded that BDNF levels in this population are reduced in individuals who present low insulin sensitivity. In an elderly population (mean age, 70 years), GOLDEN et al. (2010)²⁶ found no association between fasting blood glucose values and BDNF levels but a positive association between BDNF levels and glucose after 2:0 glucose administration.

ARAYA et al. (2008)²⁸ also showed that an hypocaloric diet was associated with weight reduction and decreased serum BDNF levels in obese women, demonstrating how an hyperlipidemic diet can enhance weight reduction and consequently decrease plasma BDNF levels associated with metabolic improvement. The suggestion that diet can modulate BDNF levels is timely because this may guide future studies to contribute to a better understanding of the relationship BDNF and food. One possibility is that diets can beneficially alter BDNF levels and thus aid in the prevention of CVD.

Unknown is whether BDNF contributes to the pathogenesis of CVD or if changes in BDNF levels occur as an adaptive response to cellular stress. Plasma BDNF levels are associated with risk factors for metabolic syndrome and CVD, but platelet levels may also contribute to these etiologies. First, because large amounts of BDNF is stored in blood cells and this may be altered in obese, once CT and TG could harm this store. BDNF can cross the blood-brain barrier to the circulatory system in healthy men, and this mechanism is regulated by glucose²⁹.

The mechanisms by which BDNF can modulate blood cholesterol levels are still unclear. Such knowledge is important because high cholesterol, especially LDL-C, may be considered a main modifiable risk factor for CVD and its control, including heart attack and death from coronary heart disease³⁵.

Significant associations have been found between BDNF and plasma lipids²⁶. Correlations were found between circulating BDNF levels and TC and LDL-C in women (mean age, 70 years). In men, BDNF levels were associated with triglyceride levels. Interestingly, in this study, plasma folic acid levels were inversely correlated with plasma BDNF levels in women. Folate deficiency is the most common

nutritional cause of hyperhomocysteinemia, a well-established risk factor for atherogenesis and thrombosis.

Positive associations have also been found between plasma BDNF levels and CVD risk factors, such as TC and triglycerides^{27, 36, 25}. JIANG et al. (2011)²⁰ reported an inverse association between plasma BDNF levels, LDL-C, and triglycerides and a positive association between BDNF levels and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). MANNI et al. (2005)²² showed that BDNF levels were significantly reduced in acute coronary syndrome, which generally results from damage to the coronary arteries by atherosclerosis, the main risk factor for which is dyslipidemia. Other studies found no associations with TC^{30, 24}.

The significant correlation between plasma BDNF x lipids and DBP strongly suggests that this factor is important for cardiovascular health. In addition to playing a direct role in atherogenesis, plasma BDNF levels may regulate lipid metabolism and blood pressure. Dyslipidemia and hypertension are major risk factors for coronary heart disease. Little is known about the possible causal relationship with elevated BDNF levels as a compensatory response to the metabolism of lipids and hypertension. One possibility is that the link between dyslipidemia and BDNF can be explained by the presence of an inflammatory state.

Previous studies have evaluated the influence of physical exercise on BDNF levels. Although the biological mechanisms of the inverse relationship between basal serum BDNF levels and cardiorespiratory fitness are unknown, obese individuals generally have lower levels of cardiorespiratory fitness. Unsurprising is the inverse relationship between basal serum BDNF levels and cardiorespiratory fitness²⁷.

LEVINGER et al. (2005)²⁵ argued that BDNF and physical inactivity contribute to the development of metabolic syndrome. There seems to be an association between BDNF and risk factors for metabolic syndrome. These authors assessed the effects of resistance training on BDNF and metabolic risk in middle-aged individuals with high and low metabolic risk. Men ($n = 25$) and women ($n = 24$; mean age, 50.9 ± 6.2 years) were randomized into four groups according to high metabolic risk (with training [HiFT group] and control [HiMF group]) and low metabolic risk (with training [LoMFT group] and control [LoMFC group]). Before and after 10 weeks of training, the participants underwent tests of muscle strength and anthropometry, and a fasting blood sample was collected. The data were analyzed using Spearman correlations and repeated-measures analysis of variance. The results showed that BDNF was positively correlated with triglycerides, glucose, HbA1c, and insulin resistance. BDNF was elevated in HiMF comparison with LoMF (904.9 ± 270.6 vs. 709.6 ± 239.8 respectively; $p = 0.01$). JUNG et al. (2011)²⁷ found an inverse relationship between basal serum BDNF levels and cardiorespiratory fitness in obese individuals.

Conclusions

The studies presented may suggest the evaluation of plasma levels of BDNF as a predictor of future CVD. Further studies are necessary to establish appropriate methodology and resolve the contradictory results reported in previous studies. Nonetheless, the results presented in the literature to date suggest that high plasma

BDNF levels are a potential biological marker for physiological disorders, including CVD, in healthy individuals.

Acknowledgments

None

Sources of Funding

This study was funded by FAPESP (2013/11057-3)

Disclousures

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

- 1 Who. Obesity – Presenting and managing the global epidemic. *Report of a WHO consultation on obesity*. Genebra, 1998.
- 2 Ogawa K, Tsuji I, Shiono K, Hisamichi S. Increased acute myocardial infarction mortality following the 1995 great Hanshin-Awaji earthquake in Japan. *Int J Epidemiol*. 2000; 29: 449–455.
- 3 Marchelek-Myśliwiec M, Dutkiewicz G, Wiśniewska M, Pietrzak-Nowacka M, Ciechanowski K. Brain-derived neurotrophic factor: a new face of metabolic disorders. *Ann Clin Biochem*. 2013; 50:189-90.

4 Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Rev Neurosci.* 2005; 6: 603-14.

5 Twiss JL, Chang JH, Schanen NC. Pathophysiological mechanisms for actions of the neurotrophins. *Brain Pathol.* 2006; 16: 320-32.

6 Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature.* 1995; 373: 109.

7 Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age - related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences.* 2004; 589-594.

8 Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: a minireview. *Auton Neurosci.* 2006; 8: 126-127.

9 Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo - Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal- dependent learning. *Learning & Memory.* 2002; 9: 224-237.

10 Lin YL. The research advances of brain derived neurotrophic factor. *Lett Biotechnol.* 2003; 14: 241-244.

11 Rosas-Vargas H, Martínez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. *Arch Med Res.* 2011; 42: 482-94.

12 Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke T, Shite J, Hirata K, Yokozaki H, Kawashima S, Yokoyama M. Possible Role of Brain-Derived

Neurotrophic Factor in the Pathogenesis of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005; 112: 2114-20.

13 Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon N. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost*. 2002; 87: 728–734.

14 Shao SH, Shi SS, Li ZL, Zhao MS, Xie SY, PAN F. Aging Effects on the BDNF mRNA and TrkB mRNA Expression of the Hippocampus in Different Durations of Stress. *Chinese Journal of Physiology*. 2010; 53: 285-293.

15 Cordeira J, Rios M. Weighing in the role of BDNF in the central control of eating behavior. *Mol Neurobiol*. 2011; 44: 441-448.

16 Sun SW, Liang HF, Trinkaus K, Cross AH, Armstrong RC, Song S K. Noninvasive detection of cuprizone induced axonal damage and demyelination in the mouse corpus callosum. *Magn Reson Med*. 2006; 55: 302–308.

17 Rothman S, Kathleen GJ, Wan R, Mattson MP. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012; 1264: 49-63.

18 Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH, Wihler C, Koliatsos VE, Tessarollo L. Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96: 15239-44.

19 Monsen ER, Horn LV. Research Successful Approaches. 3 ed. *American Dietetic Association*. Chicago, 2008.

20 Jiang H, Liu Y, Zhang Y, Chen ZC. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011; 415: 99 – 103.

21 Sánchez-Villegas A, Galbete C, Martinez-González MA, Martinez A, Razquin C, Salas-Salvadó J, Estruch R, Buil-Sun C, Hu Y, Chu A, Huang J, Zhang L. The effect of Brain-derived neurotrophic factor on Angiogenesis. *J Huazhong Univ sci techno*. 2009; 29: 200.

22 Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*. 2005; 102: 169 – 171.

23 Jiang JH, Wang R, Liu Y, Zhang Y, Chen ZY. BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina. *Clin Chim Acta*. 2009; 400: 3–7.

24 Suwa M, Kishimoto H, Nofuji Y, Nakano H, Sasaki H, Radak Z, Kumagai S. Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2006; 55: 852– 857.

25 Levinger IC, Goodman V, Matthews DL, Hare G, Jerums A, Garnham SS. BDNF, Metabolic Risk Factors, and Resistance Training in Middle-Aged Individuals. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2008; 40: 535–541.

26 Golden E, Emiliano A, Maudsley S, Windham BG, Carlson OD, Egan JM, Driscoll I, Ferrucci L, Martin B, Mattson MP. Circulating Brain-Derived

Neurotrophic Factor and Indices of Metabolic and Cardiovascular Health: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *PLoS ONE*. 2010; 5.

27 Jung SH, Kim J, Davis JM, Blair SN, Cho HC Association among basal serum BDNF, cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in untrained healthy Korean men. *Eur J Appl Physiol*. 2011; 111: 303–311.

28 Araya AV, Orellana X, Espinoza J. Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. *Endocr*. 2008; 33: 300–304.

29 Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007; 50: 431-38.

30 Fujinami A, Ohta K, Obayashi H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Kozai H, Imai S, Ohta M. Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to glucose metabolism and biomarkers of insulin resistance. *Clinical Biochemistry*. 2008; 41: 812–817.

31 Currie J, Ramsbottom R, Ludlow H, Nevill A, Gilder M. Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neuroscience letters*. 2009; 451: 152–155.

32 Nakagawa T, Tsuchida A, Itakura Y, Nonomura T, Ono M, Hirota F, Inoue T, Nakayama C, Taiji M, Noguchi H. Brain-derived neurotrophic factor regulates glucose metabolism by modulating energy balance in diabetic mice. *Diabetes*. 2000; 49: 436-444.

33 Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50.

34 Karczewska-Kupczewska M, Strączkowski M, Adamska A, Nikołajuk A, Otziomek E, Górski M, Kowalska I. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor concentration in young nonobese subjects with low insulin sensitivity. *Clinical Biochemistry.* 2011; 44: 817 – 820.

35 Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, Dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diamant J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.* São Paulo. 2013; 101.

36 Swardfager W, Herrmann N, Marzolini S, Saleem M, Shammi, P, Oh PI, Albert PR, Daigle M, Kiss A, Lanctôt KL. Brain derived neurotrophic factor, cardiopulmonary fitness and cognition in patients with coronary artery disease. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2011; 25: 1264–1271.

37 Lorgis L, Amoureux S, Maistre E, Sicard P, Bejot D Y, Zeller M, Vergely C, Grand AS, Lagrost AC, Berchoud J, Cottin Y, Rochette C. Serum brain-derived neurotrophic factor and platelet activation evaluated by soluble P-selectin and soluble CD-40-ligand in patients with acute myocardial infarction. *Fundamental & Clinical Pharmacology.* 2010; 24: 525–530.

Figure Legends

Figure 1. Levels of BDNF, synaptic plasticity, and mechanisms involved in adaptation to the environment. Figure adapted from ROTHMAN et al. (2012).

Figure 2. Steps for selecting articles included in this systematic review

Table legends

Table 1. Author, year, population delineation, objectives, exposure, outcome, and applied statistics of the selected studies.

Figures

Figure 1.

Figure. 2.

Reference	Study Design	Population	Objectives	Exposure	Metabolic outcome	Statistical analysis	Conclusion
20	Longitudinal	Cases: 885 patients with angina pectoris, middle ages (62.1±11.2); 68.5% M. Control: 543 healthy subjects, average age 62 (±9.3), 65.7% M.	To compare Association of plasma levels of BDNF and C-reactive protein (CRP) in the prognosis of a coronary event or other causes of death.	BDNF, PCR	Coronary event and other causes of mortality	Linear regression/Kaplan-Meier Curve/Cox/regression analysis p < 0.05	BDNF was associated with an independent cardiovascular risk factor in patients with angina pectoris; multiple cardiovascular risk factors were associated with BDNF plasma levels in these patients with angina; low levels of BDNF levels were associated with future coronary events and mortality from other causes in this population.
21	Intervention	From the PREDIMED study, 243; average age 68 years (±6.1); 50% sex M.	Evaluate the role of nutritional intervention based on the Mediterranean Diet (DeMed) in plasma levels of BDNF.	Three types of diet: control Diet (low fat); Mediterranean diet (DeMed) supplemented with Virgin olive oil and; DeMed diet supplemented with oilseeds.	Determining the BDNF plasma levels.	Adjustment of multivariate average (IC 95%); Logistic regression; Odds Ratio (IC 95%); p < 0.05	In the groups which joined DeMed was found an increase in plasma levels of BDNF in patients with depression.
34	Cross-sectional	46 non-obese women; mean age 25.15 years (±5.16)	Analyze serum levels of BDNF in non-obese women according to the sensitivity to insulin	Sensitivity to insulin	Serum levels of BDNF	Student's t test/Pearson Correlation/multiple regression analysis (p < 0.005)	BDNF positively related to insulin sensitivity (p = 0.003); Serum BDNF is decreased in the non-obese young women with low sensitivity to insulin
36	Cross-sectional	88, (85.2% M); 62.8 years (average age± 10.5)	Determine whether the circulating levels of BDNF are associated with the cardio-respiratory endurance and cognitive function in individuals with cardiovascular disease, with polymorphisms in BDNF and putative clinical characteristics.	Cardiorespiratory fitness, cognitive ability	Serum levels of BDNF	Linear regression model/Z-scores/Multivariate Analysis/ANOVA (IC 95%)	In individuals with CVD serum BDNF levels were associated with better fitness cardiorespiratory and better cognitive ability

27	Population-based cross	955 men of 20 to 76 years	To assess the association between circulating levels of BDNF, cardiorespiratory fitness and risk factors for CVD.	Risk factors for cardiovascular disease, cardiorespiratory fitness	Circulating levels of BDNF	ANOVA/regression and multiple (p < 0.005)	The basal serum level is inversely associated with cardiorespiratory fitness positively associated with the risk factors for CVD, such as: CT, TG and BMI.
26	Cross-sectional	496; 245 M and 251 f. 71.9 M (average Age $\pm$ 0.79) years; Middle Ages (70.3 F ($\pm$ 0.76)), recruited from the Baltimore longitudinal study on Aging (MS)	To determine whether circulating levels of BDNF are correlated with the metabolic indices and cardiovascular health. And identify physiological mechanisms/pathological in relation of BDNF with CVD.	Risk factors for cardiovascular disease	Plasma levels of BDNF	Linear regression analysis (p < 0.005)	The BDNF plasma levels correlated significantly with multiple risk factors for metabolic syndrome and cardiovascular disease
37	Cross-sectional	40 individuals, 20 (IAM)-75% M; 20 (EPR)-75% M, middle ages: SAP (62 years) and MI (61 years)	To assess the relationship between the levels of BDNF, sP-selectin and CD40 and others bioquímicos parameters in patients with coronary heart disease	Coronary heart disease	Levels of BDNF, sP-selectin and CD40 and other blood parameters	Non-parametric Mann-Whitney test U test; Chi-square test; Spearman test, p < 0.05	Serum levels of BDNF are increased in patients with myocardial infarction. The relationship between the sp-lectin and BDNF levels suggests that this increase may be caused by Platelet Activation.
23	Cross-sectional	276 stable Angina patients (average age = 64.8 $\pm$ 12.3), 66.7% M; 608 with unstable angina (average age = 62.5 $\pm$ 11.4) 68.6% M; 513 controls (mean age = 62.1 $\pm$ 9.5), 65.5% M.	To examine whether the BDNF VAL66Met polymorphism is associated with CVD.	Stable Angina and unstable angina.	Polymorphisms in BDNF	Chi-square/ANOVA/multivariate logistic regression/OR, (p < 0.05)	The findings indicate that the BDNF Val66Met polymorphism can be used, i.e. to identify precociously individuals at risk for unstable angina.
28	Intervention	17 individuals with overweight or obesity, both sexes, age = 33.5 $\pm$ 2 years	To test the hypothesis that serum levels of BDNF increases after a period of caloric restriction and associated with weight loss.	Low-calorie diet	Níveis serum BDNF, percentage of body fat, blood glucose, mendall Ma, lipemia	Student's test, Pearson correlation, p < 0.05	BDNF levels increased in individuals of group intervention when purchased the control

30	Transverse	112 patients with diabetes (average age = 57.8 ±), 53 M; and 80 controls (mean age = 57.6 ±7.2), 38 M.	Assess the relationship between the BDNF and biomarkers of glucose metabolism and insulin resistance including the adipocitoquinas.	DM II	Serum levels of BDNF	Kolmogorov – Smirnov test/Mann-Whitney's test/Spearman correlation/multiple reegressão (p < 0.005)	The BDNF may contribute to the metabolism of glucose.
25	Intervention	49, 25 M and 24 F; 50.9 years (average age ± 6.2); without training	BDNF levels correlate with risk factors for metabolic syndrome and Diabetes Mellitus type II.	Physical Training	Circulating levels of BDNF	ANOVA/MANOVA/ANCOVA/Spearman correlation/regression/IC 95%	The BDNF was positively correlated with the risk factors for SM and DM II. Resistance training alone did not change the levels of BDNF or metabolic risk profile, even with positive effect on group with multiple risk factors for SM, the authors suggest a dietary intervention and training with greater duration.
29	Study 1: case-control study	Study 1-233, M/F (age: 48 and 60 years);	Study 1: to test the hypothesis that patients with DMII has low levels of BDNF plasma;	Study 1: DM II and obesity	Study 1: plasma levels of BDNF	Study 1: ANOVA/multiple regression analysis/p < 0.05	Study 1: the BDNF plasma levels are decreased in patients with DM II.
	2: Experimental study	Study 2: 7 men (age: 23 and 34 years, IM 26.7)	Study 2: to examine if the output of the brain is regulated by BDNF plasma levels of glucose and insulin, or both.	Study 2: evaluation of RI Hiperinsulinêmico Euglycemic Clamp technique	Study 2: BDNF <i>output</i>	Study 2: ANOVA/p < 0.05	Study 2: the BDNF is derived from the human brain and its output is negatively regulated by high levels of plasma glucose.
24	Transverse	24 women with DMII (34-59 years); 07 healthy women (34-56 years)	To measure serum levels of BDNF in women newly diagnosed with DM II and compare them with women with normal glucose tolerance values.	DM II	Serum levels of BDNF	Student's t test/Pearson/Correlation p < 0.05	Serum levels of BDNF are increased in women newly diagnosed with DM II obesas. Still, the serum levels of BDNF was associated with total fat and abdominal fat and metabolism of glucose and lipid in these patients.
22	Transverse	31 with SAC and 19 controls	To test the hypothesis that the neutrotrófinas can be changed significantly in acute coronary syndrome.	SAC	Levels of NGF, BDNF	ANOVA/Tukey's post hoc comparison (p < 0.005)	Were found reduced in plasma levels of BDNF in patients with SAC.

Table 1

CURRÍCULO LATTES

14/7/2014

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Sonia Tucundua Philippi)

Sonia Tucundua Philippi

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3124107436743041>

Última atualização do currículo em 13/02/2014

Sonia Tucundua Philippi é nutricionista sanitária. Concluiu o doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo em 1990. Atualmente é Professora Associada da Universidade de São Paulo. Publicou 110 artigos em periódicos especializados e 222 trabalhos em anais de eventos. Possui 14 livros publicados, sendo 3 obras organizadas, e 42 capítulos de livros. Desenvolveu o software Virtual Nutri Plus. Participou de 71 eventos internacionais e 335 nacionais. Orientou 35 dissertações de mestrado e 11 teses de doutorado, além de ter orientado 22 alunos de iniciação científica, e uma de pós-doutorado. Participou de 271 bancas de trabalhos de conclusão. Recebeu 34 prêmios e/ou homenagens. Atua na área de Nutrição e Alimentos, com ênfase em Saúde Pública. Em suas atividades profissionais interagiu com 210 colaboradores em co-autorias de trabalhos científicos. Docente, Pesquisadora e Orientadora de alunos de Pós-Graduação, Pós-Doutorado, Iniciação Científica. Coordena e participa de Projetos de Pesquisa na área de Nutrição, Consumo Alimentar, Guias Alimentares, Transtornos Alimentares, DCNT, Tabelas de Alimentos, Informatização. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Sonia Tucundua Philippi
Nome em citações bibliográficas	PHILIPPI, S. T.;sonia tucundua philippi;PHILIPPI, SONIA TUCUNDUA;philippi, st;PHILIPPI, ST;PHILIPPI, SONIA T.;PHILIPPI, SONIA T;PHILIPPI ST;Philippi ST;ST Philippi

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição. Av Dr Arnaldo 715 Cerqueira César 01246-904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30626748 Ramal: 231
-----------------------	---

Formação acadêmica/titulação

2003	Livre-docência. Faculdade de Saúde Pública. Título: Transição no consumo alimentar de crianças de 0 a 59 meses na cidade de São Paulo, Ano de obtenção: 2003. Palavras-chave: Consumo alimentar; alimentação infantil; Inquéritos nutricionais; Crianças. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição / Subárea: Análise Nutricional de População / Especialidade: Consumo Alimentar. Setores de atividade: Nutrição e Alimentação.
1984 - 1990	Doutorado em Saúde Pública (Conselho CAPES 5). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Estudo e aplicação do enfoque de risco nutricional em crianças de zero a

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?melodo=apresentar&id=K478799P6>

1/50

CURRÍCULO LATTES

Elizabeth Teodorov

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6751364555737224>

Última atualização do currículo em 19/06/2014

Possui graduação em BIOLOGIA pela Universidade Presbiteriana Mackenzie (1999), MESTRADO em Farmacologia pela Universidade de São Paulo (2002), DOUTORADO em Farmacologia pela Universidade de São Paulo (2008) e PÓS-DOUTORADO pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Gradua-se em 2015 em MEDICINA VETERINÁRIA pela Universidade Anhanguera. Atualmente é Professora Adjunta II da Fundação Universidade Federal do ABC. Tem experiência na área de Farmacologia, Biologia Molecular, Fisiologia Animal, Neuroetologia, Neurobiologia Molecular e Celular, Bioquímica, Sistemas de Dor e Neurociências, atuando principalmente nos seguintes temas: neurociência experimental, comportamento animal, biologia molecular, bioquímica, farmacologia comportamental e molecular, modelos experimentais de transtornos mentais e sistemas de nocicepção. Membro do Núcleo de Cognição e Sistemas Complexos da UFABC. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome: Elizabeth Teodorov

Nome em citações bibliográficas: TEODOROV, E.; Teodorov, Elizabeth; Teodorov, Elizabeth

Endereço

Endereço Profissional Universidade Federal do ABC, Centro de Matemática, Computação e Cognição.
Av. dos Estados, 5001
Bangu
09210-971 - Santo André, SP - Brasil
Telefone: (11) 49968316
URL da Homepage: <http://ncc.ufabc.edu.br>

Formação acadêmica/titulação

- 2013 - 2014** Pós-Doutorado.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Grande Área: Ciências Biológicas / Área: Farmacologia.
Grande Área: Ciências Biológicas / Área: Biologia Geral / Subárea: Biologia Molecular.
Grande Área: Ciências Agrárias / Área: Medicina Veterinária / Subárea: Fisiologia.
- 2004 - 2008** Doutorado em Farmacologia (Conselho CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Comportamento maternal e o papel dos receptores opióides na substância cinzenta periaquedutal de ratas lactantes. Ano de obtenção: 2008.
Orientador: Prof. Dr. Luciano Freitas Felício.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
Palavras-chave: Comportamento maternal; Expressão gênica; Opióides; Região periaquedutal.
Grande Área: Ciências Biológicas / Área: Farmacologia.
Grande Área: Ciências Biológicas / Área: Farmacologia / Subárea: Farmacologia Bioquímica e Molecular.
Grande Área: Ciências Biológicas / Área: Farmacologia / Subárea: Neuropsicofarmacologia.
Setores de atividade: Neurociências.
- 1999 - 2002** Mestrado em Farmacologia (Conselho CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Efeitos da exposição pré-natal materna à picrotoxina no desenvolvimento físico e nas esferas comportamental e neuroquímica de prole masculina de ratas. Ano de Obtenção: 2002.
Orientador: Profa. Dra. Maria Martha Bernadi.
Palavras-chave: Tratamento perinatal; Picrotoxina; Comportamento Homossexual; Comportamento heterossexual; Dopamina; GABA.
Grande Área: Ciências Biológicas / Área: Farmacologia.
Setores de atividade: Neurociências.
- 2013** Graduação em andamento em Medicina Veterinária.
Universidade do Grande ABC, UNIABC, Brasil.

CURRÍCULO LATTES

14/7/2014

Currículo do Sistema de Currículos Lattes (Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel)

Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/60333337442928037>

Última atualização do currículo em 05/02/2013

Doutoranda em Nutrição em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo - Faculdade de Saúde Pública. Possui mestrado em Nutrição em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo - Faculdade de Saúde Pública (2007) e graduação em Nutrição pela Universidade Católica de Santos (2003). Atualmente é docente da Associação Unificada Paulista de Ensino Renovado Objetivo. Tem experiência na área de Nutrição, com ênfase em alimentos, alimentos funcionais e nutrigenômica (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome Carolina Vieira de Mello Barros Pimentel
Nome em citações bibliográficas PIMENTEL, C. V. M. B.

Endereço

Endereço Profissional Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.
 Av. Dr Arnaldo, 715
 Cerqueira Cesar
 01246-904 - São Paulo, SP - Brasil
 Telefone: (11) 30667736
 Ramal: 231
 URL da Homepage: www.fsp.usp.br

Formação acadêmica/titulação

2010 Doutorado em andamento em Nutrição.
 Faculdade de Saúde Pública/Universidade de São Paulo.
 Título: Influência da dieta vegetariana em aspectos nutricionais, bioquímicos e moleculares em adolescentes do município de São Paulo.
 Orientador: Sonia Tucunduva Philippi.
 Co-orientador: Elizabeth Teodorov.

2005 - 2007 Mestrado em Nutrição em Saúde Pública.
 Universidade de São Paulo - Faculdade de Saúde Pública, USP - FSP, Brasil.
 Título: Obesidade Abdominal e estado nutricional de mulheres matriculadas em uma universidade de ensino superior privada, Ano de Obtenção: 2007.
 Orientador: Sonia Tucunduva Philippi.
 Palavras-chave: avaliação nutricional; questionário de frequência alimentar simplificado; obesidade abdominal; circunferência de cintura.

2004 - 2005 Aperfeiçoamento em Nutrição em Saúde Pública.
 Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Ano de finalização: 2005.
 Bolsista do(a): Fundação do desenvolvimento administrativo.

2000 - 2003 Graduação em Nutrição.
 Universidade Católica de Santos, UNISANTOS, Brasil.
 Título: Substâncias Bioativas em Alimentos Funcionais.
 Orientador: Andrea Pitelli Gollucke.

Formação Complementar

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?metodo=apresentar&id=K4750552Y5>

1/14