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

**Impacto da dieta hiperlipídica e hipocalórica rica em
ômega-3 na resposta clínica e no risco cardiometabólico de
pacientes com depressão e obesidade**

Ismênia Marques de Souza

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública como etapa obrigatória para obtenção do título de Mestrado em Ciências.

Área de Concentração: Nutrição em Saúde Pública.

Orientador: Prof^ª. Assoc. Dr^ª. Nágila Raquel Teixeira Damasceno.

Co-orientador: Dr. Rafael Teixeira de Sousa.

**São Paulo
2020**

Impacto da dieta hiperlipídica e hipocalórica rica em ômega-3 na resposta clínica e no risco cardiometabólico de pacientes com depressão e obesidade

Ismênia Marques de Souza

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública como etapa obrigatória para obtenção do título de Mestrado em Ciências.

Área de Concentração: Nutrição em Saúde Pública.

Orientador: Prof^a. Assoc. Dr^a. Nágila Raquel Teixeira Damasceno.

Co-orientador: Dr. Rafael Teixeira de Sousa.

**Versão corrigida
São Paulo
2020**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais Maria Correia Marques de
Souza e Francisco de Assis Aquino de
Souza por me apoiarem em todas as
minhas decisões, principalmente a de me
deixar ir e traçar o meu caminho, por mais
dolorido que tenha sido para eles.*

*As pessoas com depressão e obesidade que
possam de alguma forma serem
beneficiadas em seus tratamentos a partir
dos conhecimentos produzidos por esse
estudo.*

AGRADECIMENTOS

Gratidão à Deus por colocar em meu caminho essa oportunidade, por me amparar e me fortalecer em todo o percurso dessa jornada, e por permitir a conclusão dessa etapa em minha vida.

Gratidão à minha orientadora Nágila Raquel Teixeira Damasceno, antes de tudo, por me acolher. Gratidão por antes de ser orientadora, Ser Humana. Gratidão por todo o aprendizado que me proporcionou, desde aqueles no café da lanchonete da faculdade, como desenhar e desenvolver um ensaio clínico, quais posturas adotar de frente de problemas que surgem no meio do percurso, como se posicionar, como ensinar, falar e escrever, até a importância de se manter o respeito e a gentileza acima de tudo. Gratidão por sempre ter me dito que tudo ia dá certo e por estar comigo em todo esse caminho. Gratidão por se importar com as pessoas e por me ensinar, não somente sobre pesquisa, mas sobre vida.

Gratidão aos meus pais Maria Correia Marques de Souza e Francisco de Assis Aquino de Souza por serem meu porto seguro, por sempre prezarem pela minha educação e por fazerem de tudo para garanti-la. Gratidão por me ensinarem sobre amor, simplicidade e sobre os verdadeiros valores da vida.

Gratidão à toda a minha família por serem minha base de apoio.

Gratidão a todos os voluntários por se doarem e estarem disponíveis em ajudar a realizar essa pesquisa.

Gratidão ao meu coorientador Rafael Teixeira de Sousa pela partilha de conhecimento.

Gratidão ao Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Ipq-HCFMUSP) por permitir a realização desse projeto. Gratidão a todos os funcionários envolvidos, que auxiliaram na divulgação e execução desse projeto.

Gratidão a Faculdade de Saúde Pública, ao Departamento de Nutrição, ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública e todos os funcionários.

Gratidão à Pazze por toda a disponibilidade e doações de todos os óleos de linhaça utilizados na pesquisa.

Gratidão as técnicas de laboratório da Faculdade de Saúde Pública: Rosana, Geni e Liânia. Em especial, a Rosana por todo o cuidado, paciência e disponibilidade em me auxiliar em todas as análises laboratoriais do projeto.

Gratidão à aluna de iniciação científica Paula Regina Gonçalves Pereira pelo auxílio em praticamente todas as etapas do projeto. Gratidão por me permitir ensinar, por buscar conhecimento, pela proatividade e por ter se tornado uma amiga nessa trajetória.

Gratidão ao meu amigo João José Cunha Melo e Sousa Bentivi por todo o seu companheirismo. Gratidão por cuidar de toda a estatística e parte da divulgação desse projeto. Serei eternamente grata à você por toda a paciência, atenção, apoio e incentivo dedicados a mim durante todo esse caminho.

Gratidão à minha amiga Mariana Baldini Prudencio por toda a paciência e disponibilidade em me auxiliar em várias etapas da pesquisa. Gratidão por todas as trocas de conhecimento.

Gratidão aos amigos Gustavo Henrique Ferreira Gonçalves, Isabelle Romero Novelli, Mariana Baldini Prudencio, Flávia De Conti Cartolano e Paula Regina Gonçalves Pereira que me auxiliaram em várias etapas do projeto. Gratidão por toda a troca de conhecimento, pela amizade, por me acolherem e tornarem meus dias mais leves e felizes.

Gratidão aos meus amigos Rafaelle de Paula Freire e Saulo Vinícius Dias Pinto por serem seres de luz em minha vida e por compartilharem comigo O Despertar.

Gratidão às minhas amigas Flávia da Silveira Gadelha e Silva e Emanuela Alves de Souza Mendonça por toda a amizade e disponibilidade em me apoiar sempre que precisei.

Gratidão à minha amiga Francisca Gabriella Bezerra Ribeiro pela disponibilidade em me ajudar nas etapas finais desse projeto.

Gratidão à minha amiga Vitória da Luz Sales pela amizade e por auxiliar no meu caminho pela língua inglesa.

Gratidão a todos do grupo de pesquisa pelas trocas de conhecimento e por estarem sempre dispostos a ajudar.

Gratidão à Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de pesquisa concedida.

Gratidão a todos que de forma direta ou indireta me auxiliaram para que esse projeto fosse realizado.

RESUMO

SOUZA, I. M. de. **Impacto da dieta hiperlipídica e hipocalórica rica em ômega-3 na resposta clínica e no risco cardiometabólico de pacientes com depressão e obesidade.** 2020. Dissertação – Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, 2020.

Introdução: Depressão e obesidade são condições comuns e com implicações importantes para a Saúde Pública. Do ponto de vista fisiopatológico, elas estão interconectadas numa relação bidirecional. Frente a modesta eficácia do tratamento da depressão, sobretudo quando associada à obesidade, torna-se importante a investigação de tratamento adjuvantes. No contexto neurológico, as dietas hiperlipídicas (DH) têm mostrado eficácia na epilepsia refratária, com poucas evidências na depressão, entretanto os ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3 apresentam ação anti-inflamatória, cardioprotetora e, potencialmente antidepressiva, podendo exercer papel no manejo da depressão e obesidade. **Objetivo:** Avaliar o impacto de uma dieta hiperlipídica e hipocalórica rica em ômega-3 na resposta clínica e no risco cardiometabólico de pacientes com depressão e obesidade. **Métodos:** Ensaio clínico controlado, randomizado, paralelo, aberto e com duração de 6 semanas. Participantes de ambos os sexos, de 18 a 50 anos, com diagnóstico de depressão e obesidade foram distribuídos em três grupos: Grupo DH – dieta hiperlipídica e hipocalórica e antidepressivo; Grupo DHW3 – dieta hiperlipídica e hipocalórica rica em ômega-3 e antidepressivo e; Grupo Controle (DC) – antidepressivo e padrão alimentar habitual. Os desfechos primários foram: avaliação antropométrica e de composição corporal, acompanhamento dos sintomas depressivos e ansiosos, e BDNF plasmático. Os desfechos secundários foram: marcadores bioquímicos (lipídicos, inflamatórios e oxidativos). Os testes estatísticos foram realizados no programa *Statistical Package for the Social Sciences®* versão 20.0. **Resultados:** Foram incluídos 8 pacientes no grupo DH, 7 no grupo DHW3 e 7 no grupo DC. Houve redução de peso média de 7% no grupo DHW3 ($\Delta = -7,7\text{kg}$; $p = 0,043$). As DH e DHW3 promoveram redução do IMC ao longo do tempo (DH: $\Delta = -2,1\text{kg/m}^2$; $p = 0,043$; DHW3: $\Delta = -2,8\text{kg/m}^2$; $p = 0,042$), e também quando comparados ao grupo DC (DH: $p = 0,007$; DHW3: $p < 0,001$). Os três grupos reduziram os escores de depressão após seis semanas (DH: $\Delta = -20,4$ pontos; $p = 0,043$; DHW3: $\Delta = -16$ pontos; $p = 0,043$; DC: $\Delta = -11$ pontos; $p = 0,028$). Somente o grupo DH atingiu melhor resposta clínica da depressão em relação aos DC ($p = 0,015$). Quanto à ansiedade, os grupos DH e DHW3 reduziram os sintomas ansiosos após seis semanas (DH: $\Delta = -19,9$ pontos; $p = 0,043$; DHW3: $\Delta = -13,6$ pontos; $p = 0,043$). Porém, somente o grupo DH teve melhor resposta clínica da ansiedade em relação ao grupo DC ($p = 0,029$). Não houve alteração de percentual de massa gorda e magra e no BDNF em nenhum grupo. Com exceção de pequenas mudanças em alguns marcadores hepáticos, lipídicos e de subfrações lipoproteicas, os parâmetros bioquímicos permaneceram inalterados. **Conclusão:** A DH promoveu eficácia clínica nos sintomas depressivos e ansiosos e na redução do IMC, sem agravar o risco cardiometabólico, quando administrada de forma aguda. A DHW3 não foi superior na melhora da depressão e nos marcadores cardiometabólicos.

Palavras-chave: Depressão; Obesidade, Dieta hiperlipídica; Ácidos Graxos Ômega-3, Risco cardiometabólico.

ABSTRACT

SOUZA, I. M. de. **Impact of hyperlipidic and hypocaloric diet rich in omega-3 on the clinical response and cardiometabolic risk of patients with depression and obesity.** 2020. Dissertation – Faculdade de Saúde Pública da USP, São Paulo, 2020.

Introduction: Depression and obesity are common conditions and have important implications for Public Health. From the pathophysiological point of view, they are interconnected in a bidirectional relationship. In view of the modest effectiveness of depression treatment, especially when associated with obesity, it is important to investigate adjuvant treatments. In the neurological context, hyperlipidic diets (HD) have shown to be effective in refractory epilepsy, with little evidence in depression, however the omega-3 series polyunsaturated fatty acids have an anti-inflammatory, cardioprotective and potentially antidepressant action, and may play a role in the management of depression and obesity. **Objective:** To evaluate the impact of a hyperlipidic and hypocaloric diet rich in omega-3 on the clinical response and on cardiometabolic risk of patients with depression and obesity. **Methods:** 6-week, open-label, parallel-group, randomized, controlled clinical trial. Participants of both sexes, aged 18 to 50, diagnosed with depression and obesity, were divided into three groups: Group DH – hyperlipidic and hypocaloric diet and antidepressant; Group DHW3 - hyperlipidic and hypocaloric rich in omega-3 diet and antidepressant and; Control Group (DC) - antidepressant and usual dietary pattern. The primary outcomes were: anthropometric and body composition assessment, monitoring of depressive and anxious symptoms and of plasma BDNF. Secondary outcomes were: biochemical markers (lipid, inflammatory and oxidative). Statistical tests were performed using the Statistical Package for the Social Sciences®, version 20.0. **Results:** 8 patients were included in group DH, 7 in group DHW3 and 7 in group DC. There was an average weight reduction of 7% in group DHW3 ($\Delta = -7.7$ kg; $p = 0.043$). DH and DHW3 reduced BMI over time (DH: $\Delta = -2.1$ kg/m²; $p = 0.043$; DHW3: $\Delta = -2.8$ kg/m²; $p = 0.042$), and also when compared to group DC (DH: $p = 0.007$; DHW3: $p < 0.001$). The three groups reduced their depression scores after six weeks (DH: $\Delta = -20.4$ points; $p = 0.043$; DHW3: $\Delta = -16$ points; $p = 0.043$; DC: $\Delta = -11$ points; $p = 0.028$). Only group DH achieved a better clinical response to depression compared to DC ($p = 0.015$). As for anxiety, groups DH and DHW3 reduced anxiety symptoms after six weeks (DH: $\Delta = -19.9$ points; $p = 0.043$; DHW3: $\Delta = -13.6$ points; $p = 0.043$). However, only group DH had a better clinical response to anxiety compared to group DC ($p = 0.029$). There was no change in the percentage of fat and lean body mass and in BDNF in any group. With the exception of minor changes in some hepatic and lipid markers and in lipoprotein subfractions, biochemical parameters remained unchanged. **Conclusion:** HD promoted clinical effectiveness in depressive and anxious symptoms and in reducing BMI, without aggravating cardiometabolic risk, when administered in an acute manner. DHW3 was not superior in improving depression or cardiometabolic markers.

Keywords: Depression; Obesity, Hyperlipidic diet; Omega-3 Fatty Acids, Cardiometabolic risk.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DEPRESSÃO E OBESIDADE	16
1.2 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DEPRESSÃO E OBESIDADE	20
1.3 DIETAS HIPERLIPÍDICAS	23
1.4 MODULAÇÃO DIETÉTICA DA OBESIDADE	28
1.5 MODULAÇÃO DIETÉTICA DA DEPRESSÃO	31
1.6 JUSTIFICATIVA.....	36
1.7 HIPÓTESES.....	37
2 OBJETIVOS	38
3 MÉTODOS	39
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	39
3.2 TAMANHO DA AMOSTRA	41
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO	41
3.3.1 Critérios de Inclusão.....	42
3.3.2 Critérios de Não Inclusão	42
3.4 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA.....	43
3.5 AVALIAÇÃO DEMOGRÁFICA, SOCIOECONÔMICA E CLÍNICA	44
3.6 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	45
3.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA	46
3.8 CÁLCULO DAS NECESSIDADES ENERGÉTICAS	46
3.9 INTERVENÇÕES DIETÉTICAS	47
3.10 MEDICAÇÃO PSIQUIÁTRICA	49
3.11 CONTROLE DE DESISTÊNCIA E ADERÊNCIA À INTERVENÇÃO	50
3.12 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	50
3.13 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	55
4 RESULTADOS.....	57
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	57
4.2 CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA, SOCIOECONÔMICA E CLÍNICA	59
4.3 CARACTERIZAÇÃO DIETÉTICA	62
4.4 PERFIL DOS ÁCIDOS GRAXOS ERITROCITÁRIOS	66
4.5 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL	68
4.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA	71
4.7 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS.....	73

4.8 AVALIAÇÃO DA MEDICAÇÃO PSIQUIÁTRICA	77
4.9 PERFIL BIOQUÍMICO	79
4.10 PERFIL LIPÍDICO.....	81
4.11 PERFIL INFLAMATÓRIO E OXIDATIVO	83
4.12 PERFIL DAS SUBFRAÇÕES LIPÍDICAS	85
5 DISCUSSÃO	88
6 CONCLUSÃO	101
7 REFERÊNCIAS.....	102
Anexo 1: <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (M.I.N.I.)	116
Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	145
Anexo 3: Escala de Classificação de Zanarini para Transtorno de Personalidade Borderline (ZAN-BPD).	148
Anexo 4: Escalas Hamilton para depressão e ansiedade e Impressão Clínica Global.	150
Anexo 5: Avaliação demográfica, socioeconômica e clínica.	156
Anexo 6: Avaliação antropométrica e composição corporal.....	158
Anexo 7: Avaliação da atividade física.	159
Anexo 8: Cardápio padrão, lista de substituição e orientações do DH.	161
Anexo 9: Cardápio padrão, lista de substituição e orientações do DHW3.	167
Anexo 10: Recordatório alimentar de 24h.....	173
CURRÍCULO LATTES	174

LISTA DE ABREVIATURAS

%MG: percentual de massa gorda
%MM: percentual de massa magra
5HT: serotonina
AFO: atividades físicas ocupacionais
AG: ácidos graxos
AGNE: ácidos graxos não esterificados
AGMI: ácido graxo monoinsaturado
AGPI: ácido graxo poli-insaturado
AGS: ácido graxo saturado
ALL: atividades físicas de lazer e locomoção
ALT: alanina aminotransferase
Apo AI: apolipoproteína AI
Apo B: apolipoproteína B
AST: aspartato aminotransferase
ATP: adenosina trifosfato
BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro
BHE: barreira hematoencefálica
BIA: bioimpedância elétrica
B-Hidroxibutirato: beta-hidroxibutirato
CAT: catalase
CC: corpos cetônicos
CHO: carboidratos
CRF: corticotrofina
CT: colesterol total
CV: consulta virtual
DA: dieta de Atkins
DC: grupo controle
DCT: dieta cetogênica

DH: dieta hiperlipídica

DHA: ácido docosahexaenóico

DHW3: dieta hiperlipídica rica em ômega-3

DSM-5: manual de diagnóstico e estatístico de transtornos mentais

EFL: exercícios físicos no lazer

EPA: ácido eicosapentaenóico

ERN: espécies reativas de nitrogênio

ERO: espécies reativas de oxigênio

ET: escore total de atividade física

FA: fosfatase alcalina

GABA: gama-aminobutírico

GAMA GT: gama glutamil transferase

Glu: glutamato

GPR120: receptor acoplado à proteína G

HAM-A: escala de avaliação Hamilton para ansiedade

HAM-D: escala de avaliação Hamilton para depressão

HDAC: inibidor de histona deacetilase

HDL-C: colesterol associado à lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR: *homeostasis model assessment for insulin resistance*

HOMA- β : *homeostatic model assessment-Beta cell function*

HPA: eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

IDO: indoleamina 2,3-dioxygenase

IFN γ : interferon gama

IL-1 β : interleucina 1 β

IL-6: interleucina-6

IL-10: interleucina 10

IMC: índice de massa corporal

LDL-C: colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade

LHS: lipase hormônio-sensível

LIP: lipídios

LLP: lipase lipoproteica

LPS: lipopolissacarídeos

MADRS: escala de depressão de Montgomery-Asberg

mHipoE-44: células hipotalâmicas imortalizadas

M.I.N.I.: *Mini International Neuropsychiatric Interview*

N: núcleo

NFκB: fator nuclear kappa B

NMDA: n-metil d-aspartato

NPY: neuropeptídeo orexígeno-Y

Nrf-2: fator nuclear eritroide 2

O&NS: estresse oxidativo e nitrosativo

PCR: proteína c reativa

PPARγ: receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama

PTN: proteínas

QUICKI: *quantitative insulin sensitivity check index*

QUIN: ácido quinolínico

R: resistência

R24h: recordatório alimentar de 24 horas

SNC: sistema nervoso central

SOD: superóxido dismutase

T4: tiroxina livre

TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TDM: transtorno depressivo maior

TEP: tetraetoxipropano

TG: triglicérides

Th: linfócitos T auxiliares

TLR4: receptor do tipo Toll 4

TMR: taxa metabólica de repouso

TNFα: fator de necrose tumoral alfa

TNF-R: receptor do fator de necrose tumoral

TRICATS: metabólitos de triptofano

VCT: valor calórico total

VLCHF: *very-low-carbohydrate high-fat diet*

VLCHF/KD: *very-low-carbohydrate, high-fat ketogenic diet*

VLCKD: *very-low-carbohydrate ketogenic diet*

ω3: ácido graxo poli-insaturado da série ômega-3

ω6: ácido graxo poli-insaturado da série ômega-6

Xc: reactância

ZAN-BPD: escala de classificação de Zanarini para transtorno de personalidade borderline

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência de transtorno depressivo por regiões do mundo no ano de 2015.....	17
Figura 2 – Aspectos fisiopatológicos da conexão entre obesidade e depressão.....	24
Figura 3 – Delineamento do estudo.....	40
Figura 4 – Procedimento de análise dos ácidos graxos das membranas eritrocitárias.....	55
Figura 5 – Fluxograma de inclusão e perdas de pacientes segundo grupo e tempo de intervenção.....	58
Figura 6 – Avaliação antropométrica e de composição corporal dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	69
Figura 7 – Avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	75
Figura 8 – Avaliação da medicação psiquiátrica segundo tempo e tipo de intervenção.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais padrões de DHs quanto à distribuição de macronutrientes.....	26
Tabela 2 – Composição das intervenções dietéticas padrões.....	48
Tabela 3 – Caracterização demográfica, socioeconômica e clínica dos pacientes no momento basal (V0).....	60
Tabela 4 – Caracterização dietética dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	64
Tabela 5 – Perfil de ácidos graxos eritrocitários dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	67
Tabela 6 – Avaliação da atividade física habitual dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	72
Tabela 7 – Perfil bioquímico dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	80
Tabela 8 – Perfil lipídico dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	82
Tabela 9 – Perfil inflamatório e oxidativo dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	84
Tabela 10 – Perfil das subfrações de HDL dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.	86
Tabela 11 – Perfil das subfrações de LDL dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.....	87

1 INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA DEPRESSÃO E OBESIDADE

Depressão e obesidade são condições comuns e com implicações importantes para a Saúde Pública (VOS et al., 2010). A depressão tem prevalência mundial de 4,4% (WHO, 2017) e é considerada a terceira maior causa de incapacidade (COLLABORATORS, 2016). O Brasil ocupa a quarta posição na classificação de anos vividos com incapacidade (*GLOBAL BURDEN OF DISEASE*, 2017) com 5,8% da população acometida com depressão (WHO, 2017).

De modo semelhante, a prevalência de obesidade vem aumentando nos últimos 50 anos (BLÜHER, 2019). No Brasil houve aumento de 67,8% nos últimos treze anos, e o número de adultos obesos foi de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018 (BRASIL, 2018).

A depressão e a obesidade podem coexistir e são capazes de exacerbar de modo sinérgico as morbidades e a incapacidade física e mental presentes nesses indivíduos (MILANESCHI et al., 2019). De acordo com uma meta-análise de estudos longitudinais, observou-se que indivíduos com obesidade apresentaram 55% maior risco de se tornarem depressivos, enquanto que aqueles com depressão tiveram 58% maior risco de desenvolverem obesidade (LUPPINO et al., 2010).

Um episódio depressivo pode acontecer pela primeira vez em qualquer idade, porém a idade média da ocorrência do primeiro episódio é 25 anos em ambos os sexos (BROMET et al., 2011). Todavia, a prevalência de depressão é de 1,5 vezes maior em mulheres que em homens em todas as faixas etárias (a partir dos 15 anos de idade) e em todas as regiões do mundo. O Sudeste Asiático e o Pacífico Ocidental, que incluem a Índia e a China, respectivamente,

apresentam, em números absolutos quase a metade dos casos de transtorno depressivos descritos no mundo (**Figura 1**) (WHO, 2017).

Figura 1 – Prevalência de transtorno depressivo por regiões do mundo no ano de 2015.

Adaptado de: WHO, 2017.

O transtorno depressivo maior (TDM) é a forma mais clássica de depressão, caracterizado por um ou mais episódios com duração de, pelo menos, quinze dias, ocorrendo todos os dias e na maior parte do dia um humor deprimido (tristeza, vazio ou irritabilidade) e/ou perda de prazer por atividades antes consideradas motivantes (anedonia) (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014).

Outros sintomas que subsidiam o diagnóstico de TDM e auxiliam sua classificação de acordo com a gravidade, em leve, moderado e grave, é a alteração no peso e/ou apetite, insônia ou hipersonia, fadiga, sentimento de culpa, dificuldade de concentração e pensamento suicida. Esse quadro afeta significativamente a capacidade de equilíbrio do indivíduo e suas interações sociais (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014).

O curso do TDM é bastante variável, mas nas amostras populacionais 80% dos indivíduos atingem a remissão (que é a ausência de sintomas ou somente a presença de um ou dois sintomas no período de dois meses) em um ano (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014). Fatores relacionados a um TDM grave, como traumas na infância, início precoce do transtorno, comorbidade como transtorno de ansiedade ou dependência de álcool estão relacionados a um prognóstico ruim (BOSCHLOO et al., 2014).

Desta forma, quando a depressão se torna crônica, o que ocorre em uma a cada quatro pessoas com TDM (BOSCHLOO et al., 2014), o transtorno depressivo persistente é a forma mais comum, sendo diagnosticada quando as alterações de humor persistem por, pelo menos, dois anos em adultos e um ano em crianças (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014).

Quanto à etiologia, o TDM é uma doença multifatorial, com influências genéticas e ambientais, porém a interação desses ainda é pouco compreendida (NESTLER et al., 2002; OTTE et al., 2016). De acordo com FLINT e KENDLER (2014) cerca de 35% dos casos de TDM poderiam ser explicadas pela hereditariedade. Familiares de primeiro grau de pessoas com TDM têm duas a quatro vezes maior risco de desenvolver depressão (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION*, 2014), sendo mais frequente em mulheres que em homens (FLINT e KENDLER, 2014). Contudo, os determinantes ambientais parecem reunir os principais fatores de risco para o desenvolvimento da depressão (NESTLER et al., 2002). Os traumas de infância, como abuso emocional, sexual, físico e negligência são fortemente associados ao maior risco de desenvolver TDM (LI, D'ARCY e MENG, 2016).

O TDM pode apresentar subtipos clínicos que influenciam a variabilidade da associação da depressão com a obesidade (MILANESCHI et al., 2019). A depressão melancólica apresenta características de insônia, anorexia e perda de peso, enquanto que a depressão atípica é caracterizada por hipersonia, aumento de apetite e ganho de peso (*AMERICAN PSYCHIATRIC*

ASSOCIATION, 2014). Desta forma, um estudo realizado com pacientes depressivos, incluindo indivíduos desses dois subtipos clínicos, mostrou que o aumento do apetite (sintoma atípico) foi associado de forma positiva ao IMC (índice de massa corporal), circunferência da cintura e marcadores de inflamação [proteína C reativa (PCR) e fator de necrose tumoral alfa (TNF α)] (LAMERS et al., 2017). Além disso, um estudo multicêntrico desenhado para analisar a associação genética da depressão atípica e obesidade encontrou 15% dos casos nesse subgrupo e constatou que o aumento de apetite e do peso apresentaram uma correlação genética positiva robusta com IMC (MILANESCHI et al, 2017).

As estratégias terapêuticas convencionais para a depressão são baseadas em medicamentos que aumentam a neurotransmissão serotoninérgica, levando à inibição seletiva da recaptação de serotonina; melhorando a neurotransmissão noradrenérgica por meio da inibição da recaptação de noradrenalina; ou modulando ambos, como ocorre na administração de antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (OTTE et al., 2016). Todavia, esses medicamentos apresentam uma taxa de resposta ao tratamento, de forma geral, modesta, em torno de 50% (RUSH et al., 2006), além de poderem causar alguns efeitos adversos no início do tratamento, como náuseas, dores de cabeça, tontura, sintomas gastrointestinais e disfunção sexual, e a longo prazo podem predispor ao ganho de peso, a disfunção sexual e alterações no padrão do sono (OTTE et al., 2016). CIPRIANI et al. (2009) realizaram uma revisão sistemática e concluíram que o medicamento de escolha inicial para o tratamento da depressão moderada a grave em adultos de melhor custo-benefício seria a sertralina. Mais recentemente, CIPRIANI et al. (2018) produziram a mais abrangente meta-análise de ensaios clínicos em adultos com TDM incluindo 21 antidepressivos e concluíram que todos os antidepressivos foram mais eficazes que o placebo para tratar depressão. Eles evidenciaram a eficácia e aceitabilidade dos fármacos, sem identificar a melhor intervenção a ser prescrita. Apesar da eficácia clínica da maioria dos fármacos, o uso de terapias

complementares ou adjuvantes ainda faz-se necessário visando a otimização no manejo da depressão (CIPRIANI et al., 2018).

1.2 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA DEPRESSÃO E OBESIDADE

Do ponto de vista fisiopatológico, a depressão e a obesidade estão interconectadas, numa relação bidirecional de um ciclo vicioso (MILANESCHI et al., 2019), sendo a inflamação, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial alterações importantes presentes na depressão (ORIOLO et al., 2018) e obesidade (KYROU et al., 2006).

UHER et al. (2009) explanaram essa relação e evidenciaram que o sobrepeso e a obesidade são capazes de influenciar e predizer uma resposta mais fraca aos antidepressivos, sendo considerados fatores preditores de resistência ao tratamento da depressão. Mais recentemente, um estudo retrospectivo e multicêntrico realizado por RIZVI et al. (2014) mostrou que pacientes resistentes ao tratamento da depressão apresentaram maior IMC e ainda eram mais propensos a tomar fármacos para dislipidemias e diabetes. Neste mesmo ano, a Análise do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição 2009-2010 (NHANES) destacou a elevada prevalência de inflamação entre indivíduos com depressão, assim como a alta frequência de marcadores de obesidade, resistência à insulina e síndrome metabólica (RETHORST et al., 2014).

A obesidade é caracterizada como um estado inflamatório crônico e de baixa intensidade (SHELTON e MILLER, 2010). A hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos presentes na obesidade podem atingir um limiar que favorece o estresse nos adipócitos (REILLY, 2017) e um fluxo sanguíneo insuficiente para manter o aporte adequado de oxigênio em todas as células

e tecidos. Desta forma, a hipóxia nos adipócitos tem sido proposta como responsável por desencadear uma resposta inflamatória, levando ao aumento do fluxo sanguíneo local e estímulo à angiogênese (TRAYHURN et al., 2004). Isso resulta em infiltração de macrófagos e inflamação no tecido adiposo, com aumento de interleucina-6 (IL-6) e $\text{TNF}\alpha$ secretados pelos macrófagos. A IL-6 ao nível sistêmico é forte estímulo positivo para os hepatócitos passarem a produzir PCR com consequente ativação da cascata inflamatória (SHELTON e MILLER, 2010).

Na obesidade, o excesso de ácidos graxos livres gerado pela inibição da lipase lipoproteica (LLP) e ativação da lipase hormônio-sensível (LHS), atua como forte estímulo para iniciar e manter a resposta inflamatória. Os ácidos graxos normalmente podem ser oxidados via beta-oxidação ou armazenados na forma de triglicérides nos tecidos hepático e adiposo. Porém, o excesso de ácidos graxos sobrecarrega a capacidade oxidativa e de armazenamento, resultando em acúmulo de intermediários de ácidos graxos, gerando resistência à insulina e inflamação. Nos macrófagos e adipócitos, os ácidos graxos livres são capazes de se ligarem a receptores Toll-like 4 (TLR4) e ativarem a cascata inflamatória (ROCHA e LIBBY, 2009).

A obesidade também pode gerar inflamação por meio do aumento da permeabilidade intestinal. Esse processo resulta na translocação de lipopolissacarídeo (LPS) produzido por bactérias gram-negativas intestinais para a circulação sistêmica. O LPS é capaz de se ligar ao TLR4 em macrófagos e adipócitos, desencadeando a ativação do fator nuclear kappa B ($\text{NF-}\kappa\text{B}$), com consequente estímulo à expressão de genes pró-inflamatórios (SAAD, SANTOS e PRADA, 2016).

Nenhum mecanismo estabelecido pode explicar toda a complexidade da depressão (OTTE et al., 2016). Entretanto, o processo inflamatório também está presente no desenvolvimento e manutenção da depressão, sendo a inflamação periférica um fator agravante. De acordo com MAES et al., (2009) pacientes depressivos apresentam aumento na

concentração de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, interferon gamma (IFN γ) e TNF α , em detrimento da redução nas citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10).

Ao nível cerebral, a micróglia interage com as citocinas pró-inflamatórias e a imunidade mediada por células (HAAPAKOSKI et al., 2016) e, por sua vez, libera mais mediadores pró-inflamatórios, induzindo estresse oxidativo e degeneração neuronal (YIRMIYA et al., 2015).

As citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas na depleção da serotonina no sistema nervoso central (SNC) (PACE et al., 2007). Isso ocorre por meio da ativação da enzima indoleamina 2,3-dioxygenase (IDO) que converte triptofano em quinurenina. Em situações fisiológicas, há maior formação de ácido quinurênico, protetor de neurotoxicidade, pois os astrócitos não têm uma reserva enzimática adequada para formar ácido quinolínico. Porém, na presença de inflamação, a via de formação de ácido quinolínico a partir de quinurenina é facilitada, aumentando a atividade dos receptores de N-metil D-Aspartato (NMDA), gerando toxicidade neuronal (SAVITZ et al., 2015). Ademais, pacientes com TDM apresentam disfunção e redução no número de astrócitos (NAGY et al., 2015).

Em se tratando da relação entre inflamação e neurogênese, estudos experimentais baseados na análise do hipocampo de animais sugerem que a inflamação periférica é capaz de reduzir o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma das neurotrofinas mais estudadas (WU et al., 2007).

A depressão também tem sido associada com estresse oxidativo e nitrosativo (MAES et al., 2011) e disfunção mitocondrial (SOUZA et al., 2014). O excesso de espécies reativas de oxigênio (ERO) no cérebro pode gerar danos oxidativos a componentes vitais, que **induzem morte celular** (FLEURY et al., 2002). Logo, a depressão é marcada por um desbalanço entre a neurodegeneração e a neurogênese, a favor da degradação neuronal em detrimento da formação de novos neurônios (MAES et al., 2009).

Somado a isso, alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) estão presentes na depressão e obesidade. As citocinas pró-inflamatórias podem suprimir a sinalização de receptores de glicocorticoides e gerar resistência. Desta forma, o *feedback* negativo natural recebido pelo hipotálamo e hipófise quando as concentrações de glicocorticoides estão elevadas é prejudicado, mantendo-se um estado de hipercortisolemia (PACE et al., 2007) capaz de promover toxicidade neuronal (MAES et al., 2009). Na obesidade, o aumento de citocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo visceral pode agir como um gatilho para a ativação do eixo HPA, de modo que a hipercortisolemia favoreça o processo de hipertrofia e hiperplasia nos adipócitos e vice-versa (KYROU et al., 2006).

Além disso, o excesso de cortisol na corrente sanguínea pode favorecer a integridade das *tigh junctions*, contribuindo negativamente na permeabilidade intestinal (CRYAN e DINAN, 2012). Essas observações reforçam a relação bidirecional entre intestino e cérebro e consequente papel da microbiota no desenvolvimento de depressão, conforme observado no estudo de KELLY et al. (2016). A **Figura 2** resume os aspectos fisiopatológicos que conectam a obesidade e a depressão.

1.3 DIETAS HIPERLIPÍDICAS

As dietas hiperlipídicas (DHs) são dietas ricas em gorduras, que apresentam uma considerável variação em sua composição quanti e qualitativa (GANO et al., 2014; ASTRUP et al., 2014; FEINMAN et al., 2015).

Dos diversos padrões de DHs existentes, a dieta de Atkins (DA) é um modelo dietético hiperlipídico proposto para tratar a obesidade desde 1970 (ATKINS, 1973), a pesar de não ser o padrão dietético recomendado pelas diretrizes brasileiras de obesidade. A DA é composta de aproximadamente 59% de gorduras e 5% de carboidratos na fase inicial para indução de cetogênese, chegando a 19% de carboidratos na fase de manutenção (ASTRUP et al., 2004). Mais recentemente, surgiram outros padrões de DHs com algumas adaptações para tratar a obesidade, como a dieta cetogênica muito baixa em carboidratos (*very-low-carbohydrate ketogenic diet* – VLCKD) caracterizada pela restrição de carboidratos em torno de 20 a 50 g/dia, enquanto as quantidades oferecidas de proteínas e gorduras são variáveis (FEINMAN et al., 2015). Mais recentemente, novos padrões de DHs têm sido descritos, tais como a dieta rica em gordura muito baixa em carboidratos (*very-low-carbohydrate high-fat diet* – VLCHF) e a dieta rica em gordura cetogênica muito baixa em carboidratos (*very-low-carbohydrate, high-fat ketogenic diet* – VLCHF/KD), sendo que a VLCHF/KD limita o consumo de proteína a quantidades moderadas de 1,2 a 1,5 g/kg de peso/dia, sem restrição de gorduras e calorias totais (KIRKPATRICK et al., 2019).

A **Tabela 1** resume as principais DHs utilizadas no contexto neurológico e tratamento da obesidade, ressaltando as diferentes composições em termos de macronutrientes.

Em termos hormonais, as baixas concentrações de carboidratos disponíveis na DH promovem uma menor secreção de insulina, e todas as vias anabólicas orquestradas por ela são reduzidas, como a glicogênese. Em paralelo, existe um aumento de glucagon e ativação de reações lipolíticas e glicogenolíticas, associado ao estímulo para produção de glicose através da gliconeogênese (GERSHUNI et al., 2018).

A restrição de carboidratos (< 20 até 50 g/dia) é capaz de induzir a depleção do glicogênio (glicogenólise) e, assim, com o elevado conteúdo lipídico das DHs, os ácidos graxos passam a ser metabolizados no fígado, produzindo corpos cetônicos (CC) (acetoacetato, acetona

e β -hidroxibutirato), que são então transportados para tecidos como músculo e cérebro, onde são convertidos a acetil-CoA para produção de energia, e passam a ser o principal substrato para o metabolismo energético sistêmico e cerebral (NEWMAN e VERDIN, 2014).

Tabela 1 – Principais padrões de DHs quanto à distribuição de macronutrientes.

Dietas hiperlipídicas	CHO (%VCT/dia)	PTN (%VCT/dia)	LIP (%VCT/dia)
Dieta cetogênciã clássica	3	7	90
Dieta cetogênica com triglicérides de cadeia média	20	10	70
Dieta de Atkins modificada	5	25	70
Dieta de Atkins*	5	36	59
<i>Very-low-carbohydrate ketogenic diet</i> (VLCKD)**	<10 (<20 - 50 g/dia)	Variado	Variado
<i>Very-low-carbohydrate high-fat diet</i> (VLCHF)***	<10 (<20 - 50 g/dia)	Variado	Variado
<i>Very-low-carbohydrate, high-fat ketogenic diet</i> (VLCHF/KD)	<10 (<20 - 50 g/dia)	~10 (1,2 - 1,5 /kg)	70 - 80

*Fase inicial de indução.

**Recomenda-se na fase inicial de indução o uso dos padrões de dieta Atkins ou dieta hiperproteica associados.

***Sem recomendação específica de proteínas.

Abreviaturas: CHO, carboidratos; LIP, lipídios; PTN, proteínas; VCT, valor calórico total.

Fonte: GANO et al. (2014); ASTRUP et al. (2014); FEINMAN et al. (2015); KIRKPATRICK et al. (2019).

Em conjunto, esses processos fisiológicos podem promover mudanças que estão associadas aos principais efeitos metabólicos positivos das DHs, como perda de peso, melhora de marcadores lipídios, de PCR, na concentração de insulina e glicemia em jejum (GERSHUNI et al., 2018).

O β -hidroxibutirato é capaz agir em vias que têm implicações importantes na patogênese e tratamento de doenças metabólicas, como a obesidade e o diabetes. O β -hidroxibutirato é um inibidor de histonas deacetilases (HDAC's), ou seja, é capaz de inibir a desacetilação de resíduos de lisina nas histonas, estimulando a expressão gênica. Isso implica na regulação direta do

metabolismo da glicose dependente de HDAC, aumento da biogênese mitocondrial, melhora da sensibilidade à insulina, aumento da taxa metabólica e resistência ao estresse oxidativo (NEWMAN e VERDIN, 2014).

A perda de peso corporal promovida pelas DHs pode estar associada a mecanismos pouco esclarecidos sobre o gasto energético e a ingestão alimentar, como a modulação da taxa metabólica basal, o aumento da gliconeogênese, efeito térmico da proteína, aumento do gasto metabólico, aumento da lipólise no tecido adiposo, efeito diurético dos CC, redução das concentrações de insulina, modulação do apetite e efeito supressor dos CC sobre o apetite (GERSHUNI et al., 2018).

No contexto neurológico, os CC são capazes de agir em diversas funções cerebrais, modulando neurotransmissores (glutamato e gama-aminobutírico - GABA), canais iônicos (LIMA et al., 2014) e monoaminas (BRIETZKE et al., 2018).

O acetoacetado e o β -hidroxibutirato são capazes de aumentar o neurotransmissor inibitório GABA por meio da redução do aspartato, que é um modulador inibitório da enzima glutamato descarboxilase, que converte α -cetoglutarato em GABA. O acetoacetato também é capaz de inibir a liberação de glutamato de suas vesículas, resultando em menor excitação neuronal (LIMA et al., 2014), que pode ser um potencial redutor da toxicidade neuronal presente no ambiente inflamatório da depressão. Desta forma, a modulação do conteúdo de GABA e glutamato pode ser benéfica para a melhora do humor (BRIETZKE et al., 2018).

Quanto às monoaminas, os CC parecem estar envolvidos na modulação de serotonina, apesar de não está claro, os efeitos podem ocorrer no metabolismo da quinurenina, que se encontra alterado na presença de inflamação e resulta na depleção de serotonina (BRIETZKE et al., 2018).

Estudos veem mostrando um papel modulador dos CC também em vias de sinalização celular, como pela ativação do fator nuclear eritroide 2 (Nrf-2) (CARMONA-APARICIO et al.,

2015; Milder e Patel, 2011), que é um regulador chave na cascata antioxidante, capaz de modular a expressão de genes responsáveis pela produção de proteínas que atuam no equilíbrio oxidativo. O Nrf2 ainda desempenha uma relação oposta com NFκB, ainda não completamente esclarecida, mas que mostra que o Nrf2 pode ter um importante papel também na regulação inflamatória (Belezza et al., 2018).

Gano, Patel e Rho (2014) compilaram os possíveis mecanismos das DHs na melhora da função cerebral e também metabólica, tanto diretamente pelos seus efeitos na redução da glicólise, aumento da oxidação de ácidos graxos e produção de CC, bem como por vias de sinalização energética, resultando na regulação de neurotransmissores, melhora da função mitocondrial, capacidade antioxidante, integridade sináptica e neuroproteção.

Em conjunto, é provável que os efeitos metabólicos e neurológicos das DHs sejam potencialmente benéficos para tratar pacientes com obesidade e depressão.

1.4 MODULAÇÃO DIETÉTICA DA OBESIDADE

No contexto da obesidade, o planejamento alimentar hipocalórico é o tratamento dietoterápico clássico para induzir a perda de peso. A restrição calórica indicada varia de 500 a 1000 kcal por dia, tendo as necessidades energéticas do indivíduo como referência e podendo promover uma perda de 0,5 a 1 kg de peso por semana (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, 2016).

Johnstone et al. (2008) realizaram um estudo com obesos e testaram duas dietas ad libitum, uma delas era uma DH de 30% de proteínas, 4% de carboidratos e 66% de lipídios, e a outra era composta por 30% de proteínas, 35% de carboidratos e 35% de lipídios, administradas

durante quatro semanas. Os indivíduos que seguiram a DH apresentaram um estado de cetose, apresentaram menor ingestão energética, menos fome e maior perda de peso em comparação aos indivíduos que seguiram o outro perfil dietético sem indução de cetose. Uma revisão sistemática e meta-análise que analisou estudos com padrões dietéticos indutores de cetose concluiu que devido à heterogeneidade dos estudos e de fatores confundidores não foi possível determinar se a inibição do apetite foi de fato devido aos CC. Porém, é plausível pensar que a cetose promova inibição do apetite, por meio do papel modular dos CC sobre os hormônios reguladores do apetite (GIBSON et al., 2014).

Uma meta-análise baseada em ensaios controlados comparou a administração de dois tipos de dietas para o tratamento do sobrepeso e obesidade em adultos. Uma dieta rica em gorduras e muito baixa em carboidratos (≤ 50 g/dia) e outra dieta com menos de 30% ao dia proveniente de gorduras, administradas por, pelo menos, doze meses. Os indivíduos seguindo a dieta rica em gorduras e muito baixa em carboidratos obtiveram maior perda de peso, maior redução de triglicérides e aumento de HDL e LDL-colesterol (BUENO et al., 2013).

Em 2014, foi realizado um ensaio clínico randomizado com uma intervenção dietética semelhante à descrita no estudo de Bueno et al. (2013). A diferença foi no máximo de carboidratos permitidos ao dia, sendo de 40g para a dieta pobre em carboidratos, sem restrição calórica definida. O estudo contou com 119 adultos com obesidade sem doença cardiovascular e sem diabetes, acompanhados por um ano. Os resultados foram semelhantes ao de Bueno et al. (2013), onde a dieta rica em gorduras e muito baixa em carboidratos gerou maiores reduções no peso, na massa gorda, na razão colesterol total e HDL-colesterol, triglicérides e PCR, e maior aumento de HDL-colesterol em relação à intervenção dietética com menos de 30% de gorduras associada a 55% de carboidratos ao dia. A glicemia não alterou nos dois grupos, mas as duas dietas foram eficazes em reduzir a insulina (BAZZANO et al., 2014).

Estudos que comparam como ponto de corte o consumo de dietas com mais de 30% e menos que 30% do total energético proveniente de gorduras apresentam resultados diferentes dos anteriores. Uma meta-análise foi realizada incluindo indivíduos com sobrepeso e obesidade sob intervenção com dietas com mais de 30% do consumo total energético de gorduras e dietas com $\leq 30\%$ de gorduras, isocalóricas ou hipocalóricas. Somente dietas hipocalóricas geraram redução significativa de perda de peso no grupo com dieta com maior teor de gorduras em comparação com o grupo com dieta com menos gorduras. Associações significativas foram observadas entre os conteúdos mais baixos de colesterol total e a menor ingestão de gorduras saturadas e maior ingestão de gorduras poli-insaturadas. O aumento do HDL-colesterol foi relacionado à maiores quantidades de gorduras totais, principalmente, gorduras monoinsaturadas em dietas ricas em gorduras, enquanto os valores de triglicérides foram associados a maior ingestão de carboidratos (SCHWINGSHACKL e HOFFMANN, 2013).

LU et al., (2018) realizaram uma meta-análise com desenho similar ao estudo de Schwingshackl e Hoffmann (2013). Os autores não encontraram diferenças entre as duas dietas na perda de peso e nos parâmetros metabólicos de glicose, insulina e PCR. Entretanto, foi verificado aumento significativo no colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol, e uma redução de triglicérides no grupo que recebeu a dieta com mais de 30% em gorduras em comparação com a dieta com menor concentração de gorduras. Porém, a ausência da descrição do perfil de gorduras dietética nos estudos limitou uma análise mais profunda.

Mais recentemente, os resultados de uma Força-Tarefa Nacional de Nutrição e Estilo de Vida da Associação Lipídica (2019) conclui que dietas restritas em carboidratos (10 – 25%) e com valores de gorduras entre 25 e 45% do total energético e padrões VLCHF/KD quando comparadas às intervenções com altas concentrações de carboidratos (45 – 65%) e menor teor de gorduras (25 – 35%): 1) Podem promover melhorias nos triglicérides e HDL-colesterol, controle glicêmico e redução nos medicamentos para diabetes, mas têm efeitos conflitantes no

LDL-colesterol, sendo o controle da ingestão de ácidos graxos saturados (AGS) crucial para prevenir aumentos significativos no LDL-colesterol; porém, após cerca de 2 anos de seguimento, não houve diferenças para a maioria dos marcadores de risco cardiometabólicos; 2) Podem resultar em maior perda de peso até 6 meses de intervenção em relação às dietas com alto conteúdo de carboidratos; entretanto a longo prazo a perda de peso torna-se equivalente (KIRKPATRICK et al., 2019).

Portanto, o uso de DHs no manejo a obesidade ainda não permitem o estabelecimento de consensos; fato que motiva a realização de novas investigações.

1.5 MODULAÇÃO DIETÉTICA DA DEPRESSÃO

Na última década emergiram relevantes estudos epidemiológicos e de intervenções nutricionais dentro da psiquiatria como estratégia de tratamento adjuvante à depressão (BERK e JACKA, 2019; SARRIS, 2019), visto que os tratamentos convencionais não são efetivos em parte da população, ainda mais quando o transtorno está associado a morbididades, como a obesidade (UHER et al., 2009).

Diante desse cenário, os ácidos graxos dietéticos vêm sendo correlacionados de forma diferente com sintomas depressivos (FERNANDES et al., 2017). Estudos *in vitro* mostram que o ácido palmítico, bem como o ácido láurico e o esteárico foram capazes de desencadear a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF α e IL-6) e induziram neuroinflamação em astrócitos cultivados. De modo contrário, os ácidos graxos poli-insaturados (AGPIs) foram incapazes de induzir a liberação de citocinas (GUPTA et al., 2012). No estudo de FICK et al., (2011) observou-se que o tratamento de células hipotalâmicas imortalizadas (mHipoE-44) com

ácido palmítico induziu a super expressão do neuropeptídeo orexígeno-Y (NPY). Esses resultados sugerem que os AGSs podem desempenhar um papel negativo na regulação da ingestão de alimentos e, conseqüentemente, na obesidade, a depender do tipo de ácido graxo. Em humanos, um estudo transversal relatou uma correlação positiva entre sintomas depressivos e as concentrações séricas de ácido palmítico (TSUBOI et al., 2013).

De modo contrário, KUROTANI et al. (2014) identificaram que os indivíduos com alto conteúdo de AGPIs da série ômega-6 ($\omega 6$) nos ésteres de colesterol obtiveram 46% menor chance de apresentarem sintomas depressivos em relação aos sujeitos com concentrações mais baixas de ômega-6.

Quanto aos AGPIs da série ômega-3 ($\omega 3$), MAMALAKIS et al. (2006) mostraram uma correlação inversa forte entre as concentrações de ácido docosahexaenóico (DHA) no tecido adiposo e sintomas depressivos. Outro estudo demonstrou que pacientes com depressão têm concentrações mais baixas de $\omega 3$ nos eritrócitos e plasma quando comparados a indivíduos saudáveis (PEET et al., 1998). De modo contrário, as concentrações sanguíneas elevadas de $\omega 3$ foram associadas com a diminuição do risco de sintomas depressivos em adultos (KUROTANI et al., 2014; HORIKAWA et al., 2016).

Uma meta-análise incluindo pacientes com transtornos de humor suplementados com $\omega 3$ durante quatro semanas ou mais, mostrou que o $\omega 3$ exerceu efeitos antidepressivos. Apesar dessas associações, os autores destacaram que era prematuro assumir o papel antidepressivo do $\omega 3$ devido à heterogeneidade dos estudos (LIN e SU, 2007). Posteriormente, outra meta-análise forneceu evidências de que a suplementação de $\omega 3$, uma média 1,39g de ácido eicosapentaenóico (EPA) e DHA (com variação de 0,63 – 6,2 g de EPA e 0,27 – 3,4 g de DHA), tem efeitos clínicos benéficos sobre o estado depressivo e que a eficácia clínica possivelmente está mais associada ao EPA (GROSSO et al., 2014).

Em 2017, um estudo piloto aberto não controlado por placebo de 8 semanas com pacientes depressivos, teve como objetivo verificar o impacto de baixas doses de DHA no tratamento adjuvante da depressão leve e moderada. Vinte e um pacientes receberam 260 mg de DHA por dia e cinco participantes receberam 520 mg ao dia de DHA. Quatorze pacientes (54%) demonstraram resposta clínica positiva ao tratamento, ou seja, reduziram mais que 50% dos pontos da escala *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), e 12 pacientes (46%) atingiram a remissão (pontuação ≤ 7 na HAM-D) (SMITH, 2017).

Embora o $\omega 3$ possa ter efeito terapêutico na depressão, os mecanismos subjacentes ainda não estão claros (GROSSO et al., 2014). Ao nível cerebral, o $\omega 3$ pode influenciar a neurogênese (BELTZ et al., 2007) e a liberação de serotonina (MAES et al., 1999). Um estudo realizado com animais submetidos a uma dieta rica em $\omega 3$ (2g/kg de dieta de EPA e 9g/kg de dieta de DHA) mostrou redução na sinalização do BDNF, no conteúdo de 5-HT extracelular e aumento na diferenciação neuronal (ZEMDEGS et al., 2018).

Algumas possíveis vias moduladas pelo $\omega 3$ que poderiam explicar seu efeito positivo na depressão incluem a alteração na fluidez de membrana produzindo melhora na transmissão serotoninérgica e dopaminérgica, a regulação do EPA na disfunção do eixo HPA, reduzindo a expressão do fator de liberação de corticotrofina (CRF) e secreção de corticosterona, e por vias anti-inflamatórias (GROSSO et al., 2014).

Os efeitos anti-inflamatórios do $\omega 3$ são diversos, sendo os principais e mais investigados aqueles envolvendo a produção de eicosanoides com menor potencial inflamatório em relação aos produzidos pelo ácido araquidônico (BAGGA et al., 2003), a produção de mediadores anti-inflamatórios e de resolução de inflamação (resolvinas, protectinas e maresinas) (SERHAN et al., 2000; SERHAN et al., 2002; HONG et al., 2003), a capacidade de alterar a fluidez da membrana pela modificação na composição dos fosfolipídios e a capacidade de alterar *lipid raft*

em tamanho e/ou estabilidade e seu papel na supressão da sinalização de ativação de células CD4 + (KIM et al., 2014).

Além disso, o $\omega 3$ pode modular a expressão gênica da sinalização inflamatória por meio da inativação da via de transdução do sinal de NF- κ B, por meio da inibição do recrutamento de TLR4 (WONG et al., 2009), da ativação do GPR120 (OH et al., 2010) e do receptor intracelular PPAR γ (KONG et al., 2010).

Nosso grupo recentemente avaliou por meio de ensaio clínico controlado o papel modulador da DCT rica AGPIs sobre a resposta clínica e o risco cardiometabólico de pacientes com epilepsia. Nossos resultados evidenciaram pela primeira vez que a modulação qualitativa dos ácidos graxos na DH pode manter a eficácia clínica, induzindo menores alterações lipídicas e oxidativas sistêmicas, quando comparada às DCTs clássicas (PRUDENCIO, 2018).

Em 2017 foi publicado um dos primeiros ensaios controlados randomizados que mostrou que mudanças dietéticas saudáveis, baseadas na dieta do Mediterrâneo, associadas com a suplementação de $\omega 3$, trouxeram benefícios para a saúde mental de pessoas com depressão (PARLETTA et al., 2017). O primeiro estudo a avaliar, por meio de imagem de difusão por ressonância magnética, os efeitos dos ácidos graxos na substância branca de pacientes depressivos mostrou que o déficit da substância branca na depressão melhorou após 6 semanas de suplementação com 4g/dia de óleo de peixe (1,6g de EPA e 0,8g de DHA) (CHHETRY et al., 2016).

Neste mesmo ano foi publicado o estudo SMILES, um ensaio clínico controlado e randomizado projetado para investigar a eficácia de uma intervenção dietética para o tratamento de adultos depressivos (moderados e graves) por doze semanas. Trinta e quatro pacientes foram alocados no grupo controle e 33 pacientes receberam intervenção dietética que contou com sete sessões individuais de aconselhamento nutricional realizado por nutricionista clínico. A intervenção era baseada em um padrão alimentar modificado da dieta Mediterrânea criado pelos

pesquisadores com uma composição de 18% de proteínas, 40% de gorduras, 37% de carboidratos, 2% de álcool e 3% de fibras. Não houve rigor quantitativo da dieta, pois o objetivo não era promover a perda de peso, apenas modificação na qualidade alimentar. Após 12 semanas de intervenção, o grupo com suporte dietético apresentou melhora significativa na escala de classificação de depressão de Montgomery–Asberg (MADRS) em relação ao grupo controle. Além disso, a remissão (definida como MADRS < 10) foi alcançada em 32,3% (n=10) e 8,0% (n=2) nos grupos intervenção e controle, respectivamente. Esses resultados forneceram evidências preliminares para o uso da dieta como estratégia eficaz para o tratamento de episódios depressivos maiores (JACKA et al., 2017).

Mais recente foi publicado o primeiro estudo combinando uma intervenção com potencial efeito na obesidade e depressão. O estudo RAINBOW, que teve por objetivo melhorar o humor e também o peso corporal por meio de um tratamento integrado. O total de 409 pacientes com depressão e obesidade (IMC > 30 kg/m²) participaram do ensaio clínico randomizado com duração de 12 semanas. Eles foram distribuídos em dois grupos, o controle e o de intervenção, onde os pacientes receberam um tratamento comportamental baseado no Programa de Prevenção de Diabetes de perda de peso, terapia e medicação, se necessário. Os resultados mostraram que uma intervenção colaborativa integrada reduziu significativamente o IMC [média de 36,7 (6,9) para 35,9 (7,1) kg/m²] e os sintomas depressivos avaliados pela lista de verificação de sintomas de depressão (SCL-20), onde se observou redução média de 1,5 (0,5) para 1,1 (1,0) pontos em relação ao grupo controle de 1,5 (0,6) para 1,4 (1,3) pontos. Entretanto, os autores ponderaram que os tamanhos dos efeitos foram modestos e de importância clínica incerta (MA et al., 2019).

1.6 JUSTIFICATIVA

Portanto, tendo por base o crescente número de estudos no campo da psiquiatria nutricional e manejo da obesidade, visando à identificação e/ou desenvolvimento de novas estratégias de tratamentos eficazes para a depressão e obesidade, pautadas em intervenções nutricionais, torna-se relevante a realização de ensaios clínicos associados ao potencial efeito modulador das dietas hiperlipídicas e hipocalóricas ricas em $\omega 3$.

Essa abordagem representa uma janela de oportunidades voltada à avaliação de protocolos de tratamentos multidisciplinares baseados em evidências científicas.

1.7 HIPÓTESES

Nossa hipótese foi que a dieta hiperlipídica e hipocalórica rica em ômega-3 (DHW3) associada ao tratamento farmacológico promoverá:

1. Maior eficácia na melhora dos sintomas depressivos;
2. Um efeito sinérgico ao fármaco que se traduzirá em menor dose de antidepressivo;
3. Perda de gordura corporal e,
4. Diminuição ou impacto nulo nos parâmetros bioquímicos quando comparados aos grupos que receberam exclusivamente o medicamento e dieta hiperlipídica associada ao fármaco.
5. Eficácia clínica superior à observada nos grupos DH e Controle, respectivamente e seguindo essa ordem.

2 OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto de uma dieta hiperlipídica e hipocalórica rica em ômega-3 na resposta clínica e no risco cardiometabólico de pacientes com depressão e obesidade.

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O desenho do estudo foi do tipo ensaio clínico, controlado, randomizado, paralelo e aberto.

O estudo incluiu indivíduos de ambos os sexos, de 18 a 50 anos, com diagnóstico de depressão e obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). A divulgação ocorreu por meio de cartazes, *site* criado para a pesquisa (<https://neurofatusp.wixsite.com/neurofat>), *site* da Universidade de São Paulo e mídias sociais. Houve também apoio da assessoria de imprensa do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP) e divulgação entre psiquiatras do IPq-HCFMUSP.

Os interessados em participar foram contatados por telefone e triados de acordo com os critérios de inclusão da pesquisa.

O delineamento do estudo é apresentado na **Figura 3**. A inclusão de pacientes foi realizada por meio da aplicação do questionário *Mini-international Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) (**Anexo 1**) (SHEEHAN et al., 1998) realizada pelo psiquiatra da equipe para confirmação do diagnóstico de TDM.

Os pacientes incluídos no estudo foram distribuídos em três grupos:

Grupo Dieta Hiperlipídica (DH): recebeu uma dieta hiperlipídica e hipocalórica associada a medicamento.

Grupo Dieta Hiperlipídica rica em Ômega-3 (DHW3): recebeu uma dieta hiperlipídica rica em ômega-3 e hipocalórica associada a medicamento.

Grupo Controle (DC): recebeu apenas uma intervenção medicamentosa para o tratamento da depressão.

O estudo teve duração de 6 semanas e seguimento com encontros presenciais nas semanas 0, 2, 4 e 6 (V0, V2, V4 e V6) e virtuais (por videoconferência) em V1 e V3. Em todos os encontros (presenciais e por videoconferência) foi aplicada a HAM-D 21 para acompanhamento dos sintomas depressivos dos pacientes. A avaliação nutricional incluía a avaliação da composição corporal e clínica, caracterização socioeconômica e demográfica, avaliação de consumo alimentar e de atividade física, e foi realizada em todos os encontros presenciais. A coleta de sangue foi realizada na primeira e última visita (V0 e V6).

Figura 3 – Delineamento do estudo.

*Avaliação psiquiátrica: *Hamilton Depression Rating Scale*, *Hamilton Anxiety Rating Scale*, e *Clinical Global Impression* – severidade e mudança. **Avaliação nutricional: Avaliação clínica; Caracterização socioeconômica e demográfica; Avaliação de consumo alimentar; Avaliação da composição corporal; Avaliação de atividade física. Abreviações: TDM, transtorno depressivo maior; M.I.N.I., *Mini-international Neuropsychiatric Interview*; DH, grupo dieta hiperlipídica; DHW3, grupo dieta hiperlipídica rica em ômega-3; DC, grupo controle; CV, consulta virtual.

O projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo sob o número 00991218.0.0000.0068. Todos os participantes do estudo passaram pelo processo de esclarecimento e assinaram o termo de consentimento (TCLE) antes de iniciarem o protocolo (**Anexo 2**). Todos os procedimentos presentes neste estudo seguiram as normas do Conselho Nacional de Saúde, no que se refere à ética em pesquisa com seres humanos (BRASIL, 2012).

3.2 TAMANHO DA AMOSTRA

Os indivíduos foram selecionados de forma consecutiva e não probabilística considerando os critérios de inclusão e não inclusão do estudo, no período de novembro de 2018 a julho de 2019.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E NÃO INCLUSÃO

Os critérios de inclusão e não inclusão foram avaliados em dois momentos, na triagem inicial realizada por telefone com os interessados em participar do estudo e na primeira consulta (V0) por meio de entrevista direta.

3.3.1 Critérios de Inclusão

- Idade entre 18 a 50 anos;
- $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$;
- Diagnóstico de episódio depressivo maior (TDM), unipolar de acordo com os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (*AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014*);
- Escores de *Hamilton rating scale for depression* (HAM-D 17) maiores ou iguais a 14 (*ZIMMERMAN et al., 2013*);
- Não estar em uso de tratamento medicamentoso antidepressivo;
- Acesso à internet;
- Ler, escrever e entender português;
- Desejo de perder peso;
- Não estar em menopausa;
- Não estar sob tratamento farmacológico para dislipidemias e hipoglicemiantes há menos de 3 meses.

3.3.2 Critérios de Não Inclusão

- Ideação suicida presente ou tentativa de suicídio nos últimos 2 anos;

- Presença de outros transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno de personalidade ou transtorno relacionado à substância;
- Sintomas depressivos que podem ser explicados por outras condições clínicas, como hipotireoidismo ou anemia;
- Diabetes mellitus tipo 1 ou uso de insulina;
- Obesidade induzida por outras doenças endócrinas ou por drogas;
- Uso de qualquer dieta ou medicações para perda de peso nos últimos 6 meses;
- Insuficiência hepática ou renal grave;
- Litíase renal;
- Gota;
- Doenças neurológicas e clínicas graves, como câncer;
- Doença cardiovascular ou cerebrovascular atual, como arritmia, ou eventos anteriores nesses sistemas;
- Hipertensão arterial não controlada;
- Uso contínuo de anti-inflamatórios e corticoides;
- Alterações hidroeletrolíticas;
- Ter realizado cirurgia bariátrica nos últimos 12 meses;
- Gravidez, amamentação ou ausência de métodos contraceptivos adequados;
- Diagnóstico de bulimia ou anorexia atual ou pregresso.

3.4 AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA

O questionário M.I.N.I (**Anexo 1**) foi aplicado na primeira visita (V0) pelo psiquiatra da equipe para confirmação do diagnóstico de TDM e para excluir outros transtornos psiquiátricos. Foi utilizada também neste primeiro momento, a Escala de Classificação de Zanarini para Transtorno de Personalidade Borderline (ZAN-BPD) (ZANARINI et al., 2003) (**Anexo 3**) auto aplicada pelo paciente com o intuito de não incluir indivíduos com este transtorno, sendo excluídos aqueles cuja pontuação (respostas positivas) foi igual ou superior a 8.

A avaliação dos sintomas depressivos foi realizada por meio da escala *Hamilton rating scale for depression* (HAM-D 21) (HAMILTON, 1960) e *Clinical Global Impression – severidade e mudança* (PETKOVA et al., 2000), que foi aplicada em todas os encontros presenciais e virtuais pelo psiquiatra da equipe (**Anexo 4**). A avaliação pela HAM-D exigiu ajuste para o item 16, que avalia se houve perda de peso do paciente. Como a intervenção nutricional proposta teve como objetivo promover a perda de peso, o que se sobrepõe a avaliar a perda de peso como um sintoma depressivo, o item 16 da HAM-D não foi pontuado em nenhuma visita (V0 a V6).

A resposta ao tratamento foi considerada como uma redução de 50% ou mais na pontuação total da HAM-D do início (V0) até o final do estudo (V6). Ao passo que a remissão foi definida pelos valores da HAM-D ≤ 7 pontos na última semana da intervenção (V6) (RIEDEL et al., 2010).

3.5 AVALIAÇÃO DEMOGRÁFICA, SOCIOECONÔMICA E CLÍNICA

A caracterização sociodemográfica (sexo e idade, nível educacional e renda familiar) foi avaliada no momento basal (V0). Nesta mesma visita, foram avaliados parâmetros clínicos, como antecedentes pessoais e familiares de doenças, medicamentos de uso contínuo, antecedentes psiquiátricos e caracterização clínica da depressão (**Anexo 5**).

3.6 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

Os parâmetros antropométricos avaliados foram peso, estatura e circunferência da cintura (**Anexo 6**). O peso foi aferido com os indivíduos utilizando o mínimo de roupas e descalços, por meio da balança digital W-200A® (Welmy, São Paulo, Brasil) com limite de capacidade de 200kg e precisão de 100g. A medida de estatura foi determinada por meio do estadiômetro (Tonelli®), onde os pacientes ficaram descalços, com o posicionamento dos 5 pontos anatômicos no estadiômetro e sob o plano horizontal de Frankfurt. Os dados de peso e estatura foram utilizados para cálculo do IMC (WHO, 1997).

A circunferência da cintura foi aferida com fita inelástica, flexível, com precisão de 1 mm (TBW, São Paulo, Brasil). A medida foi feita na região mais estreita no abdômen do indivíduo, onde há menor perímetro entre a última costela e a crista ilíaca. A fita foi transpassada na lateral do corpo do avaliado e a leitura foi realizada após uma expiração normal.

A composição corporal (massa magra e massa gorda) foi determinada por meio da bioimpedância elétrica (BIA). Foi utilizado o aparelho tetrapolar Biodynamics®, modelo 450 (TBW, São Paulo, Brasil), sendo aplicada uma corrente elétrica de 800 μ A e frequência de 50KHz com obtenção dos valores de resistência (R), reactância (Xc) e dados de composição corporal: percentuais de massa magra (%MM) e massa gorda (%MG). Para a realização da BIA

todos os participantes do estudo foram orientados a permanecerem em jejum por um período de 12 horas. As medidas de BIA foram tomadas do lado direito do paciente, orientado a manter-se deitado em posição supina, com os braços em ângulo de 30° em relação ao seu corpo e as pernas sem contato entre si. Calçados e meias foram retirados e durante o teste o indivíduo permaneceu o mais imóvel possível.

3.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física habitual foi avaliada por meio do questionário de Baecke traduzido e validado para a população brasileira (FLORINDO e LATORRE, 2003) (**Anexo 7**).

3.8 CÁLCULO DAS NECESSIDADES ENERGÉTICAS

O valor calórico prescrito nas DH e DHW3 foi baseado nas necessidades energéticas individuais, estimadas segundo a equação de Harris-Benedict (HARRIS e BENEDICT, 1918) para a taxa metabólica de repouso (TMR), de acordo com as equações mostradas no **Quadro 1**. Em seguida, foi aplicada uma restrição calórica de 20-30%, visando uma perda de peso de aproximadamente 5-10% do peso avaliado no momento inicial do estudo (V0).

Quadro 1 – Cálculo da taxa metabólica de repouso (TMR), segundo a equação de Harris-Benedict.

HOMENS	$\text{TMR} = 66,473 + [13,752 \times \text{Peso (kg)}] + [5,003 \times \text{Altura (cm)}] - [6,755 \times \text{Idade (anos)}]$
MULHERES	$\text{TMR} = 655,096 + [9,563 \times \text{Peso (kg)}] + [1,850 \times \text{Altura (cm)}] - [4,676 \times \text{Idade (anos)}]$

3.9 INTERVENÇÕES DIETÉTICAS

A DH e a DHW3 foram padronizadas em aproximadamente 60% de lipídios (sendo a proporção de gorduras saturadas $\leq 10\%$), 30% de proteínas e 10% de carboidratos de baixo índice glicêmico. Porém, a DH foi planejada em uma razão de 72:1 de $\omega 6$ para $\omega 3$, enquanto a DHW3 na razão de aproximadamente 1:1.

Foram planejados cardápios padrões de 1500, 1800 e 2000 kcal. De acordo com os cálculos energéticos individuais e a restrição calórica de 20-30%, os participantes receberam o cardápio padrão adequado as suas necessidades, junto com uma lista de substituições e orientações gerais para melhor compreensão e adesão à intervenção (**Anexos 8 e 9**).

Com a finalidade de manter as proporções alinhadas de $\omega 6:\omega 3$ mesmo com as eventuais substituições, os pacientes da DH foram orientados a consumirem diariamente, pelo menos duas vezes ao dia óleo de girassol nas porções especificadas em cada cardápio, e não foram estimulados a consumirem peixes. Enquanto os indivíduos da DHW3 foram orientados a manterem a ingestão de pelo menos uma fonte ao dia de $\omega 3$ em porções específicas, sendo essas fontes o óleo de linhaça, a sardinha, o atum e o salmão.

A composição dietética das intervenções padrões para 1500 kcal do DH e DHW3 é apresentada na **Tabela 2**.

Os pacientes do DC foram orientados a manter o padrão alimentar e as mesmas atividades físicas já realizadas em suas rotinas.

Tabela 2 – Composição das intervenções dietéticas padrões.

	DH	DHW3
Calorias (kcal)	1630	1502
Proteínas (%)	26,8	29,4
Carboidratos (%)	10,5	11,3
Gorduras (%)	62,5	59,2
Gorduras saturadas (%)	9,31	11,7
Gorduras monoinsaturadas (%)	21,5	24,7
Gorduras poli-insaturadas (%)	27,5	19,2
Gorduras trans (%)	0,31	0,62
Outras gorduras (%)	3,77	2,95
Colesterol (mg)	456,1	608,3
Ômega-6 (g)	49,6	17,5
Ômega-3 (g)	0,69	14,7

A avaliação da aderência à intervenção foi realizada por meio do monitoramento do consumo alimentar, aplicação de quatro recordatórios alimentares de 24 horas (R24h), nos encontros presenciais (V0, V2, V4 e V6) do estudo e para todos os grupos (**Anexo 10**). A referência de quantidade de alimento consumida foi baseada em medidas caseiras. Para a conversão da quantidade consumida em medida caseira para gramas foi utilizada a tabela de conversão de medidas caseiras (PINHEIRO, 2001).

Os alimentos foram transformados em nutrientes utilizando-se o *software Food Processor Software* (EshaResearch® versão 10.11.0, 2012). Em todos os momentos foram avaliados a energia (Kcal), macronutrientes e micronutrientes (vitaminas e minerais).

Para alimentos não incluídos na base de dados do *software* foi adicionada a composição nutricional do alimento utilizando-se como referência de composição nutricional as tabelas de

PHILLIPPI (2002) e TACO (NEPA/UNICAMP, 2011). Todos os nutrientes foram ajustados para 1000 kcal do consumo alimentar.

Além disso, para o monitoramento da aderência aos tratamentos foi realizada a avaliação da cetose plasmática através da concentração de β -hidroxibutirato sanguíneo nas visitas inicial e final do estudo.

3.10 MEDICAÇÃO PSIQUIÁTRICA

O uso da medicação associado ao tratamento dietético foi uma escolha de raiz ética, visto que as dietas nunca foram estudadas anteriormente em ensaios clínicos em depressão, desta forma, não poderiam ser testadas sem o medicamento. O fármaco escolhido foi a sertralina, um inibidor de recaptação de serotonina, um antidepressivo eficaz e de boa aceitabilidade para o tratamento do TDM, além de disponível na rede de saúde básica (CIPRIANI et al., 2014). A dose da medicação foi inicialmente baixa para todos os participantes e semanalmente a dose poderia ser aumentada de acordo com os sintomas depressivos.

A dose inicial de sertralina foi padronizada em 25mg/d (V0). Foram realizados aumentos sucessivos de 25mg/d a cada consulta (presencial e virtual) até 100mg/d ou até obtenção de resposta (HUNGERBUEHLER et al., 2016). A obtenção da resposta à intervenção foi definida por uma diminuição de 50% ou mais nas pontuações da HAM-D, ou seja, na presença de uma resposta à intervenção, a dose medicamentosa foi mantida, caso contrário, a dose foi aumentada.

3.11 CONTROLE DE DESISTÊNCIA E ADERÊNCIA À INTERVENÇÃO

Foram implementadas estratégias visando minimizar a desistência dos pacientes como a flexibilidade no cronograma do estudo, facilitando o encaixe de horários de acordo com a disponibilidade dos pacientes nos dias de encontros no ambulatório. No caso do paciente não poder comparecer no encontro presencial, a avaliação psiquiátrica era realizada no mesmo dia ou no máximo no dia seguinte por videoconferência, já a avaliação nutricional era realizada de modo presencial até dois dias posteriores a data agendada inicialmente.

Além disso, foi realizada a doação de insumos, como óleo de linhaça (Pazze®), para melhor aderência à dieta. Ademais, a cada contato por videoconferência ou presencial eram sanadas dúvidas e reforçadas a importância do seguimento das dietas. Os pacientes também foram acolhidos e mantidos próximos para tirar quaisquer dúvidas por meio de e-mail, *whatsapp*, telefone e mensagens de texto.

3.12 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

A amostra de sangue foi coletada após jejum de 12 horas nos momentos V0 e V6.

Foram realizados os seguintes exames bioquímicos no Laboratório Central do Hospital das Clínicas:

1 – Exames bioquímicos: hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, cloreto, cálcio total, alanina transaminase, aspartato transaminase, fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase e bilirrubina direta e indireta, proteínas totais, albumina, proteína C reativa, ácido úrico, TSH e

tiroxina livre (T4), colesterol total (CT), triglicérides (TG), colesterol associado a lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol associado a lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteínas AI e B (Apo AI e Apo B), glicemia, insulina e hemoglobina glicada.

A partir dos resultados foram calculadas as seguintes razões: TG/HDL-C, CT/HDL-C, LDL-C/HDL-C, CT/LDL-C, não HDL-C, HDL-C/Apo AI, LDL-C/Apo B, ApoB/ApoAI.

Com base nas análises de glicemia, insulina e hemoglobina glicada foram estimadas a resistência à insulina por meio do cálculo do *homeostasis model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) (STERN et al., 2005); a capacidade de secreção da célula beta pelo cálculo do *homeostatic model assessment-Beta cell function* (HOMA-β) e o cálculo do *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) (MATTHEWS et al., 1985; PISPRASERT et al., 2013).

Fórmulas utilizadas para cálculo dos índices de avaliação da resistência à insulina:

- $\text{HOMA-IR} = \text{Glicemia (mMol)} \times \text{Insulina } (\mu\text{IU/ml}) \div 22,5$
- $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{Insulina} \div (\text{Glicemia} - 3,5)$
- $\text{QUICKI} = 1 \div (\text{Log insulina} + \text{Log glicemia})$

Além desses, as seguintes análises foram realizadas no Laboratório de Bioquímica da Nutrição Aplicada às Doenças Crônicas Não Transmissíveis da Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP-USP):

2 - Subfrações de LDL e HDL: Através do sistema Lipoprint®: (LIPOPRINT SYSTEM – HDH SUBFRACTIONS, Quantimetrix), que se baseia na separação e quantificação de subfrações lipoproteicas por meio de um gel de poliacrilamida não desnaturante. O sistema utiliza um corante lipofílico, o qual se liga ao colesterol nas partículas da lipoproteína.

Foi aplicado 25 µL de plasma ao tubo com gel de poliacrilamida, com posterior adição de 300 µL do corante. Os tubos foram submetidos à fotopolimerização por 30 minutos em temperatura ambiente e, após essa etapa, submetidos à eletroforese durante 55 minutos com

corrente de 36 mA. Ao final do processo, as diferentes frações foram identificadas pela área relativa de cada subfração da lipoproteína. Posteriormente, foi multiplicado o percentual de cada área pela concentração de HDL-C total e LDL-C total da amostra, com a finalidade de calcular a quantidade relativa de colesterol em cada uma das subfrações de HDL e LDL. Desse modo, os resultados foram apresentados em percentual de subfração bruta (%) e ajustada pela concentração de colesterol nas lipoproteínas (mg/dL). Os resultados permitiram a identificação de 10 subfrações de HDL, que foram classificadas em HDL_{GRANDE} (HDL1 a HDL3), HDL_{INTERMEDIARIA} (HDL4 a HDL7) ou HDL_{PEQUENA} (HDL8 a HDL10) e 7 subfrações de LDL, classificadas em LDL_{GRANDE} (LDL1 e LDL2) ou LDL_{PEQUENA} (LDL3 a LDL7).

3 – Ácidos graxos não esterificados (AGNE): Os AGNE foram determinados por meio do kit Randox NEFA® (Randox Laboratories Limited, Reino Unido).

4 – Corpos cetônicos: A concentração do β -hidroxibutirato foi determinada por método enzimático cinético através do kit Ranbut® (Randox Laboratories Limited, Reino Unido).

5 – Citocinas inflamatórias: As citocinas pró-inflamatória IL-6 e anti-inflamatória IL-10 foram avaliadas por meio de kits de imunoensaio ELISA (Cayman Chemical®).

6 – Estresse oxidativo: Foram avaliados os seguintes marcadores de estresse oxidativo: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).

SOD e CAT foram avaliadas através de kits de ensaio comerciais validados (Cayman Chemical®).

A quantificação de TBARS foi realizada utilizando-se o método descrito por OHKAWA et al. (1979) com modificações. Ao plasma (150 μ L) foi adicionado 1 ml de solução reativa formada pelo ácido tiobarbitúrico (0,046 M), ácido tricloroacético (0,92 M) e ácido clorídrico (0,25 M), sendo posteriormente incubado em banho-maria fervente com agitação constante (100°C) por 30 minutos. Em seguida, foi adicionado 400 μ L de butanol em cada tubo e as

amostras foram centrifugadas a 4°C por 10 minutos a 2500xg. Na sequência, foi realizada a leitura de 200 µL do sobrenadante a 535nm. A quantificação foi realizada através da curva padrão de 1,1,3,3 tetraetoxiprapano (TEP) (0,2 a 2,0 µmol/mL). Os valores foram expressos em µmol de TBARS/mL de plasma. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

7 – BDNF: O BDNF foi avaliado por meio do kit de imunoenensaio ELISA Chemicon® (Merck KgaA, Alemanha).

8 – Ácidos graxos eritrocitários: A análise dos ácidos graxos (AG) das membranas eritrocitárias foi adaptada e realizada com base no método descrito por MASOOD, STARK e SALEM (2005). O procedimento ocorreu em três etapas: a lise dos eritrócitos, a esterificação e a leitura do perfil dos ácidos graxos no cromatógrafo gasoso. A **Figura 4** mostra o procedimento de forma resumida. A primeira etapa foi realizada a partir da mistura de 300 µL de hemoconcentrado e 5 mL de PBS (proporção mínima de 10 de PBS para 1 de hemoconcentrado), os quais foram agitados por trinta segundos, sonificados por dois minutos e então centrifugados a 4°C por 15 minutos a 3000 xg. Em seguida, 1 mL do sobrenadante foi descartado, acrescentado 5 mL de PBS, que foi agitado, sonificado e centrifugado novamente. Essa etapa foi realizada um total de quatro vezes. Após a última centrifugação, 400 µL foram transferidos para tubos de 1,5 mL e congelados (-30°C) até a próxima etapa.

Na esterificação, os precipitados da lise foram descongelados, transferidos para tubos de vidro e sonificados por 5 minutos. Em seguida, na capela foi adicionado cuidadosamente 1,75 mL de metanol, 50 µL do **padrão interno de ácido tridecanoico** (1mg/ml hexano) e 100 µL de cloreto de acetila. Os tubos foram agitados e incubados em banho-maria a 90°C por 60 minutos. Depois disso, os tubos foram centrifugados a 4°C por 2 minutos a 1500 xg, foi adicionado 1,5 mL de hexano e centrifugados novamente por 2 minutos. Em seguida, foi transferido 800 µL do sobrenadante para tubos de ensaios e então adicionado 750 µL de hexano e centrifugados por mais 2 minutos. Posteriormente, 800 µL do sobrenadante foram transferidos para tubos de

ensaio, que foram para secagem no concentrador centrífugo a 40°C por 20 minutos. Então, foi adicionado 150 µL de hexano e levado para sonicação por 5 minutos. A última parte da esterificação é a filtração, onde os conteúdos dos tubos foram transferidos para seringas acopladas a filtros MF-Millipore™ (seringas de insulina e filtros de 0,22 µm) e todo o conteúdo filtrado foi transferido e armazenado em vials.

Na última etapa, os ésteres metílicos de AG foram analisados por cromatografia em fase gasosa (Shimadzu, GC-2010) com detecção de ionização por chama equipada com a coluna DB-FFAP (15 m x 0,100 mm x 0,10 µm J e W. Scientific, Agilent Technologies). O gás transportador foi H₂ com fluxo de 0,27 ml/min. As vazões de ar sintético N₂ e H₂ foram de 300, 30 e 30 mL/min, respectivamente. As temperaturas do injetor e do detector foram de 250°C e 260°C, respectivamente. O programa de temperatura do forno para CG foi de 100°C, mantido por 0,5 min; 25°C/min a 195°C; 3°C/min a 205°C; 8°C/min a 230°C, retendo por 4 minutos; 50°C /min a 245°C, retendo por 0,5 min. A razão de divisão utilizada no injetor foi de 1:100, e o tempo total de execução foi de 15,56 minutos. Para identificar os ácidos graxos da membrana eritrocitária, foi utilizado o padrão externo FAME 37 (Sigma ChemicalCo.). Foram realizadas as análises dos seguintes AG: saturados (C16:0, C18:0), n-7 (C16:1), n-9 (C18:1 n-9), n-6 (C18:2 n-6, C20:2 n-6, C20:3 n-6, C20:4 n-6) e n-3 (C18:3 n-3, C20:5 n-3, C22:6 n-3). Todas as análises foram realizadas em duplicata.

Figura 4 – Procedimento de análise dos ácidos graxos das membranas eritrocitárias.

3.13 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Devido ao tamanho amostral pequeno e a falta de alguns parâmetros clínicos e bioquímicos utilizou-se a imputação de dados como estratégia. A imputação pelo método tradicional da média foi utilizada para os dados bioquímicos e o *Machine Learning* para as outras variáveis. O método tradicional teve que ser utilizado para as variáveis laboratoriais devido à falta de progressão, um pressuposto exigido pelo *Machine Learning*. Os dados

imputados pelo *Machine Learning* foram imputados pelo método *Extra Trees Regressor*, o qual reduziu o erro da imputação em aproximadamente 64% em relação ao método tradicional. Ainda nesta etapa, alguns indivíduos foram excluídos do estudo devido à falta de progressão de dados, associado ao fato de serem *outliers* no banco de dados.

Todos os resultados foram apresentados sob a forma de média, desvio padrão e expressos em gráficos e tabelas. A definição dos testes utilizados se condicionou ao tipo de distribuição das variáveis (teste *Kolmogorov-Smirnov* – *KS*). Para avaliar o efeito do tempo (comparação de 2 medidas repetidas) utilizou-se *t-Student* para as medidas paramétricas e *Wilcoxon* para as não paramétricas. O efeito das intervenções foi determinado por meio da comparação do delta absoluto ($\Delta V6-V0$) de cada grupo, sendo aplicado o teste paramétrico *One Way ANOVA* e o teste não paramétrico de *Kruskal-Wallis*, seguido do teste *post-hoc de Bonferroni*. As diferenças entre as variáveis qualitativas foram avaliadas por meio do teste χ^2 (qui-quadrado). Correlações de Spearman (pelo menos uma variável era não paramétrica) e Pearson (ambas as variáveis eram paramétricas) foram testadas entre os parâmetros bioquímicos e os desfechos clínicos e antropométricos. Testou-se também as correlações entre os ácidos graxos incorporados à membrana eritrocitária e os desfechos clínicos, antropométricos e bioquímicos. Para todas as correlações foram usados os valores de delta absoluto ($\Delta V6-V0$). Os testes estatísticos foram realizados no programa *Statistical Package for the Social Sciences®* (SPSS) versão 20.0. O valor de significância considerado foi de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Durante o período de novembro de 2018 a julho de 2019, 480 indivíduos manifestaram interesse em participar do estudo. Destes, 292 passaram pela triagem inicial de acordo os critérios de inclusão da pesquisa. O restante dos interessados não atendeu o contato telefônico da equipe. Cento e vinte e dois participantes foram elegíveis para realizar a M.I.N.I. Destes, 100 indivíduos não foram incluídos nesta etapa por um dos seguintes motivos: não atenderam o contato telefônico, ou não conseguiram marcar uma data e horário para aplicação do questionário, ou não tiveram o diagnóstico de TDM confirmado, ou tinham a presença de outro transtorno psiquiátrico associado. Desta forma, 22 participantes preencheram os critérios de inclusão da pesquisa e foram randomizados de forma consecutiva (1:1:1) nos três grupos de intervenção: grupo DH (n = 8), grupo DHW3 (n = 7) e grupo DC (n = 7) (**Figura 5**).

Durante o seguimento dos indivíduos, alguns apresentaram baixa adesão, tendo relatado dificuldades na adoção do padrão alimentar prescrito. Desse modo, observou-se que no grupo DH houve as seguintes desistências: V0 (n = 1), V1 (n = 2) e V4 (n = 2). No grupo DHW3 houve a desistência de dois pacientes em V0 (n = 2) pelo mesmo motivo. No grupo DC houve a desistência por questões pessoais em V0 (n = 1) e por questões familiares em V4 (n = 1) (**Figura 5**).

Após a imputação de dados realizada, o estudo foi concluído com um tamanho amostral de 5 em cada grupo de intervenção (**Figura 5**).

Figura 5 – Fluxograma de inclusão e perdas de pacientes segundo grupo e tempo de intervenção

4.2 CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA, SOCIOECONÔMICA E CLÍNICA

Os três grupos não diferiram quanto à caracterização demográfica, socioeconômica e clínica no momento inicial da pesquisa (**Tabela 3**). A idade média dos indivíduos foi de 36 (10,7) anos para o grupo DC, 40,2 (6,3) anos para o grupo DH e 34,8 (4,0) anos para o grupo DHW3. A maioria dos participantes nos três grupos eram do sexo feminino (DC = 67%; DH = 100%; DHW3 = 80%). Quanto à classificação do estado nutricional, segundo IMC, no grupo DC a maioria dos participantes tinham obesidade grau II ($n = 4$; 66,67%), assim como no grupo DHW3 ($n = 3$; 60%). No grupo DH todos os participantes tinham obesidade grau III ($n = 5$; 100%).

Todos os participantes tinham ensino superior (incompleto ou completo). A maioria trabalhava (DC = 83,33%; DH = 100%; DHW3 = 60%) e ganhava entre 1 e 5 salários mínimos (DC = 100%; DH = 80%; DHW3 = 83,33%).

Todos os pacientes não eram fumantes, e apenas um indivíduo do grupo DC e DHW3 eram ex-fumantes. Uma minoria dos pacientes consumia bebidas alcoólicas (DC = 33,33%; DH = 40%; DHW3 = 20%).

Das doenças atuais auto relatadas apenas a hipertensão (DC = 16,67%; DH = 20%; DHW3 = 60%) e a doença hepática (DHW3 = 40%) foram citadas pelos participantes. Porém, apenas dois indivíduos do grupo DC e um paciente dos grupos DH e DHW3 utilizavam anti-hipertensivo (DC = 33,33%; DH = 20%; DHW3 = 20%).

A obesidade foi relatada como antecedente familiar na maioria dos pacientes do grupo DC ($n = 4$; 66,66%) e grupo DH ($n = 3$; 60%). A depressão familiar foi relatada por dois

pacientes dos grupos DC e DH e por apenas um indivíduo do grupo DHW3 (DC = 33,33%; DH = 40%; DHW3 = 20%).

Tabela 3 – Caracterização demográfica, socioeconômica e clínica dos pacientes no momento basal (V0).

Variáveis	DC n (%)	DH n (%)	DHW3 n (%)	P
Idade	36 (10,7)	40,2 (6,3)	34,8 (4,0)	0,533
Sexo				0,369
Masculino	2 (33,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	
Feminino	4 (67,0)	5 (100,0)	4 (80,0)	
IMC				0,066
Obesidade grau I	1 (16,67)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Obesidade grau II	4 (66,67)	0 (0,0)	3 (60,0)	
Obesidade grau III	1 (16,67)	5 (100,0)	2 (40,0)	
Estado civil				0,307
Solteiro	3 (50,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	
Casado/União estável	1 (16,67)	2 (40,0)	4 (80,0)	
Divorciado	2 (33,33)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Escolaridade				0,076
Superior incompleto	1 (16,67)	0 (0,0)	3 (60,0)	
Superior completo	5 (83,33)	5 (100,0)	2 (40,0)	
Trabalho atual				0,265
Sim	5 (83,33)	5 (100,0)	3 (60,0)	
Não	1 (16,67)	0 (0,0)	2 (40,0)	
Renda mensal				0,406
< 1 SM	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,67)	
≥ 1 e < 5 SM	5 (100,0)	4 (80,0)	5 (83,33)	
≥ 6 e < 10 SM	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	
Consumo de bebida alcoólica	2 (33,33)	2 (40,0)	1 (20,0)	0,785
Doenças atuais				
Hipertensão arterial	1 (16,67)	1 (20,0)	3 (60,0)	0,245
Doença hepática	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0,081
Antecedentes familiares de doenças				
Diabetes Mellitus	2 (33,33)	3 (60,0)	1 (20,0)	0,411
Hipertensão arterial	5 (83,33)	4 (80,0)	1 (20,0)	0,060
Dislipidemias	1 (16,67)	3 (60,0)	1 (20,0)	0,245

continua

Tabela 3 – Caracterização demográfica, socioeconômica e clínica dos pacientes no momento basal (V0).

continuação

Variáveis	DC n (%)	DH n (%)	DHW3 n (%)	p
Doença tireoidiana	1 (16,67)	3 (60,0)	0 (0,0)	0,076
Obesidade	4 (66,67)	3 (60,0)	1 (20,0)	0,264
Depressão	2 (33,33)	2 (40,0)	1 (20,0)	0,785
Doença coronariana	1 (16,67)	2 (40,0)	1 (20,0)	0,641
Uso de medicamentos				
Anti-hipertensivo	2 (33,33)	1 (20,0)	1 (20,0)	0,837
Anticoncepcional	0 (0,0)	1 (20,0)	2 (40,0)	0,238
Ferro/Zinco	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0,309
Vitaminas	2 (33,33)	0 (0,0)	1 (20,0)	0,369

Resultados apresentados em frequência absoluta (n) e percentual. Análise entre os grupos foi realizada pelo teste do Qui-quadrado de independência das variáveis em uma tabela de contingência. Para a idade, os resultados são apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre as idades foi avaliada pelo teste One Way ANOVA.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DIETÉTICA

A caracterização dietética dos pacientes de acordo com o tempo e o tipo de intervenção é apresentada na **Tabela 4**.

O consumo alimentar dos pacientes do grupo DC não sofreu alterações ao longo do período de tratamento.

Conforme previsto, o grupo DHW3 mostrou redução do consumo energético ($V0 = 1935,5 \pm 376,2\text{kcal}$ para $V6 = 1159,1 \pm 422\text{kcal}$; $p = 0,043$) e de carboidratos ($V0 = 128,9 \pm 13,8\text{g}$ para $V6 = 32,5 \pm 13,7\text{g}$; $p = 0,018$); e aumento do consumo proteico ($V0 = 38,7 \pm 15,7\text{g}$ para $V6 = 80,3 \pm 23,3\text{g}$; $p = 0,018$) e de gorduras totais ($V0 = 38,3 \pm 5,3\text{g}$ para $V6 = 68,5 \pm 15,1\text{g}$; $p = 0,018$). No grupo DH também se observou redução da ingestão de carboidratos ($V0 = 121,5 \pm 19,9\text{g}$ para $V6 = 42,6 \pm 9,8\text{g}$; $p = 0,012$) e aumento do consumo de proteínas ($V0 = 50,6 \pm 24,8\text{g}$ para $V6 = 90,7 \pm 17,8\text{g}$; $p = 0,025$) e de gorduras totais ($V0 = 36,3 \pm 10,8\text{g}$ para $V6 = 57,5 \pm 13\text{g}$; $p = 0,025$). A ingestão de carboidratos nos grupos DHW3 e DH foi menor em relação ao grupo DC (DHW3: $\Delta V6-V0 = -96,4\text{g}$; DH: $\Delta V6-V0 = -78,9\text{g}$; DC: $\Delta V6-V0 = 8,3\text{g}$; $p < 0,001$), confirmando parcialmente as orientações dietéticas. A ingestão proteica no grupo DHW3 foi maior em comparação aos pacientes que consumiram a DC (DHW3: $\Delta V6-V0 = 41,6\text{g}$; DC: $\Delta V6-V0 = 1,2\text{g}$; $p = 0,035$).

Sobre as alterações nas gorduras no grupo DHW3, houve aumento dos ácidos graxos monoinsaturados ($V0 = 5,3 \pm 4,1\text{g}$ para $V6 = 24,3 \pm 9,2\text{g}$; $p = 0,018$) e dos ácidos graxos poli-insaturados ($V0 = 2,1 \pm 1,5\text{g}$ para $V6 = 15,5 \pm 9,2\text{g}$; $p = 0,028$) ao longo do tempo de intervenção. Com relação ao impacto do tratamento, o grupo DHW3 aumentou o consumo de ácidos graxos monoinsaturados (DHW3: $\Delta V6-V0 = 19\text{g}$; DC: $\Delta V6-V0 = 0,2\text{g}$; $p = 0,006$) e de ácidos graxos poli-insaturados (DHW3: $\Delta V6-V0 = 13,4\text{g}$; DC: $\Delta V6-V0 = -1,4\text{g}$; $p = 0,006$) em

relação aos indivíduos do grupo DC. Observou-se que a maioria dos ácidos graxos poli-insaturados no grupo DHW3 aumentou, com exceção do ômega-6. Ocorreu aumento do ácido linoleico ($V0 = 1,5 \pm 1,3\text{g}$ para $V6 = 7,5 \pm 6,1\text{g}$; $p = 0,028$), do ácido linolênico ($V0 = 0,1 \pm 0,1\text{g}$ para $V6 = 6,7 \pm 7,1\text{g}$; $p = 0,028$) e do ômega-3 ($V0 = 0,2 \pm 0,1\text{g}$ para $V6 = 5,8 \pm 2,5\text{g}$; $p = 0,043$); e redução da relação ômega-6/ômega-3 ($V0 = 4,8 \pm 2,2$ para $V6 = 1,4 \pm 1,9$; $p = 0,043$). No grupo DH, houve aumento dos ácidos graxos monoinsaturados ($V0 = 10 \pm 6,3\text{g}$ para $V6 = 17 \pm 5,3\text{g}$; $p = 0,025$), do ômega-3 ($V0 = 0,3 \pm 0,2\text{g}$ para $V6 = 2,5 \pm 1,9\text{g}$; $p = 0,043$) e também do ômega-6 ($V0 = 3,3 \pm 3\text{g}$ para $V6 = 10,5 \pm 4\text{g}$; $p = 0,043$) ao longo do tempo de intervenção.

Quanto o impacto do tratamento no consumo de ácidos graxos, observou-se que o grupo DHW3 aumentou o ácido mirístico em relação ao grupo DH (DHW3: $\Delta V6-V0 = 1,5\text{g}$; DH: $\Delta V6-V0 = -0,1$; $p = 0,021$) e aumentou o ácido palmítico em relação aos grupos DH (DHW3: $\Delta V6-V0 = 5,3\text{g}$; DH: $\Delta V6-V0 = 0,4\text{g}$; $p = 0,023$) e DC (DHW3: $\Delta V6-V0 = 5,3\text{g}$; DC: $\Delta V6-V0 = 0,4\text{g}$; $p = 0,024$). Houve redução da relação do ácido linoleico/ácido linolênico no grupo DHW3 em comparação aos pacientes que receberam DC (DHW3: $\Delta V6-V0 = -4,6$; DC: $\Delta V6-V0 = 3,7$; $p = 0,032$). Ainda com relação aos ácidos graxos, houve aumento do EPA no grupo DHW3 em comparação aos pacientes que receberam DC (DHW3: $\Delta V6-V0 = 0,6\text{g}$; DC: $\Delta V6-V0 = -0,023\text{g}$; $p = 0,023$) e em relação aos tratados com DH (DHW3: $\Delta V6-V0 = 0,6\text{g}$; DH: $\Delta V6-V0 = 0\text{g}$; $p = 0,014$).

Tabela 4 – Caracterização dietética dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

Variáveis	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
Energia (kcal)	1943,6 (846,4)	1465,9 (700,4)	0,173	1411,7 (733,9)	1036,6 (451,5)	0,080	1935,5 (376,2)	1159,1 (422,0)	0,043
Proteínas (g)	42,8 (24,7)	44,0 (9,2)	0,735	50,6 (24,8)	90,7 (17,8)	0,025	38,7 (15,7)	80,3 (23,3)*	0,018
Carboidratos (g)	126,6 (31,1)	134,9 (24,4)	0,499	121,5 (19,9)	42,6 (9,8)*	0,012	128,9 (13,8)	32,5 (13,7)*	0,018
Açúcares (g)	53,5 (29,9)	67,1 (19,8)	0,398	30,9 (21,0)	18,6 (6,8)	0,050	39,5 (19,6)	13,5 (6,3)	0,018
Fibras (g)	10,6 (3,0)	11,6 (4,7)	0,666	8,6 (4,5)	7,7 (3,0)	0,516	7,8 (3,1)	7,9 (3,5)	0,979
Gorduras totais (g)	43,4 (16,3)	43,2 (17,4)	0,612	36,3 (10,8)	57,5 (13,0)	0,025	38,3 (5,3)	68,5 (15,1)	0,018
Colesterol (mg)	118,6 (68,8)	256,8 (119,4)	0,091	269,6 (317,9)	378,7 (102,3)	0,263	115,9 (59,2)	478,5 (273,8)	0,018
<i>AGS (g)</i>	13,3 (7,5)	15,2 (4,6)	0,499	10,7 (4,3)	12,1 (2,9)	0,263	13,6 (5,4)	25,9 (14,9)	0,176
12:0 Ácido láurico (g)	1,6 (4,1)	0,1 (0,1)	0,377	0,1 (0,2)	0,0 (0,0)	0,030	0,2 (0,3)	1,6 (2,0)	0,122
14:0 Ácido mirístico (g)	0,9 (1,6)	0,4 (0,3)	0,417	0,3 (0,2)	0,2 (0,2)	0,360	0,7 (0,9)	2,2 (1,2)**	0,028
16:0 Ácido palmítico (g)	3,4 (2,9)	3,8 (1,5)	0,726	3,4 (2,3)	3,8 (1,6)	0,756	2,8 (3,2)	8,2 (2,4)* **	0,018
18:0 Ácido esteárico (g)	1,4 (1,5)	2,3 (1,8)	0,400	1,4 (0,9)	1,8 (0,8)	0,376	1,3 (1,4)	3,7 (1,4)	0,018
<i>AGMI (g)</i>	8,9 (5,5)	9,1 (5,0)	0,735	10,0 (6,3)	17,0 (5,3)	0,025	5,3 (4,1)	24,3 (9,2)*	0,018
18:1 Ácido oleico (g)	5,8 (5,2)	6,4 (2,9)	0,829	7,7 (6,8)	16,1 (4,4)	0,025	3,9 (4,1)	20,4 (15,2)	0,018
<i>AGPI (g)</i>	4,5 (2,2)	3,1 (1,4)	0,310	5,0 (4,4)	12,2 (15,4)	0,575	2,1 (1,5)	15,5 (9,2)*	0,028
18:2 Ácido linoleico (g)	3,4 (2,3)	2,6 (1,4)	0,559	4,0 (4,4)	3,0 (1,5)	0,889	1,5 (1,3)	7,5 (6,1)	0,028
18:3 Ácido linolênico (g)	0,4 (0,2)	0,2 (0,1)	0,193	0,3 (0,3)	0,2 (0,1)	0,630	0,1 (0,1)	6,7 (7,1)	0,028
20:4 Ácido araquidônico (g)	0,0 (0,1)	0,1 (0,0)	0,382	0,1 (0,2)	0,1 (0,1)	0,906	0,0 (0,0)	0,1 (0,1)	0,018
20:5 EPA (g)	0,03 (0,044)	0,007 (0,012)	0,233	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,546	0,0 (0,0)	0,6 (0,5)* **	0,022
22:6 DHA (g)	0,1 (0,1)	0,0 (0,0)	0,933	0,1 (0,1)	0,0 (0,0)	0,575	0,0 (0,0)	1,0 (1,1)	0,028
Ômega-3 (g)	0,4 (0,2)	3,0 (1,8)	0,028	0,3 (0,2)	2,5 (1,9)	0,043	0,2 (0,1)	5,8 (2,5)	0,043
Ômega-6 (g)	3,6 (2,4)	8,8 (5,1)	0,116	3,3 (3,0)	10,5 (4,0)	0,043	1,8 (1,5)	5,0 (5,2)	0,161
Ômega-6/Ômega-3	4,4 (2,4)	5,7 (9,5)	0,728	11,1 (10,8)	7,0 (4,3)	0,500	4,8 (2,2)	1,4 (1,9)	0,043
Linoleico/Linolênico	8,0 (3,6)	11,8 (3,0)	0,176	12,3 (2,6)	13,8 (7,6)	1,000	9,5 (3,6)	4,9 (5,1)*	0,063

continua

Tabela 4 – Caracterização dietética dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.*continuação*

Variáveis	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
Vitaminas									
Vitamina A (UI)	7201,8 (12699,7)	3615,8 (4166,8)	0,735	1758,2 (1861,7)	1333,0 (348,6)	0,889	2252,1 (1840,7)	4947,8 (3955,6)	0,128
Vitamina A (mg)	2160,5 (3809,1)	1084,7 (1250)	0,735	535,6 (558,5)	399,9 (104,6)	0,889	675,6 (552,2)	1484,3 (1186,7)	0,128
Vitamina D (UI)	13,0 (20,5)	18,4 (26,1)	0,607	63,7 (74,9)	23,4 (24,3)	0,327	21,9 (29,0)	312,9 (298,1)**	0,043
Vitamina E (UI)	2,7 (1,6)	2,1 (0,9)	0,459	3,0 (2,4)	6,0 (3,0)	0,093	1,3 (1,3)	8,0 (3,0)*	0,018
Vitamina B6 (mg)	0,6 (0,4)	0,6 (0,2)	0,829	0,8 (1,0)	0,6 (0,4)	0,486	0,4 (0,3)	1,4 (0,6)* **	0,018
Vitamina B12 (µg)	0,5 (0,5)	0,9 (0,5)	0,129	1,7 (1,9)	2,1 (2,0)	0,183	1,0 (1,1)	15,3 (11,8)* **	0,018
Ácido fólico (µg)	13,6 (23,6)	17,5 (21,8)	0,352	105,8 (104,1)	0,0 (0,0)	0,014	29,9 (26,4)	0,0 (0,0)	0,022
Vitamina C (mg)	94,3 (86,6)	58,0 (61,9)	0,612	23,9 (34,6)	49,7 (19,5)	0,161	39,6 (48,3)	84,0 (81,7)	0,237
Minerais									
Ferro (mg)	4,0 (1,7)	4,3 (0,2)	0,625	17,7 (20,3)	4,4 (2,3)	0,017	4,6 (2,1)	12,0 (7,7)* **	0,018
Zinco (mg)	3,0 (1,4)	4,1 (1,6)	0,091	3,9 (3,9)	5,8 (4,0)	0,258	13,9 (27,7)	34,5 (69,4)	0,018
Selênio (µg)	31,6 (11,7)	30,6 (9,3)	0,77	55,8 (32,1)	41,9 (20,2)	0,208	35,6 (19,3)	110,5 (55,1)* **	0,018
Sódio (g)	1,4 (0,8)	1,0 (0,5)	0,612	1,9 (1,1)	1,8 (0,5)	0,779	1,3 (0,3)	0,9 (0,2)	0,018

Resultados apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre os tempos de intervenção para cada variável foi avaliada utilizando-se o teste t-Student pareado para as variáveis paramétricas e Wilcoxon para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as três intervenções foi avaliada pelo teste One Way ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas, seguidos pelo teste post-hoc de Bonferroni. *Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo DC. **Diferença estatisticamente significativa entre os grupos DH e DHW3. Nível de significância adotado $p < 0,05$. Todos os nutrientes foram ajustados para 1000 kcal. AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poli-insaturados; AGS: ácidos graxos saturados; DHA: ácido docosahexaenóico; EPA: ácido eicosapentaenóico.

4.4 PERFIL DOS ÁCIDOS GRAXOS ERITROCITÁRIOS

Os ácidos graxos saturados e monoinsaturados não sofreram alterações ao longo do período de intervenção.

Quanto aos ácidos graxos poli-insaturados, observou-se que no grupo DH houve redução ao longo do tempo de intervenção no ácido linoleico ($1,3 \pm 0,4\%$ para $10,3 \pm 0,1\%$; $p = 0,043$), no ácido linolênico ($0,113 \pm 0,04\%$ para $0,061 \pm 0,01\%$; $p = 0,044$) e no ácido eicosatrienóico ($2,0 \pm 0,06\%$ para $1,5 \pm 0,4\%$; $p = 0,019$). No grupo DHW3 após as seis semanas de tratamento houve redução do ácido linoleico ($11,5 \pm 0,8\%$ para $9,6 \pm 0,5\%$; $p = 0,043$) e ácido eicosatrienóico ($2,0 \pm 0,7\%$ para $1,3 \pm 0,4\%$; $p = 0,043$), e aumento no ácido araquidônico ($17,8 \pm 1,7\%$ para $19,3 \pm 1,2\%$; $p = 0,043$) e DHA ($4,8 \pm 0,8\%$ para $5,7 \pm 1,2\%$; $p = 0,043$). Apesar das diferenças intragrupos observadas ao longo do estudo, não houve alteração significativa entre os grupos para nenhum dos ácidos graxos eritrocitários analisados (**Tabela 5**).

Tabela 5 – Perfil de ácidos graxos eritrocitários dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

Variáveis (%)	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
AGS									
Ácido palmítico	28,3 (2,2)	28,9 (1,2)	0,511	28,8 (1,9)	29,5 (1,0)	0,405	27,5 (1,5)	27,8 (1,5)	0,688
Ácido esteárico	21,5 (2,6)	21,2 (1,9)	0,735	20,0 (1,1)	20,3 (0,7)	0,558	21,2 (2,0)	20,6 (2,1)	0,335
AGMI									
Ácido palmitoleico	0,3 (0,2)	0,3 (0,2)	0,648	0,3 (0,2)	0,2 (0,1)	0,108	0,2 (0,1)	0,2 (0,1)	0,09
Ácido oleico	13,8 (1,0)	14,1 (1,2)	0,531	13,4 (0,6)	14,0 (0,8)	0,314	13,1 (0,4)	13,2 (0,6)	0,813
AGPI									
Ácido linoleico	10,9 (1,9)	10,7 (1,3)	0,772	11,3 (0,4)	10,3 (0,1)	0,043	11,5 (0,8)	9,6 (0,5)	0,043
Ácido linolênico	0,12 (0,039)	0,08 (0,016)	0,06	0,113 (0,04)	0,06 (0,01)	0,044	0,12 (0,015)	0,10 (0,03)	0,192
Ácido araquidônico	17,1 (2,7)	16,9 (1,8)	0,818	17,6 (1,9)	18,4 (0,6)	0,453	17,8 (1,7)	19,3 (1,2)	0,043
Ácido eicosadienóico	0,2 (0,1)	0,3 (0,1)	0,302	0,4 (0,1)	0,3 (0,0)	0,188	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	0,579
Ácido eicosatrienóico	2,0 (0,4)	1,9 (0,2)	0,445	2,0 (0,6)	1,5 (0,4)	0,019	2,0 (0,7)	1,3 (0,4)	0,043
EPA	0,6 (0,2)	0,5 (0,1)	0,457	0,5 (0,2)	0,4 (0,1)	0,238	0,5 (0,1)	0,8 (0,3)	0,073
DHA	4,3 (1,4)	4,2 (1,3)	0,793	4,7 (0,7)	4,7 (0,3)	0,934	4,8 (0,8)	5,7 (1,2)	0,043

Resultados apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre os tempos de intervenção para cada variável foi avaliada utilizando-se o teste t-Student pareado para as variáveis paramétricas e Wilcoxon para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as três intervenções foi avaliada pelo teste One Way ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas, seguidos pelo teste post-hoc de Bonferroni. Nível de significância adotado $p < 0,05$. AGMI: ácidos graxos monoinsaturados; AGPI: ácidos graxos poli-insaturados; AGS: ácidos graxos saturados; DHA: Ácido docosahexaenóico; EPA: ácido eicosapentaenóico.

4.5 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL

Somente os indivíduos tratados com DHW3 obtiveram redução significativa do peso ao longo do período de intervenção, conforme pode ser observada a partir da segunda semana de tratamento ($V_0 = 119,3 \pm 31,8\text{kg}$ para $V_6 = 111,6 \pm 32,4\text{kg}$; $p = 0,043$) (**Figura 6A**). Houve também redução do IMC de forma significativa ao longo da intervenção ($V_0 = 42,2 \pm 7,5\text{kg/m}^2$ para $V_6 = 39,4 \pm 7,7\text{kg/m}^2$; $p = 0,042$). Além disso, o IMC do grupo DHW3 foi menor quando comparado com os indivíduos que receberam DC (DC: $\Delta V_6 - V_0 = -0,1\text{kg/m}^2$; DHW3: $\Delta V_6 - V_0 = -2,9\text{kg/m}^2$; $p < 0,001$) (**Figura 6B**). Entretanto, essa redução no peso foi acompanhada de um aumento significativo da resistência após as seis semanas de intervenção ($V_0 = 430,5 \pm 67\text{ohms}$ para $V_6 = 475,4 \pm 81,8\text{ohms}$; $p = 0,043$). Apesar dessas alterações, as mudanças de peso e IMC não refletiram em alteração no percentual de massa gorda e massa magra (**Figura 6C**).

Observou-se que os pacientes que receberam a DH tiveram uma redução significativa no peso corporal nas primeiras duas semanas, embora essa perda não tenha se mantido nas quatro semanas seguintes. Apesar disso, o IMC mostrou uma redução de forma significativa ao longo da intervenção ($V_0 = 44,6 \pm 3,4\text{kg/m}^2$ para $V_6 = 42,5 \pm 3,7\text{kg/m}^2$; $p = 0,043$). A redução do IMC também se manteve em relação a DC (DC: $\Delta V_6 - V_0 = -0,1\text{kg/m}^2$; DH: $\Delta V_6 - V_0 = -2,1\text{kg/m}^2$; $p = 0,007$) (**Figura 6B**). A composição corporal permaneceu inalterada (**Figura 6C**).

Os indivíduos do grupo DC obtiveram mudanças discretas no peso corporal ($V_0 = 108,6 \pm 9,3\text{kg}$ para $V_6 = 108,1 \pm 9,3\text{kg}$; $p = 0,027$) e no IMC ($V_0 = 37,6 \pm 2,4\text{kg/m}^2$ para $V_6 = 37,4 \pm 2,4\text{kg/m}^2$; $p = 0,041$) somente nas duas primeiras semanas de intervenção. Além do mais, a resistência aumentou após o final da intervenção ($V_0 = 465,2 \pm 41\text{Ohms}$ para $V_6 = 503,4 \pm 43\text{Ohms}$; $p = 0,028$) (**Figura 6**).

Figura 6 – Avaliação antropométrica e de composição corporal dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

A: Gráfico do peso dos pacientes a cada duas semanas e por tipo de intervenção. B: Curva e gráfico de IMC dos pacientes a cada duas semanas e por tipo de intervenção. C: Gráficos de % MG e % MM dos pacientes a cada duas semanas e por tipo de intervenção. *Diferença estatisticamente significativa em relação ao V0. **Diferença estatisticamente significativa em relação ao V2. †Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo DC em relação ao V0. ‡Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo DC em relação ao V2. DC: grupo controle; DH: grupo dieta hiperlipídica; DHW3: grupo dieta hiperlipídica rica em ômega-3; IMC: índice de massa corporal; MG: massa gorda; MM: massa magra.

4.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FÍSICA

A atividade física habitual dos pacientes permaneceu inalterada ao longo do tempo e entre os grupos de intervenção (**Tabela 6**).

Tabela 6 – Avaliação da atividade física habitual dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

Variáveis	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
AFO	2,6 (0,5)	2,4 (0,2)	0,377	2,3 (0,3)	2,0 (0,2)	0,063	2,6 (0,4)	2,8 (0,2)	0,424
EFL	2,7 (0,6)	2,4 (1,0)	0,249	1,6 (0,7)	1,8 (0,6)	0,378	2,0 (0,6)	2,1 (0,3)	0,876
ALL	2,5 (0,7)	3,0 (0,4)	0,13	2,2 (0,6)	2,4 (0,6)	0,238	2,4 (0,3)	2,6 (0,4)	0,109
ET	7,9 (0,9)	7,8 (1,2)	0,689	6,1 (1,5)	6,3 (1,2)	0,424	7,0 (0,9)	7,6 (0,4)	0,335

Resultados apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre os tempos de intervenção para cada variável foi avaliada utilizando-se o teste t-Student pareado para as variáveis paramétricas e Wilcoxon para as variáveis não paramétricas. Nível de significância adotado $p < 0,05$. AFO: atividades físicas ocupacionais; ALL: atividades físicas de lazer e locomoção; EFL: exercícios físicos no lazer; ET: escore total de atividade física.

4.7 AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS

A avaliação dos sintomas de depressão e ansiedade dos pacientes é apresentada na **Figura 7**.

Conforme avaliado pela escala HAM-D, os três grupos reduziram de forma significativa os escores de depressão após três semanas de intervenção, no grupo DH ($V_0 = 27,0 \pm 2,9$ pontos para $V_6 = 6,7 \pm 4,0$ pontos; $p = 0,043$), assim como no grupo DHW3 ($V_0 = 22,6 \pm 5,4$ pontos para $V_6 = 10,0 \pm 4,6$ pontos; $p = 0,042$) e no grupo DC ($V_0 = 19,8 \pm 3,2$ pontos para $V_6 = 7,0 \pm 3,4$ pontos; $p = 0,028$). A redução significativa dos sintomas de depressão se manteve até o final da intervenção (V_6) no grupo DH ($V_0 = 27,0 \pm 2,9$ pontos para $V_6 = 6,3 \pm 2,0$ pontos; $p = 0,043$), assim como no grupo DHW3 ($V_0 = 22,6 \pm 5,4$ pontos para $V_6 = 6,6 \pm 3,6$ pontos; $p = 0,043$) e no grupo DC ($V_0 = 19,8 \pm 3,2$ pontos para $V_6 = 8,8 \pm 4,1$ pontos; $p = 0,028$). Entretanto, quanto ao impacto da intervenção, somente os indivíduos que consumiram a DH melhoraram significativamente da depressão em relação aos pacientes da DC (DC: $\Delta V_6 - V_0 = -11$ pontos; DH: $\Delta V_6 - V_0 = -20,7$ pontos; $p = 0,015$) (**Figura 7A**).

Clinicamente, observou-se que após três semanas de intervenção a maioria dos pacientes dos três grupos atingiram valores de resposta ao tratamento, ou seja, reduziram $\geq 50\%$ da pontuação da HAM-D. Porém, o grupo DH teve maior percentual de respondedores, ou seja, 80% ($n = 4$) dos pacientes apresentaram menor pontuação após três semanas de intervenção. Nesse mesmo intervalo, houve resposta em 60% ($n = 3$) dos indivíduos tratados com DHW3 e 66,67% ($n = 4$) no grupo DC. A resposta ao tratamento se manteve efetiva atingindo a maioria dos pacientes nos três grupos ao final da intervenção (V_6). Entretanto, o percentual de respondedores atingiu 100% ($n = 5$) dos pacientes tratados com DH. Enquanto, no grupo DHW3

o percentual aumentou para 80% ($n = 4$) de pacientes que responderam ao tratamento e no grupo DC atinge 50% ($n = 3$).

Quanto a remissão dos sintomas depressivos ao final dos tratamentos (≤ 7 pontos na HAM-D), observou-se que a remissão foi maior no grupo DH, com 60% de remissão ($n = 3$). No grupo DHW3 atingiu 40% ($n = 2$) dos pacientes, e no grupo DC 33,33% ($n = 3$) concluíram o tratamento atingindo a remissão dos sintomas depressivos.

Quanto aos resultados nos sintomas de ansiedade após três semanas de intervenção, observou-se que os pacientes tratados com DH e DHW3 reduziram significativamente os escores de ansiedade da HAM-A (DH: $V0 = 23,2 \pm 3,3$ pontos para $V6 = 4,7 \pm 2,9$ pontos; $p = 0,043$; DHW3: $V0 = 19,6 \pm 7,9$ pontos para $V6 = 9,2 \pm 2,5$ pontos; $p = 0,043$), quando comparados ao grupo DC ($V0 = 13,1 \pm 9,2$ pontos para $V6 = 6,6 \pm 4,7$ pontos; $p = 0,116$). Esses resultados se mantiveram até o final do tratamento (DH: $V0 = 23,2 \pm 3,3$ pontos para $V6 = 3,2 \pm 1,5$ pontos; $p = 0,043$; DHW3: $V0 = 19,6 \pm 7,9$ pontos para $V6 = 6,0 \pm 3,2$ pontos; $p = 0,043$; DC: $V0 = 13,1 \pm 9,2$ pontos para $V6 = 7,0 \pm 4,5$ pontos; $p = 0,116$). Entre os grupos, somente os pacientes que receberam DH, após seis semanas de intervenção, reduziram significativamente a ansiedade em relação ao grupo DC (DC: $\Delta V6-V0 = -6,1$; DH: $\Delta V6-V0 = -19,9$; DHW3: $\Delta V6-V0 = -13,6$; $p = 0,029$) (**Figura 7B**).

Figura 7 – Avaliação dos sintomas depressivos e ansiosos dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

A

B

A: Curva dos sintomas depressivos dos pacientes por semana e por tipo de tratamento; Gráfico dos sintomas depressivos dos pacientes após seis semanas de tratamento e por tipo de intervenção. B: Curva dos sintomas ansiosos dos pacientes por semana e por tipo de tratamento; Gráfico dos sintomas ansiosos dos pacientes após seis semanas de tratamento e por tipo de intervenção. *Diferença estatisticamente significativa em relação ao V0. †Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo DC em relação ao V0. Nível de significância adotado $p < 0,05$. HAMA: escala de avaliação Hamilton para ansiedade; HAMD: escala de avaliação Hamilton para depressão; DC: grupo controle; DH: grupo dieta hiperlipídica; DHW3: grupo dieta hiperlipídica rica em ômega-3.

4.8 AVALIAÇÃO DA MEDICAÇÃO PSIQUIÁTRICA

A avaliação do tratamento farmacológico dos pacientes é apresentada na **Figura 8**.

Apesar de se observar uma menor administração na posologia de sertralina nos pacientes tratados com DH durante toda a intervenção ($\Delta V6-V0 = 10\text{mg}$), esses resultados quando comparados com a variação da dose medicamentosa dos outros grupos não resultou em diferença significativa (DHW3: $\Delta V6-V0 = 50\text{mg}$; DC: $\Delta V6-V0 = 39,9\text{mg}$). Desta forma, a intervenção farmacológica foi semelhante nos três grupos ($p = 0,092$).

Figura 8 – Avaliação da medicação psiquiátrica segundo tempo e tipo de intervenção.

A

B

A: Curva da medicação psiquiátrica dos pacientes por semana e por tipo de tratamento. B: Gráfico da medicação psiquiátrica dos pacientes após seis semanas de tratamento e por tipo de intervenção. *Diferença estatisticamente significativa em relação ao V0. Nível de significância adotado $p < 0,05$. DC: grupo controle; DH: grupo dieta hiperlipídica; DHW3: grupo dieta hiperlipídica rica em ômega-3.

4.9 PERFIL BIOQUÍMICO

O perfil bioquímico dos pacientes está apresentado na **Tabela 7**.

Ao longo do tempo de tratamento houve somente alterações nas enzimas hepáticas ALT e AST nos indivíduos tratados com DH, as quais aumentaram de forma significativa ao longo do período de intervenção (ALT: $V0 = 18,8 \pm 7,2\text{U/L}$ para $V6 = 39,7 \pm 9,7\text{U/L}$; $p = 0,043$; AST: $V0 = 20,4 \pm 11,2\text{U/L}$ para $V6 = 35 \pm 9\text{U/L}$; $p = 0,043$). Quando esse mesmo grupo foi comparado com o grupo DHW3 observou-se que as enzimas hepáticas ALT ($p = 0,07$) e AST ($p = 0,009$) apresentaram valores superiores aqueles encontrados nos pacientes que receberam intervenção com o ômega-3.

Observou-se uma redução da enzima gama-GT nos pacientes tratados com DHW3 ($V0 = 20,4 \pm 13,5\text{U/L}$ para $V6 = 17,2 \pm 10,7\text{U/L}$; $p = 0,042$).

Destaca-se que não houve diferença estatística nos valores do marcador de cetose, B-hidroxibutirato, independente do tempo e do tipo de intervenção. Os demais marcadores bioquímicos também permaneceram inalterados.

Tabela 7 – Perfil bioquímico dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

Variáveis	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
B-Hidroxi (mmol/L)	0,175 (0,148)	0,125 (0,177)	0,695	0,234 (0,171)	0,424 (0,309)	0,357	0,132 (0,147)	0,749 (0,817)	0,215
Glicose (mg/dL)	85,4 (5,7)	84,2 (2,9)	0,741	87,0 (4,8)	83,7 (2,7)	0,225	84,6 (6,6)	85,8 (5,7)	0,892
Insulina (μU/mL)	27,5 (9,4)	27,1 (10,3)	0,500	19,6 (3,9)	17,4 (7,3)	0,345	20,3 (10,6)	16,1 (6,3)	0,391
HOMA-IR	5,8 (2,1)	5,6 (2,3)	0,924	4,2 (1,0)	3,5 (1,4)	0,143	4,3 (2,5)	3,4 (1,4)	0,429
HOMA-β	481,7 (182,3)	468,8 (124,9)	0,893	307,2 (28,8)	327,5 (170,9)	0,893	339,8 (114,4)	268,6 (99,8)	0,225
QUICKI	0,299 (0,015)	0,301 (0,017)	0,879	0,311 (0,011)	0,320 (0,017)	0,092	0,316 (0,027)	0,322 (0,019)	0,592
ALT (U/L)	32,6 (16,1)	41,0 (24,5)	0,345	18,8 (7,2)	39,7 (9,7)	0,043	22,6 (17,1)	19,6 (12,1)**	0,288
AST (U/L)	19,6 (7,0)	22,8 (5,1)	0,345	20,4 (11,2)	35,0 (9,0)	0,043	17,6 (6,2)	17,2 (4,4)**	0,757
FA (U/L)	66,8 (12,0)	70,6 (10,0)	0,416	79,0 (23,0)	78,0 (26,9)	0,893	75,8 (11,9)	74,6 (4,8)	0,849
Gama-GT (U/L)	34,8 (21,1)	40,6 (24,1)	0,408	22,8 (11,5)	26,7 (14,3)	0,686	20,4 (13,5)	17,2 (10,7)	0,042
Ácido úrico (mg/dL)	6,3 (0,5)	5,9 (1,1)	0,176	5,3 (2,4)	6,3 (1,6)	0,195	5,0 (0,7)	5,1 (0,5)	0,785

Resultados apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre os tempos de intervenção para cada variável foi avaliada utilizando-se o teste t-Student pareado para as variáveis paramétricas e Wilcoxon para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as três intervenções foi avaliada pelo teste One Way ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas, seguidos pelo teste post-hoc de Bonferroni. **Diferença estatisticamente significativa entre os grupos DH e DHW3. Nível de significância adotado $p < 0,05$. ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; B-Hidroxi: beta-hidroxibutirato; FA: fosfatase alcalina; GAMA GT: gama glutamil transferase.

4.10 PERFIL LIPÍDICO

Em relação ao efeito do tempo de tratamento, os pacientes sob intervenção com DH apresentaram redução dos TG ($V0 = 133,8 \pm 56,1$ mg/dL para $V6 = 91 \pm 27,9$ mg/dL; $p = 0,043$) e aumento na relação HDL-C/Apo A-I ($V0 = 0,3 \pm 0,1$ para $V6 = 0,4 \pm 0,1$; $p = 0,028$). No grupo DHW3 houve redução na relação CT/LDL-C ($V0 = 1,6 \pm 0,1$ para $V6 = 1,5 \pm 0,1$; $p = 0,029$). Os demais marcadores lipídicos permaneceram inalterados ao longo do tempo e do tipo de intervenção (**Tabela 8**).

Embora o perfil lipídico não tenha apresentado modificações significativas ao longo do período de tratamento e também segundo tipo de intervenção, é importante destacar que apesar do excesso de peso presente em todos os indivíduos incluídos no estudo, somente 18,8% apresentava CT acima do desejável (190 mg/dL), de acordo com a Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017). Além disso, nenhum deles apresentava valores de LDL-C acima de 130 mg/dL, e apenas 37,5% dos indivíduos apresentavam valores superiores a 150 mg/dL de TG.

Destaca-se ainda a análise da variação dos TG, onde ambos os grupos DH e DHW3 apresentaram redução média de 32% e 25%, respectivamente, tendo o grupo DH apresentado uma redução significativa ao longo do tempo ($V0 = 133,8 \pm 56,1$ mg/dL para $V6 = 91,0 \pm 27,9$ mg/dL; $p = 0,043$) (**Tabela 8**).

Tabela 8 – Perfil lipídico dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

Variáveis	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
CT (mg/dL)	188,2 (14,5)	184,8 (28,6)	0,891	162,2 (26,1)	156,0 (12,3)	0,621	178,4 (14,3)	188,0 (22,8)	0,588
LDL-C (mg/dL)	112,6 (8,7)	115,2 (17,5)	0,686	85,6 (17,8)	85,0 (13,9)	0,893	113,6 (13,3)	127,4 (19,3)	0,138
HDL-C (mg/dL)	49,0 (14,1)	41,8 (11,2)	0,307	54,0 (28,9)	53,3 (19,5)	0,500	43,4 (7,4)	42,0 (2,9)	0,500
Não-HDL-C (mg/dL)	139,2 (11,9)	143,0 (23,4)	0,686	108,2 (23,3)	102,7 (16,8)	0,893	135,0 (20,0)	146,0 (22,6)	0,465
Apo AI (mg/dL)	138,2 (21,6)	132,0 (24,1)	0,500	163,6 (78,9)	134,3 (31,1)	0,686	127,4 (15,3)	118,2 (14,7)	0,225
Apo B (mg/dL)	105,3 (11,1)	109,5 (14,6)	0,345	89,8 (20,9)	87,9 (13,0)	0,686	104,5 (13,7)	112,1 (8,6)	0,500
TG (mg/dL)	156,2 (85,0)	162,0 (67,0)	0,786	133,8 (56,1)	91,0 (27,9)	0,043	112,4 (68,6)	84,6 (32,3)	0,893
LDL-C/HDL-C	2,5 (0,8)	2,9 (0,7)	0,099	2,1 (1,2)	1,8 (0,8)	0,474	2,7 (0,7)	3,0 (0,5)	0,421
TG/HDL-C	3,9 (3,4)	4,2 (2,3)	0,696	3,4 (2,9)	1,9 (1,1)	0,168	2,9 (2,4)	2,1 (0,9)	0,502
CT/HDL-C	4,1 (1,2)	4,6 (0,9)	0,120	3,6 (1,6)	3,2 (1,0)	0,360	4,3 (1,0)	4,5 (0,6)	0,668
CT/LDL-C	1,7 (0,0)	1,6 (0,1)	0,107	1,9 (0,5)	1,9 (0,4)	0,721	1,6 (0,1)	1,5 (0,1)	0,029
HDL-C/Apo AI	0,4 (0,1)	0,3 (0,1)	0,171	0,3 (0,1)	0,4 (0,1)	0,028	0,3 (0,1)	0,4 (0,1)	0,620
LDL-C/Apo B	1,1 (0,1)	1,1 (0,0)	0,612	1,0 (0,1)	1,0 (0,0)	0,900	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	0,372
Apo B/Apo AI	0,8 (0,2)	0,9 (0,2)	0,195	0,7 (0,4)	0,7 (0,2)	0,864	0,8 (0,1)	1,0 (0,2)	0,112

Resultados apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre os tempos de intervenção para cada variável foi avaliada utilizando-se o teste t-Student pareado para as variáveis paramétricas e Wilcoxon para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as três intervenções foi avaliada pelo teste One Way ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas, seguidos pelo teste post-hoc de Bonferroni. Nível de significância adotado $p < 0,05$. Apo AI: apolipoproteína AI; Apo B: apolipoproteína B; CT: colesterol total; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; LDL-C: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicérides.

4.11 PERFIL INFLAMATÓRIO E OXIDATIVO

O perfil inflamatório e oxidativo dos pacientes de acordo com o tempo e o tipo de intervenção é apresentado na **Tabela 9**.

A enzima CAT apresentou redução significativa ao longo do tempo nos indivíduos do grupo DC ($V0 = 108,7 \pm 37,6$ nmol/mim/mL para $V6 = 73,6 \pm 31,3$ nmol/mim/mL; $p = 0,043$). Não houve alterações ao longo das seis semanas de intervenção e entre os tipos de tratamento para todos os outros parâmetros inflamatórios e oxidativos analisados.

Tabela 9 – Perfil inflamatório e oxidativo dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

Variáveis	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
BDNF (pg/mL)	407,7 (173,0)	262,5 (220,0)	0,138	471,1 (344,2)	497,5 (173,0)	0,686	293,9 (147,3)	215,1 (72,9)	0,345
IL-6 (pg/mL)	7,8 (7,0)	9,1 (5,7)	0,671	26,7 (19,3)	15,1 (3,3)	0,345	8,2 (5,9)	8,7 (6,1)	0,861
IL-10 (pg/mL)	17,1 (27,1)	18,5 (26,0)	0,360	10,1 (10,6)	6,5 (5,7)	0,430	6,1 (6,8)	4,5 (3,7)	0,401
TBARS (ug Eq TEP/mL)	0,074 (0,006)	0,069 (0,004)	0,070	0,076 (0,003)	0,074 (0,003)	0,178	0,068 (0,003)	0,069 (0,006)	1,000
SOD (U/mL)	1,5 (0,1)	1,7 (0,2)	0,168	1,6 (0,2)	1,8 (0,1)	0,128	1,9 (0,3)	1,8 (0,5)	0,587
CAT (nmol/min/mL)	108,7 (37,6)	73,6 (31,3)	0,043	97,7 (42,8)	57,4 (15,0)	0,080	59,9 (22,0)	60,4 (27,4)	0,686
AGNE (mEq/dL)	0,4 (0,1)	0,4 (0,1)	0,142	0,3 (0,1)	0,4 (0,1)	0,865	0,3 (0,1)	0,4 (0,2)	0,134
PCR (mg/L)	9,1 (11,6)	7,8 (6,1)	0,652	23,3 (6,6)	21,7 (12,3)	0,797	7,7 (5,5)	6,2 (4,2)	0,500

Resultados apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre os tempos de intervenção para cada variável foi avaliada utilizando-se o teste t-Student pareado para as variáveis paramétricas e Wilcoxon para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as três intervenções foi avaliada pelo teste One Way ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas, seguidos pelo teste post-hoc de Bonferroni. Nível de significância adotado $p < 0,05$. AGNE: ácidos graxos não esterificados; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; CAT: catalase; IL-6: interleucina-6; IL-10: interleucina-10; PCR: proteína C reativa; SOD: superóxido dismutase; TBARS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico.

4.12 PERFIL DAS SUBFRAÇÕES LIPÍDICAS

Em relação ao tempo de intervenção, no grupo DH observou-se aumento de HDL-4 ($V_0 = 12,9 \pm 2,7\%$ para $V_6 = 17,2 \pm 3,6\%$; $p = 0,043$) e de LDL_{GRANDE} ($V_0 = 20,8 \pm 3,8\%$ para $V_6 = 25,3 \pm 3\%$; $p = 0,043$). Qualitativamente, a DH promoveu aumento médio de cerca de 50% na LDL_{GRANDE}, ao passo que o grupo DC apresentou redução de aproximadamente 50%. Enquanto que o grupo DHW3 não promoveu efeito superior ao promovido pela DH (**Tabelas 10 e 11**).

Nos pacientes que receberam DHW3 houve aumento nas subfrações de HDL-1 ($V_0 = 3,1 \pm 1,8\%$ para $V_6 = 6,3 \pm 2,1\%$; $p = 0,043$), HDL-2 ($V_0 = 6,3 \pm 4,2\%$ para $V_6 = 8,3 \pm 4,7\%$; $p = 0,043$), redução de HDL-9 ($V_0 = 5,5 \pm 1,2\%$ para $V_6 = 3,7 \pm 0,6\%$; $p = 0,043$) e aumento na relação HDL-1+2/HDL-9+10 ($V_0 = 1 \pm 0,6$ para $V_6 = 1,9 \pm 0,8$; $p = 0,047$). Os pacientes do grupo DC apresentaram alteração apenas na HDL-9 ($V_0 = 4,1 \pm 1,3\%$ para $V_6 = 3,1 \pm 1,3\%$; $p = 0,043$). Embora os grupos DC e DHW3 tenham apresentado redução média na HDL-9 de cerca de 25% e 30%, respectivamente, a presença de ômega-3 no grupo DHW3 se associou a um aumento de cerca de 90% na relação HDL-1+2/HDL-9+10 (**Tabelas 10 e 11**).

Em relação ao impacto do tratamento, observou-se um aumento na relação de LDL_{GRANDE}/LDL_{PEQUENA} nos pacientes tratados com DH quando comparados ao grupo DC (DC: $\Delta V_6 - V_0 = -6,9$; DH: $\Delta V_6 - V_0 = 4$; $p = 0,036$). No grupo DHW3 houve um aumento de HDL-1 em relação aos indivíduos que receberam DH (DH: $\Delta V_6 - V_0 = -2,4\%$; DHW3: $\Delta V_6 - V_0 = 3,2\%$; $p = 0,041$) (**Tabelas 10 e 11**).

Tabela 10 – Perfil das subfrações de HDL dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

Variáveis (%)	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
Subfrações de HDL									
HDL-1	8,7 (4,0)	8,9 (6,1)	0,899	8,5 (3,1)	6,1 (2,4)	0,225	3,1 (1,8)	6,3 (2,1)*	0,043
HDL-2	8,2 (3,9)	9,2 (3,2)	0,561	10,1 (5,8)	8,6 (3,5)	0,544	6,3 (4,2)	8,3 (4,7)	0,043
HDL-3	7,7 (1,7)	9,2 (3,6)	0,244	7,5 (2,9)	9,5 (3,5)	0,256	10,7 (5,4)	11,9 (5,1)	0,633
HDL-4	10,2 (6,7)	12,8 (0,9)	0,345	12,9 (2,7)	17,2 (3,6)	0,043	12,5 (4,1)	13,9 (3,4)	0,138
HDL-5	12,5 (1,5)	13,3 (1,4)	0,357	13,6 (1,6)	13,9 (0,4)	0,701	13,1 (1,8)	13,2 (1,3)	0,945
HDL-6	22,3 (1,6)	23,0 (2,4)	0,472	24,8 (2,8)	23,7 (0,4)	0,500	26,4 (2,2)	23,6 (2,9)	0,136
HDL-7	8,0 (1,1)	7,8 (0,6)	0,542	7,4 (1,1)	7,1 (0,9)	0,527	8,8 (2,0)	7,7 (0,9)	0,173
HDL-8	8,1 (2,1)	7,4 (0,7)	0,352	6,5 (1,0)	6,8 (0,8)	0,462	7,9 (2,0)	6,9 (0,7)	0,380
HDL-9	4,1 (1,3)	3,1 (1,3)	0,043	4,7 (1,9)	4,0 (0,9)	0,272	5,5 (1,2)	3,7 (0,6)	0,043
HDL-10	8,0 (4,5)	5,3 (3,1)	0,196	4,0 (2,2)	2,9 (1,9)	0,225	5,8 (3,8)	4,4 (2,0)	0,573
HDL _{GRANDE}	24,6 (5,8)	27,4 (6,8)	0,345	26,1 (11,1)	24,3 (7,8)	0,686	20,2 (6,6)	26,5 (4,1)	0,080
HDL _{INTERMEDIÁRIA}	55,2 (6,6)	56,9 (3,0)	0,649	58,7 (7,3)	61,9 (4,7)	0,500	60,7 (4,9)	58,4 (4,6)	0,225
HDL _{PEQUENA}	20,2 (7,1)	15,7 (4,6)	0,080	15,2 (4,7)	13,7 (3,3)	0,345	19,1 (7,0)	15,0 (2,6)	0,346
HDL _{GRANDE} /HDL _{PEQUENA}	1,4 (0,8)	1,9 (0,9)	0,189	2,0 (1,5)	2,1 (1,1)	0,904	1,2 (0,7)	1,8 (0,5)	0,257
HDL-1+2/HDL-9+10	1,7 (1,3)	2,9 (2,1)	0,251	3,0 (2,6)	3,6 (2,9)	0,666	1,0 (0,6)	1,9 (0,8)	0,047

Resultados apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre os tempos de intervenção para cada variável foi avaliada utilizando-se o teste t-Student pareado para as variáveis paramétricas e Wilcoxon para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as três intervenções foi avaliada pelo teste One Way ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas, seguidos pelo teste post-hoc de Bonferroni. *Diferença estatisticamente significativa entre DH e DHW3. Nível de significância adotado p<0,05.

Tabela 11 – Perfil das subfrações de LDL dos pacientes, segundo tempo e tipo de intervenção.

Variáveis (%)	DC			DH			DHW3		
	V0	V6	p	V0	V6	p	V0	V6	p
Subfrações de LDL									
LDL-1	14,5 (6,4)	12,8 (3,4)	0,345	12,6 (3,9)	15,2 (2,1)	0,080	12,7 (5,3)	10,3 (4,6)	0,345
LDL-2	9,7 (1,9)	11,1 (3,1)	0,138	8,2 (3,7)	10,1 (2,3)	0,138	14,2 (4,1)	18,4 (3,4)	0,225
LDL-3	4,7 (8,0)	7,0 (4,9)	0,273	4,6 (3,9)	3,7 (2,0)	0,560	5,9 (4,3)	9,4 (5,3)	0,273
LDL-4	1,4 (3,1)	3,4 (2,4)	0,131	1,9 (1,9)	0,5 (0,6)	0,101	1,4 (1,4)	2,4 (2,5)	0,490
LDL-5	0,3 (0,6)	0,0 (0,0)	0,374	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	n.d.	0,0 (0,0)	0,5 (0,9)	0,266
LDL-6	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	n.d.	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	n.d.	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	n.d.
LDL-7	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	n.d.	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	n.d.	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	n.d.
LDL _{GRANDE}	24,2 (4,9)	12,0 (12,0)	0,138	20,8 (3,8)	25,3 (3,0)	0,043	26,9 (3,3)	22,9 (13,8)	0,499
LDL _{PEQUENA}	6,3 (11,7)	5,2 (9,0)	0,499	6,4 (5,7)	4,1 (2,6)	0,225	7,3 (5,7)	9,9 (9,9)	0,893
LDL _{GRANDE} /LDL _{PEQUENA}	8,1 (4,8)	1,1 (0,0)	0,078	5,9 (5,2)	9,9 (4,8)*	0,225	4,3 (3,3)	5,6 (5,6)	0,715

Resultados apresentados em média e desvio-padrão. A diferença entre os tempos de intervenção para cada variável foi avaliada utilizando-se o teste t-Student pareado para as variáveis paramétricas e Wilcoxon para as variáveis não paramétricas. A diferença entre as três intervenções foi avaliada pelo teste One Way ANOVA para as variáveis paramétricas e Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas, seguidos pelo teste post-hoc de Bonferroni. *Diferença estatisticamente significativa em relação ao DC. Nível de significância adotado $p < 0,05$. n.d.: não detectada.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que o tratamento adjuvante da depressão e obesidade por meio da inclusão de dietas hipocalóricas e hiperlipídicas promoveu eficácia clínica sem induzir efeitos adversos ao nível lipídico, oxidativo e inflamatório, quando administradas de forma aguda.

As DH e DHW3 promoveram redução do IMC ao final do estudo, sendo esta diminuição significativa em relação aos pacientes que não receberam intervenção dietética (DC). Porém, a redução do peso aconteceu apenas no grupo que recebeu a dieta rica em $\omega 3$, resultando em uma perda de peso relevante, com média de 7% de redução em apenas seis semanas de intervenção. O efeito positivo na redução do peso e IMC por meio do uso de dietas com restrição calórica está bem documentado na literatura, fazendo desta estratégia a mais utilizada para promoção de emagrecimento (CATENACCI et al., 2016; SUNDFØR et al, 2018). No ensaio clínico *The Research Aimed at Improving Both Mood and Weight* (RAINBOW) de MA et al. (2019) realizado com pacientes com obesidade e depressão, houve uma intervenção para perda de peso adaptada do Programa de Prevenção de Diabetes, alguns encontros presenciais e vídeos com orientações gerais aos pacientes para a manutenção de uma alimentação saudável, visando uma restrição de 500 a 1000 kcal/dia, associada a 150 minutos de atividade física moderada por semana, terapia e medicação para depressão, caso fosse preciso. Os resultados mostraram uma redução discreta no IMC do grupo intervenção após 1 ano. Os autores afirmaram que os resultados se assemelham a outros estudos com desenhos equivalentes, porém ainda não recomendam sua utilização na prática clínica. TREPANOWSKI et al. (2018) verificaram também que as dietas hipocalóricas com restrição de 25% das necessidades diárias aumentaram a MM e reduziram MG após 2 anos, entretanto, nosso estudo não conseguiu mostrar perfil semelhante, uma vez que as duas intervenções com restrição calórica não provocaram mudanças na composição corporal, o que pode estar associado ao curto tempo de intervenção de seis semanas. No entanto, no estudo de

CATENACCI et al. (2016) baseado em oito semanas de intervenção, os autores observaram aumento do percentual de MM e redução de MG com o uso de uma estratégia nutricional de restrição de 400 kcal por dia nas necessidades de energia dos pacientes num padrão alimentar de 30% de gorduras, 55% de carboidratos e 15% de proteínas.

Todavia, no presente estudo, além de hipocalóricas, trabalhamos com dietas hiperlipídicas, que podem impactar de forma diferente no peso e composição corporal. As restrições severas de carboidratos nas dietas hiperlipídicas aceleram a mobilização dos estoques de glicogênio e promovem perda de água associada a esse depósito de carboidratos. Desta forma, as DHs promovem uma perda de peso associada, em parte, a perda de água e não a perda de MG (ASTRUP et al., 2004), o que pode justificar a ausência de mudança na distribuição de MM e MG observada em nosso estudo, onde ainda encontramos um aumento da R no grupo de indivíduos tratados com $\omega 3$ após a intervenção. JOHNSTONE et al. (2008) em um modelo de intervenção sem restrição energética e comparando uma dieta hiperlipídica (66% de lipídios, 4% de carboidratos e 30% de proteínas) com uma dieta normolipídica (35% de lipídios, 35% de carboidratos e 30% de proteínas) verificaram uma maior perda de peso com o padrão alimentar rico em gorduras. Embora os autores admitam que a redução de peso observada no grupo DH esteja associada à perda de água, eles analisaram que a perda de peso foi impactada pela perda de água entre as duas dietas em apenas 35% em 4 semanas de intervenção. Os autores concluem que a perda de peso do grupo DH foi superior a do outro grupo, e não pode ser justificada, em sua maior parte, pela perda de água associada a depleção dos estoques de glicogênio que essa dieta provoca. Isso sugere que no nosso estudo por mais que o impacto da água na perda de peso exista com o uso das dietas hiperlipídicas, pode não ser tão importante. Outro estudo comparou o padrão de dieta de Atkins, semelhante ao utilizado em nosso estudo, com um padrão alimentar convencional com cerca de 60% de carboidratos, 25% de gorduras e 15% de proteínas com dietas entre 1.200 a 1.500 kcal/dia para mulheres e 1.500 a 1.800 kcal/dia para homens e seguimento de 12 meses. Esse ensaio clínico multicêntrico com adultos com obesidade mostrou que a perda de peso no grupo com padrão

dietético de Atkins proporcionou uma maior perda de peso até 6 meses de intervenção, de cerca de 4%, porém após esse período essa perda se tornou semelhante ao tratamento tradicional. O grupo Atkins apresentou cetose urinária até os 3 meses de estudo, embora não tenha havido relação da cetose com a perda de peso. (FOSTER et al., 2003). Em 2007, GARDNER e colaboradores compararam a dieta de Atkins com outros três tipos de dietas populares (tradicional, Ornish, Zona), em mulheres com sobrepeso e obesidade por 12 meses, onde os participantes receberam aulas com nutricionistas uma vez por semana durante 8 semanas. A perda de peso no grupo Atkins foi maior em relação a todas as dietas após dois meses e, principalmente, após seis meses de intervenção, quando passou a haver um reganho, atingindo redução média de 4,7 kg ao final do estudo, que foi significativa apenas em relação à dieta Zona. Porém, essa redução de peso não refletiu em mudança na MG entre os grupos ao final do estudo. Além disso, os autores afirmaram que a magnitude da perda de peso foi modesta para um tratamento de 1 ano (GARDNER et al., 2007).

O perfil dos ácidos graxos da dieta pode ser relevante no contexto da obesidade, visto que os ácidos graxos saturados são capazes de desencadear uma resposta inflamatória por meio de receptores TLR e induzirem resistência à insulina. Por outro lado, os ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados não participam desse processo, e de modo contrário, os ácidos graxos poli-insaturados da série ômega-3 podem agir modulando, por diversas vias, respostas inflamatórias (ROGERO e CALDER, 2018). Além disso, os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 são amplamente estudados por seus mecanismos cardioprotetores (JAIN et al., 2015; MAKI e DICKLIN, 2018). A proporção dos ácidos graxos poli-insaturados $\omega 6:\omega 3$ na dieta também tem implicações para saúde, uma vez que relações de 1:1 estão associadas a um menor risco de doenças crônicas (SIMOPOULOS, 1999; BURGHARDT et al., 2010). No presente estudo, apesar da proporção $\omega 6:\omega 3$ da DH para DHW3 ter aumentado cerca de 70 vezes, não foi possível verificar mudanças potencialmente agregadoras da dieta rica em $\omega 3$, provavelmente pelo tempo insuficiente de intervenção para gerar mudanças na incorporação eritrocitária de $\omega 3$, o que

é reforçado pelo fato que mesmo com um aumento no consumo de EPA no grupo DHW3 em relação aos grupos DC e DH, não foi visualizada mudanças nos resultados entre os grupos na incorporação de ácidos graxos eritrocitários. Embora o impacto das dietas hipocalóricas tenha mostrado efeito positivo no peso e IMC, observamos que no grupo DHW3 esses parâmetros foram reduzidos ainda mais. De modo semelhante, no estudo de KESHAVARZ et al. (2018), observou-se efeito superior na perda de peso com uso da suplementação de $\omega 3$ (1,8g/dia de EPA + DHA) em comparação com placebo, ambos tratados com uma dieta com restrição de 500 a 1000 kcal da dieta habitual dos indivíduos, numa amostra de mulheres com sobrepeso, obesidade e depressão após 12 semanas de intervenção. Entretanto, quando avaliamos o perfil cardiometabólico verificamos que não houve diferença das dietas hiperlipídicas em relação ao controle e nem entre si, com exceção das variações nos marcadores hepáticos (ALT e AST) do grupo DH que aumentaram em relação aos indivíduos tratados com $\omega 3$. Apesar de termos encontrado essa variação, alguns estudos que avaliaram o impacto dos ácidos graxos poli-insaturados não encontram efeito negativo desse perfil de gordura no metabolismo hepático. O ensaio duplo-cego de ROSQVIST et al. (2019) avaliou adultos com sobrepeso e obesidade por 8 semanas submetidos à ingestão de muffins ricos em óleo de palma ou óleo de girassol com a mesma composição de macronutrientes (51% de gorduras, 44% de carboidratos e 5% de proteínas), adicionados à dieta habitual dos indivíduos e planejados para proporcionar um ganho de peso de 3% (dieta hipercalórica). Os resultados mostraram que mesmo ganhando peso, os participantes que consumiram os AGPI reduziram a deposição de gordura no tecido hepático e não alteraram a enzima ALT. Previamente, duas intervenções hipocalóricas com cerca de 34% de gorduras, 46% de carboidratos e 20% de proteínas, sendo uma delas rica em ácidos graxos monoinsaturados e a outra, em poli-insaturados com 7g de $\omega 6$ e 2g de $\omega 3$ ($\omega 6:\omega 3 = 3,5$) foram testadas em indivíduos que tinham obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica e seguiram as dietas por 3 meses. Os autores verificaram que nas duas dietas houve redução das enzimas hepáticas (ALT e AST) (ALLER et al., 2014).

A fisiopatologia da obesidade evolui com as alterações no metabolismo lipídico. Esse fato aproxima de modo sinérgico, ambas as condições clínicas das doenças cardiovasculares. Nossos resultados mostraram que as dietas hiperlipídicas não promoveram alterações significativas nos marcadores lipídicos quantitativos e qualitativos, e, em parte, pode ser pelo fato de somente um percentual pequeno de indivíduos do estudo estava acima dos pontos de corte de normalidade para os marcadores de CT e TG. O estudo de GARDNER et al. (2007) também não mostrou mudanças nos parâmetros lipídicos, mesmo após 12 meses de intervenção com um padrão dietético de Atkins. Entretanto, o estudo de JOHNSTONE et al. (2008), já mencionado anteriormente, observou alterações em alguns marcadores lipídicos. Com a intervenção de 4 semanas em indivíduos com obesidade e com dois padrões dietéticos (hiperlipídico e normolipídico) houve aumento dos marcadores lipídicos de CT e LDL-C no grupo que recebeu a dieta hiperlipídica em relação à normolipídica, enquanto que os TGs não tiveram diferença entre os tratamentos. Quanto ao impacto no perfil bioquímico que também foi analisado nesse estudo, houve redução da glicose, insulina e HOMA-IR submetidos à dieta hiperlipídica. Por outro lado, em 2011, em outro estudo de JOHNSTONE et al. (2011) com o mesmo padrão de intervenção, porém com restrição calórica e em uma amostra de homens com obesidade, descreveu resultados semelhantes entre esses dois perfis dietéticos em relação à glicose e insulina, e foi observado uma melhora no marcador HDL-C dos pacientes tratados com a dieta hiperlipídica. No estudo de FOSTER et al. (2003) a dieta de Atkins demonstrou redução nas concentrações de TG e aumento de HDL-C, e não provocou alterações no CT e LDL-C ao longo de um ano de seguimento.

Sabe-se que partículas grandes de HDL estão associadas a menor risco cardiovascular, enquanto que partículas menores a um maior risco. Inclusive, a função da HDL tem forte associação com a distribuição das suas subfrações, e as evidências sugerem que a avaliação da funcionalidade da HDL pode ser mais relevante do que o HDL-C (PIRILLO et al., 2013). No presente estudo encontramos efeitos positivos do $\omega 3$ nas subfrações de HDL-1 e HDL-2 (HDL_{GRANDE}), HDL-9 (HDL_{PEQUENA}), assim como na relação HDL-1+2/HDL-9+10 ao longo das

6 semanas de intervenção, além de aumento de HDL-1 em relação ao grupo DH. Esses resultados são fortalecidos por AMIGÓ et al. (2020), que realizaram um estudo com aproximadamente 26 mil mulheres saudáveis e encontraram associação positiva entre a ingestão de $\omega 3$ e HDL_{GRANDE}. DE ROOS et al. (2008) verificaram que a suplementação com $\omega 3$ (1,52 g/dia) aumentou o conteúdo de partículas de HDL-2 em adultos saudáveis em 6 semanas de tratamento. No contexto da obesidade, BAJER et al. (2019) avaliaram o impacto de uma dieta hipocalórica individualizada (com restrição de 30% das necessidades energéticas) associada a treinos personalizados de 150min/semana por 8 semanas. Os resultados mostraram perda de peso de cerca de 5kg, redução de CT, LDL-C, HDL-C, TG e de HDL_{PEQUENA}. Apesar de não possuir um grupo controle e os resultados serem reflexos também do exercício, não somente da dieta, os resultados são interessantes do ponto de vista da restrição calórica e do método Lipoprint® para a análise das subfrações. Outro estudo com pacientes com sobrepeso e obesidade mostrou que a suplementação de DHA (2g/dia) por 4 meses foi capaz de aumentar a HDL_{GRANDE} (NEFF et al., 2010).

Quanto aos marcadores inflamatórios e oxidativos também não houve alterações. Entretanto, é importante destacar que ambas as dietas, apesar de hiperlipídicas, eram ricas em ácidos graxos poli-insaturados; fato que pode explicar parcialmente a manutenção dos marcadores inflamatórios e oxidativos avaliados no presente estudo. No estudo de JOHNSTONE et al. (2011) também não houve diferença das citocinas inflamatórias, apesar deles terem comparado dietas com quantidades de gorduras diferentes (35% e 66% de gorduras). Porém, CAUGHEY et al. (1996) realizaram um estudo utilizando ácidos graxos poli-insaturados, e verificaram que 4 semanas de intervenção com a adição de óleo de linhaça à dieta habitual de indivíduos saudáveis foi capaz de inibir em torno de 30% a síntese de TNF α e IL-1 β em relação aos indivíduos tratados com a adição de óleo de girassol. Esses resultados foram gerados a partir da ingestão média de 14g/dia de ALA e 8g/dia de $\omega 6$ no grupo que recebeu óleo de linhaça, contra a ingestão no grupo do óleo de girassol de 1g/dia de ALA e 20g/dia de $\omega 6$. Nosso estudo também utilizou como estratégia para garantir a ingestão de $\omega 3$ a adição de óleo de linhaça às preparações. A avaliação

do consumo alimentar mostrou um aumento na ingestão de ALA ao longo das seis semanas de intervenção no grupo DHW3, com ingestão média de 7g/dia, o que equivale a quantidade de ALA em uma colher de sopa do óleo de linhaça.

Outro objetivo do presente estudo foi verificar o impacto das dietas hiperlipídicas e hipocalóricas na depressão, uma vez que a literatura constata uma relação bidirecional entre a obesidade e a depressão, em que uma reforça o risco da outra existir e vice-versa (LUPPINO et al., 2010; MILANESCHI et al., 2019). De acordo com a revisão de MARX et. (2020), com o advento da Psiquiatria Nutricional, os estudos veem mostrando a importância da qualidade da dieta para a saúde mental, bem como a eficácia de intervenções dietéticas adjuvantes ao tratamento convencional dos distúrbios psiquiátricos. Porém, os autores afirmam que existem muitas questões a serem investigadas nesse novo campo de estudo.

No presente estudo, a DH foi capaz de promover melhor resposta clínica da depressão e ansiedade em relação à intervenção medicamentosa isolada. Uma vez que a DH foi capaz de reduzir em média 20 pontos na escala HAM-D em relação ao grupo DC, que reduziu 11 pontos em média. Além disso, a DH atingiu maior percentual de respondedores ao tratamento (100%), onde 60% apresentaram remissão da depressão após seis semanas de intervenção.

Enquanto as dietas hipocalóricas têm fortes evidências no manejo da obesidade, os estudos investigando o impacto da restrição calórica na depressão são recentes. O estudo de VAGHEF-MEHRABANY et al. (2019) testou uma dieta com restrição calórica para tratamento de mulheres com depressão e obesidade por 8 semanas. O ensaio randomizado avaliou dois grupos, sendo um tratado com prebióticos (10g de inulina/dia) ou placebo (10g de maltodextrina/dia), combinados a uma restrição calórica de 25% das necessidades diárias. Todos os pacientes já realizavam tratamento com medicação antidepressiva pelo menos 6 meses antes do estudo. Os dois grupos melhoraram os sintomas depressivos na escala HAM-D ao final do estudo. Porém, os pacientes que tiveram perda de peso $\geq 1,9$ kg mostraram redução na pontuação da HAM-D significativamente maior, em comparação com mulheres com $< 1,9$ kg de redução de peso,

independentemente do suplemento que tomaram. Os autores concluíram que o planejamento alimentar hipocalórico independente da presença de prebióticos foi eficaz na melhora do humor. A revisão de MANCHISHI et al. (2018), baseada principalmente em estudos pré-clínicos mostra uma possível relação mecanística da restrição energética, indicando que a saúde neurológica esteja associada à melhora na sinalização do BDNF pela redução calórica. RODRIGUEZ-LOZADA et al. (2019) também realizaram um estudo com intervenções restritas em calorias (redução de 30% em relação as necessidades energéticas) em adultos com sobrepeso, obesidade e depressão por 16 semanas. Uma dieta era composta de 30% de gorduras, 40% de carboidratos e 30% de proteínas, a outra com 22% de gorduras, 60% de carboidratos e 18% de proteínas. Entretanto, os resultados mostraram que as duas dietas, independente da composição, foram capazes de reduzir os sintomas depressivos ao final da intervenção. Os autores concluem que a diminuição de peso associada às dietas hipocalóricas pode melhorar a depressão. Em outro estudo, FAULCONBRIDGE et al. (2018) avaliaram adultos com sobrepeso, obesidade e depressão quanto à eficácia de três tratamentos por 5 meses: uma dieta comportamental para controle de peso, uma terapia cognitiva comportamental para depressão e a combinação desses dois tratamentos. Os participantes tratados com a dieta comportamental receberam orientações sobre alimentação com prescrições entre 1200 e 1800 kcal diárias a partir do peso inicial, além de receberem orientações sobre estilo de vida e exercícios físicos para serem mantidos regularmente (com aumentos graduais até 180 min/sem). Os indivíduos que receberam o tratamento combinado perderam mais peso em relação aos outros (em média 5,2% de perda de peso). Quanto a melhora dos sintomas depressivos, todos os grupos responderam de forma semelhante, com uma redução de cerca de 7 pontos na escala HAM-D, mostrando que o tratamento combinado do gerenciamento de peso associado à terapia promoveu redução significativa dos sintomas depressivos e ainda gerou maior perda de peso. Esse resultado fortalece nossos resultados, visto que o uso da dieta hipocalórica e hiperlipídica associada ao tratamento medicamentoso (DH) apresentou eficácia superior na depressão e na redução do IMC em relação ao grupo em tratamento farmacológico (DC). Além disso, o estudo de

FAULCONBRIDGE et al. (2018) verificou que os pacientes em remissão perderam significativamente mais peso em 6 meses do que aqueles que não estavam em remissão, independentemente do grupo de tratamento, fortalecendo assim a relação entre essas duas doenças e mostrando a relevância clínica do tratamento simultâneo da depressão e obesidade.

Considerando-se que os tipos de ácidos graxos da dieta podem impactar de forma diferente também na saúde mental, a coorte SUN com seguimento de 6 anos realizada por SANCHEZ-VILLEGAS et al. (2011) avaliou a associação entre sintomas depressivos com os perfis de ácidos graxos. O maior consumo de ácidos graxos *trans* foi fortemente associado com a depressão, enquanto, o maior consumo de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados se associou com menos sintomas depressivos, e por outro lado, não houve associação com os ácidos graxos da série ômega-3 e ômega-6 com os sintomas depressivos. Porém, o estudo de PEREZ-CORNAGO et al. (2013) verificou que um maior consumo de $\omega 3$ foi associado a menos sintomas depressivos. Segundo o estudo de SANCHEZ-VILLEGAS et al. (2018) a menor prevalência de depressão também foi associada ao consumo intermediário (aproximadamente 20g/dia) de peixes gordos e magros, mas não se associou com o consumo de peixes enlatados. Todavia, os estudos sobre os efeitos de padrões dietéticos hiperlipídicos na depressão são recentes. O estudo de EBRAHIMPOUR-KOUJAN et al. (2019) analisando a relação entre dietas pobres em carboidratos e distúrbios psicológicos foi realizado na população iraniana e não encontrou associação entre o risco de depressão e ansiedade a partir do maior consumo de dietas ricas em gorduras e proteínas e pobres em carboidratos. Porém, a composição das dietas hiperlipídicas estudadas é baseada principalmente em ácidos graxos saturados, os quais têm sido correlacionados positivamente com sintomas depressivos (TSUBOI et al., 2013). O estudo pré-clínico de VAGENA et al. (2019) verificou um comportamento semelhante ao depressivo com uma dieta rica em gorduras saturadas (60% das calorias da dieta). Desse modo, quando se objetiva o tratamento da depressão a partir de intervenções hiperlipídicas os estudos são escassos. O estudo de MURPHY et al. (2004) com objetivo de analisar o efeito de uma dieta cetogênica no

comportamento semelhante à depressão distribuíram os animais em dois grupos (n=20 por grupo), onde um grupo recebeu dieta cetogênica clássica na proporção de 4 g de lipídios para 1 g de carboidratos, e o outro recebeu uma dieta controle de 0,082:1 de gorduras para carboidratos, além disso, as dietas tinham a mesma proporção de proteínas, vitaminas e minerais. Os animais do grupo da cetogênica passaram menos tempo imóvel em relação ao grupo controle no teste clássico de Porsolt et al. (1977) para análise de comportamento semelhante à depressão. Quanto aos resultados da concentração da cetose sérica, embora os animais em dieta cetogênica tivessem conteúdo significativamente mais alto de β -hidroxibutirato no final do experimento (0,58 mmol/L), o grupo controle também apresentou uma certa cetose, porém em níveis muito baixos (0,3 mmol/L). Esses resultados provocam questionamentos quanto ao fato de a cetose ser necessária ou não para alcançar mudança no comportamento semelhante a depressão (BRIETZKE et al., 2018). No presente estudo, não houve diferenças significativas em relação ao tempo e nem entre os grupos quanto ao parâmetro de cetose sanguínea. O grupo DH foi o que teve maior número de pacientes em cetose ao final do estudo (60%), considerando-se níveis acima de 0,3 mmol/L, enquanto o grupo DHW3 teve 40% e o grupo DC 20%. A concentração de cetose sanguínea mais baixa na maioria dos pacientes pode ser explicada pela dificuldade de adesão a intervenção. Entretanto, a DH foi capaz de promover uma redução significativa dos sintomas depressivos em relação a DC. Desse modo, é provável que a cetose não justifique os efeitos positivos na melhora do humor. No estudo de SUSSMAN et al. (2014), o entendimento da mudança de comportamento semelhante à depressão pela dieta cetogênica. Os autores analisaram o impacto da exposição pré-natal a um padrão cetogênico clássico (4:1 de lipídios para carboidratos), especificamente na proporção de 67,4% de gorduras, 0,6% de carboidratos e 15,3% de proteína, em relação à uma dieta controle contendo 5% de gorduras, 76,1% de carboidratos e 18,9% de proteínas. Os animais expostos no período pré-natal a dieta cetogênica tiveram significativamente menor comportamento semelhante à depressão, e apresentaram alterações no volume cerebral em diversas partes, sugerindo que a dieta cetogênica pode modificar a

neurogênese, resultando em mudança de comportamento. Mais recentemente, DEL RIO et al. (2016) com dieta hiperlipídica, mas não cetogênica clássica, utilizou animais jovens que foram separados em dois grupos: um recebendo uma dieta padrão de 18% de gorduras, 58% de carboidratos e 18% de proteínas, e o outro recebendo uma dieta hiperlipídica de 45% de gorduras, 35% de carboidratos e 20% de proteínas. Os resultados mostraram que a dieta rica em gorduras promoveu efeito antidepressivo em 2 dias e até 8 semanas de intervenção, sem efeito na ansiedade. Entretanto, o estudo também verificou déficits de memória após 4 semanas da dieta hiperlipídica, porém os autores afirmam que esse efeito negativo não pode ser esclarecido pela depressão ou ansiedade, uma vez que o padrão hiperlipídico foi positivo depressão e não piorou a ansiedade.

Entretanto, a nossa hipótese de que a DHW3 seria mais eficaz na melhora da depressão e teria um efeito sinérgico ao fármaco não foi confirmada. Apesar da heterogeneidade dos estudos, muitos mostram a eficácia do $\omega 3$ no tratamento da depressão (LIN e SU, 2007; GROSSO et al., 2014; BURHANIA et al., 2017), porém é importante destacar que o $\omega 3$ está na forma de suplemento, com doses muito variadas, entre 0,63 – 6,2g de EPA e 0,27 – 3,4g de DHA. Não é de nosso conhecimento a existência de estudos que trataram pacientes com depressão e obesidade utilizando fontes de $\omega 3$ exclusivamente da alimentação, o que pode estar associado ao fato de não termos confirmado a hipótese do presente estudo. Além de um tempo de intervenção possivelmente insuficiente para gerar alterações na incorporação de $\omega 3$ nos eritrócitos ou também quantidades de $\omega 3$ insuficientes para promover as mudanças esperadas.

Pacientes depressivos também podem cursar com aumento de inflamação (MILANESCHI et al., 2019; MARX et al., 2020), aumento dos níveis séricos de radicais livres e produtos de dano oxidativo e, uma capacidade antioxidante reduzida (LIU et al., 2015; BLACK et al., 2015; MARX et al., 2020). No nosso estudo, os biomarcadores inflamatórios de IL-6 e PCR foram classificados em um estado inflamatório elevado nos três grupos, considerando concentrações maiores que 1,92pg/mL para IL-6 e valores maiores que 3,0mg/L para PCR (PEARSON et al., 2003; RAPAPORT et al., 2016). Porém, nenhuma intervenção exerceu mudanças nos marcadores

inflamatórios e oxidativos no presente estudo. De modo contrário, RAPAPORT et al. (2016) encontraram efeitos positivos da suplementação de EPA na melhora da depressão. Noventa por cento dos pacientes com depressão e que apresentavam pelo menos um biomarcador classificado em um estado de inflamação elevado também eram pacientes com obesidade. Além disso, os indivíduos que tinham um ou até cinco parâmetros sanguíneos inflamatórios em valores altos tiveram melhor controle da depressão quando tratados com EPA em relação ao placebo após oito semanas de intervenção.

Considerando que as ferramentas clínicas utilizadas no monitoramento da ansiedade e depressão, embora validadas, imprimam certa subjetividade analítica, o uso de biomarcadores que indiquem mudanças nas funções cerebrais torna-se uma alternativa cientificamente atrativa. Do ponto de vista neurológico, o BDNF exerce funções no crescimento, diferenciação, sobrevivência e plasticidade neuronal, e está associado à fisiopatologia da depressão. Concentrações reduzidas de BDNF têm sido associadas com sintomas depressivos e citocinas pró-inflamatórias podem impactar negativamente a expressão de BDNF (ZHANG et al., 2016). No contexto da obesidade, o BDNF exerce papel na regulação do balanço energético e controle do peso corporal. Estudo com camundongos mostrou que a deleção genética do BDNF no hipotálamo paraventricular causou hiperfagia, obesidade e prejuízo na termogênese e locomoção dos animais (AN et al., 2015). No presente estudo, as intervenções não alteraram as concentrações plasmáticas de BDNF em 6 semanas de tratamento. Porém, no estudo de CATENACCI et al. (2016) com pacientes com obesidade e sem depressão observou-se que a administração de uma dieta com restrição calórica por 8 semanas de intervenção, e que os pacientes foram acompanhados até 8 meses, porém sem supervisão, não promoveu mudanças no BDNF após 8 semanas. Entretanto na última semana de acompanhamento houve redução desse marcador, mostrando um efeito negativo da dieta hipocalórica nos níveis de BDNF a longo prazo. Em uma subamostra do estudo PREDIMED de indivíduos com alto risco cardiovascular com objetivo de avaliar as concentrações sanguíneas de BDNF sob três intervenções sem restrição energética: padrão dietético do mediterrâneo com

30g/dia de nozes, avelãs e amêndoas ou com 50 ml/dia de azeite de oliva, e um grupo controle tratado com uma dieta pobre em gorduras (7% de gorduras saturadas). O efeito a longo prazo nos níveis de BDNF após 3 anos mostrou que aqueles pacientes depressivos do grupo dos frutos secos associada ao padrão alimentar Mediterrâneo tiveram concentrações mais elevadas de BDNF. Os autores afirmam que o efeito positivo nos BDNF pode estar, em parte, associado ao conteúdo de $\omega 3$ presente nas oleaginosas, além do efeito sinérgico dos alimentos que fazem parte do padrão alimentar do Mediterrâneo (SÁNCHEZ-VILLEGAS et al., 2011).

6 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que o tratamento da depressão e obesidade por meio da inclusão da **Dieta Hiperlipídica e Hipocalórica** promoveu eficácia clínica nos sintomas depressivos e ansiosos e reduziu o IMC, quando administrada de forma aguda.

A **Dieta Hiperlipídica e Hipocalórica rica em ômega-3** promoveu redução no IMC de modo semelhante à dieta hiperlipídica e hipocalórica.

Ambos os padrões de dietas não promoveram alterações significativas no risco cardiometabólico associado aos marcadores inflamatórios, oxidativos e lipídicos.

7 REFERÊNCIAS

- ALLER, R.; DE LUIS, D.A.; IZAOLA, O.; DE LA FUENTE, B.; BACHILLER, R. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Valladolid, ES, v.18, p. 1041-1047, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed., Porto Alegre: Artmed, 2014.
- AMIGÓ, N.; AKINKUOLIE, A. O.; CHIUVE, S. E.; CORREIG, X.; COOK, N. R.; MORA, S. Habitual Fish Consumption, n-3 Fatty Acids, and Nuclear Magnetic Resonance Lipoprotein Subfractions in Women. **J Am Heart Assoc**, Boston, MA, v. 9, n. 5, 2020.
- AN, J. J.; LIAO, G. Y.; KINNEY, C. E.; SAHIBZADA, N.; XU, B. Discrete BDNF Neurons in the Paraventricular Hypothalamus Control Feeding and Energy Expenditure. **Cell Metab**, Jupiter, FL, v. 22, n. 1, p. 175-188, 2015.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4.ed. São Paulo, 2016.
- ASTRUP, A.; MEINERT, L. T.; HARPER, A. Atkins and other low-carbohydrate diets: hoax or an effective tool for weight loss? **Lancet**, v. 364, n. 9437, p. 897-899, 2004.
- ATKINS, R. C. **Dr. Atkins' Diet Revolution: The High Calorie Way to Stay Thin Forever**. 1973.
- BAGGA, D.; WANG, L.; FARIAS-EISNER, R.; GLASPY, J. A.; REDDY, S. T. Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 18, n. 4, p. 1751-6, 2003.
- BAJER, B.; RÁDIKOVÁ, Z.; HAVRANOVÁ, A.; ŽITŇANOVÁ, I.; VLČEK, M.; IMRICH, R.; SABAKA, P.; BENDŽALA, M.; PENESOVÁ, A. Effect of 8-weeks intensive lifestyle intervention on LDL and HDL subfractions. **Obes Res Clin Pract**, Bratislava, SK, v. 13, n. 6, p. 586-593, 2019.
- BAZZANO, L. A.; HU, T.; REYNOLDS, K.; YAO, L.; BUNOL, C.; LIU, Y.; CHEN, C.; KLAG, M.J.; WHELTON, P. K.; HE, J. Effects of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets: A Randomized Trial. **Ann Intern Med**, v. 161, n. 5, p. 309-318, 2014.
- BELLEZZA, I.; GIAMBANCO, I.; MINELLIA, A.; DONATO, R. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. **BBA - Molecular Cell Research**, v. 1865, n. 5, p. 721-733, 2018.
- BELTZ, B. S.; TLUSTY, M. F.; BENTON, J. L.; SANDEMAN, D. C. Omega-3 fatty acids upregulate adult neurogenesis. **Neurosci Lett**, v. 415, n. 2, p. 154-158, 2007.
- BERK, M.; JACKA, F. N. Diet and Depression-From Confirmation to Implementation. **JAMA**, v. 321, n. 9, 2019.

BLACK, C. N.; BOT, M.; SCHEFFER, P. G.; CUIJPERS, P.; PENNINXA, B. W. J. H. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 51, p. 164-175, 2015.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews-Endocrinology**, v. 321, n. 9, p. 842-843, 2019.

BOSCHLOO, L.; SCHOEVERS, R. A.; BEEKMAN, A. T. F.; SMIT, J. H.; HEMERT, A. M. V.; PENNINX, B. W. J. H. The Four-Year Course of Major Depressive Disorder: The Role of Staging and Risk Factor Determination. **Psychother Psychosom**, v. 83, p. 279-288, 2014.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. VIGITEL Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018. **Ministério da Saúde**, 1. ed., Brasília, DF, 2019.

BRASIL. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre as normas nacionais de ética em pesquisa com humanos. **Conselho Nacional de Saúde**, Brasília, BR, 2012.

BRIETZKE, E.; MANSUR, R. B.; SUBRAMANIAPILLAI, M.; BALANZÁ-MARTÍNEZ, V.; VINBERG, M.; GONZÁLEZ-PINTO, A.; ROSENBLAT, J. D.; HO, R.; MCINTYRE, R. S. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: Evidence and developments. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 94, n. 6, p. 11-16, 2018.

BROMET, E.; ANDRADE, L. H.; HWANG, I.; et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Medicine**, v. 9, n. 90, 2011.

BUENO, N. B.; MELO, I. S. de.; OLIVEIRA, S. L. de.; ROCHA, A. T. da. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Br J Nutr**, v. 110, n. 7, p. 1178-87, 2013.

BURGHARDT, P. R.; KEMMERER, E. S.; BUCK, B.; OSETEK, A. J.; YAN, C.; KOCH, L. G.; BRITTON, S. L.; EVANS, S. J. Brief communication Dietary n-3:n-6 fatty acid ratios differentially influence hormonal signature in a rodent model of metabolic syndrome relative to healthy controls. **Nutrition & Metabolism**, Ann Arbor, MI, v. 7, n. 53, 2010.

BURHANIA, M. D.; RASENICKA, M. M. Fish oil and depression: The skinny on fats. **J Integr Neurosci**, Chicago, IL, v. 16, n. 1, p. 115-124, 2017.

CALDER, P. C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, 3 mechanisms and clinical relevance. **BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1851, n. 4, p. 469-484, 2015.

CARMONA-APRICIO, L.; PÉREZ-CRUZ, C.; ZAVALA-TECUAPETLA, C.; GRANADOS-ROJAS, L.; RIVERA-ESPINOSA, L. MONTERIONS-CORREA, H.; HERMANDEZ-DAMIÁN, J.; PEDRAZA-CHAVERRI, J.; SAMPIERI, A. III; COBALLASE-URRUTIA, E.; CÁRDENAS-RODRÍGUEZ, N. Overview of Nrf2 as Therapeutic Target in Epilepsy. **Int J Mol Sci**, v. 16, p. 18348-18367, 2015.

CATENACCI, V. A.; PAN, Z.; OSTENDORF, D.; BRANNON, S.; GOZANSKY, W. S.; MATTSON, M. P.; MARTIN, B.; MACLEAN, P. S.; MELANSON, E. L.; DONAHOO, W. T. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. **Obesity (Silver Spring)**, Aurora, CO, v. 24, n. 9, p. 1874-1883, 2016.

CAUGHEY, G. E.; MANTZIORIS, E. GIBSON, R. A.; CLELAND, L. G.; JAMES, M. J. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. **Am J Clin Nutr**, v. 63, n. 1, p. 116-22, 1996.

CHHETRY, B. T.; HEZGHIA, A. MILLER, J. M.; LEE, S.; FALCONE, H. R.; COOPER, T. B.; OQUENDO, M. A.; MANN, J. J.; SUBLETTE, M. E. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation and White Matter Changes in Major Depression. **J Psychiatr Res**, v. 75, p. 65-74, 2016.

CIPRIANI, A.; FERLA, T. L.; FURUKAWA, T. A. SIGNORETTI, A.; NAKAGAWA, A.; CHURCHILL, R.; MCGUIRE, H.; BARBUI, C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, CD006117, 2014.

CIPRIANI, A.; FURUKAWA, T. A.; SALANTI, G.; GEDDES, J. R.; HIGGINS, J. P. T.; CHURCHUILL, R. WATANABE, N.; NAKAGAWA, A.; OMORI, I. M.; MCGUIRE, H.; TANSELLA, M.; BARBUI, C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. **Lancet**, v. 373, p. 746-58, 2009.

CIPRIANI, A.; SALANTI, G.; FURUKAWA, T. A.; EGGER, M.; LEUCHT, S.; GRUHE, H. G.; TURNER, E. H.; ATKINSON, L. Z.; CHAIMANI, A.; HIGGINS, J. P. T.; OGAWA, Y.; TAKESHIMA, N.; HAYASAKA, Y.; IMAI, H.; SHINOHARA, K.; TAJIKA, A.; LOANNIDIS, J. P. A.; GEDDES, J. R. Antidepressants might work for people with major depression: where do we go from here? **Lancet Psychiatry**. Oxford: UK, v. 5, n. 6, p. 461-463, 2018.

CIPRYAN, L.; PLEWS, D. J.; FERRETTI, A.; MAFFETONE, P. B.; LAURSEN, P. B. Effects of a 4-Week Very Low-Carbohydrate Diet on High-Intensity Interval Training Responses. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 17, p. 259-268, 2018.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nat Rev Neurosci**, v. 13, n. 10, p. 701-12, 2012.

CUENCA, A. M. B. et al. **Guia de apresentação de teses** [recurso eletrônico]. 2. ed. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2017.

DAMASCENO, N. R. SEVANI, A.; APOLINÁRIO, E.; OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, I.; ABDALLA, D. S. Detection of electronegative low density lipoprotein (LDL-) in plasma and atherosclerotic lesions by monoclonal antibody-based immunoassays. **Clin Biochem**, v. 39, n. 1, p. 28-38, 2006.

DEL RIO, D.; MORALES, L.; RUIZ-GAYO, M.; DEL OLMO, N. Effect of high-fat diets on mood and learning performance in adolescent mice. **Behavioural Brain Research**, Madrid, ES, v. 311, p. 167-172, 2016.

EBRAHIMPOUR-KOUJAN, S.; KESHTALI, A. H.; AFSHAR, H.; ESMAILZADEH, A.; ADIBI, P. Adherence to low carbohydrate diet and prevalence of psychological disorders in adults. **Nutrition Journal**, Tehran, Iran, v. 18, n. 87, 2019.

FAULCONBRIDGE, L. F.; DRISCOLL, C. F. B.; HOPKINS, A. M.; BENFORADO, B. B.; BISHOP-GILYARD, C.; CARVAJAL, R.; BERKOWITZ, R. I.; DERUBEIS, R.; WADDEN, T. A. Combined Treatment for Obesity and Depression: A Pilot Study. **Obesity: Clinical Trials And Investigations**, Philadelphia, PA, v. 26, n. 7, p. 1144-1152, 2018.

FEINMAN, R. D.; POGOZELSKI, W. K.; ASTRUP, A.; BERNSTEIN, R. K.; FINE, E. J.; WESTMAN, E. C.; ACCURSO, A.; FRASSETTO, L.; GOWER, B. A.; MCFARLANE, S. I.; NIELSEN, J. V.; KRARUP, T.; SASLOW, L.; ROTH, K. S.; VERNON, M. C.; VOLEK, J. S.; WILSHIRE, G. B.; DAHLQVIST, A.; SUNDBERG, R.; CHILDERS, A.; MORRISON, K.; MANNINEM, A. H.; DASHTI, H. M.; WOOD, R. J.; WORTMAN, J.; WORM, N. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. **Nutrition**, Brooklyn, NY, v. 31, n. 1, p. 1-13, 2015.

FERNANDES, M. F.; MUTCH, D. M.; LERI, F. The Relationship between Fatty Acids and Different Depression-Related Brain Regions, and Their Potential Role as Biomarkers of Response to Antidepressants. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 298, 2017.

FICK, L. J.; FICK, G. H.; BELSHAM, D. D. Palmitate alters the rhythmic expression of molecular clock genes and orexigenic neuropeptide y mrna levels within immortalized, hypothalamic neurons. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 413, n. 3, p. 414-419, 2011.

FLEURY, C.; MIGNOTTE, B.; VAYSSIÈRE, J. L. Mitochondrial Reactive Oxygen Species in cell death signaling. **Biochimie**, v. 84, n. 2-3, p. 131-41, 2002.

FLINT, J.; KENDLER, K. S. The genetics of major depression. **Neuron**, v. 81, n. 3, p. 484-503, 2014.

FLORINDO, A. A.; LATORRE, M. R. D. O. Validação e reprodutibilidade do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. **Rev Bras Med Esportiva**, v. 9, n. 3, p. 121-128, 2003.

FOSTER, G. D.; WYATT, H. R.; HILL, J. O. MCGUCKIN, B. G.; BRILL, C.; MOHAMMED, B. S.; SZAPARY, P. O.; M. D.; RADER, D. J.; EDMAN, J. S.; KLEIN, S. Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. **N Engl J Med**, Philadelphia, PA, v. 348, n. 21, p. 2082-2090, 2003.

GANO, L. B.; PATEL, M.; RHO, J. M. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. **Journal of Lipid Research**, v. 55, p. 2211-2228, 2014.

GARDNER, C. D.; KIAZAND, A.; ALHASSAN, S.; KIM, S.; STAFFORD, R. S.; BALISE, R. R.; KRAEMER, H. C.; KING, A. C. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN Diets for Change in Weight and Related Risk Factors Among Overweight Premenopausal Women: The A TO Z Weight Loss Study: A Randomized Trial. **JAMA**, Monmouth, OR, v. 297, n. 9, p. 969-977, 2007.

GERSHUNI, V. M.; TAN, S. L.; MEDICI, V. Nutritional Ketosis for Weight Management and Reversal of Metabolic Syndrome. **Curr Nutr Rep**, v. 7, n. 3, p. 97-106, 2018.
GILBSON, A. A.; SEIMON, R. V.; LEE, C. M. Y.; AYRE, J.; FRANKLIN, J.; MARLOVIC, T. P.; CATERSON, I. D.; SAINSBURY, A. Do ketogenic diets really suppress appetite? A

systematic review and meta-analysis. **International Association for the Study of Obesity (IASO)-Obesity Reviews**, v. 16, n. 1, p. 64-76, 2014.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE. Country Profile - Brazil, 2017. **Institute for Health Metrics and Evaluation**. Disponível em: <<http://www.healthdata.org/brazil>>. Acesso em: 16 fev. 2019.

GLOBAL HEALTH METRICS 2017. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Global Health Metrics**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, 2018.

GROSSO, G.; PAJAK, A.; MARVENTANO, S.; CASTELLANO, S.; GALVANO, F.; BUCOLO, C.; DRAGO, F.; CARACI, F. Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e96905, 2014.

GUPTA, S.; KNIGHT, A. G.; GUPTA, S.; KELLER, J. N.; BRUCE-KELLER, A. J. Saturated long-chain fatty acids activate inflammatory signaling in astrocytes. **J Neurochem**, v. 120, n. 6, p. 1060-71, 2012.

HAAPAKOSKI, R.; EBMEIER, K. P.; ALENIUS, H.; KIVIMÄKI, M. Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 66, n. 3, p. 63-72, 2016.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 23, p. 56-62, 1960.

HARRIS, J. A.; BENEDICT, F. G. A Biometric Study of Human Basal Metabolism. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 4, n. 12, p. 370-373, 1918.

HONG, S.; GRONERT, K.; DEVCHAND, P. R.; MOUSSIGNAC, R.; SERHAN, C. N. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood, and glial cells. Autacoids in anti-inflammation. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 17, p. 14677-87, 2003

HORIKAWA, C.; OTSUKA, R.; KATO, Y.; NISHITA, Y.; TANGE, C.; KAKUTANI, S.; ROGI, T.; KAWASHIMA, H.; SHIBATA, H.; ANDO, F.; SHIMOKATA, H. Cross-sectional association between serum concentrations of n-3 long-chain PUFA and depressive symptoms: results in Japanese community dwellers. **Br J Nutr**, v. 115, n.4, p. 672-80, 2016.

HOU, T. Y.; MCMURRAY, D. N.; CHAPKIN, R. S. Omega-3 fatty acids, lipid rafts, and T cell signaling. **Eur J Pharmacol**, v. 15, n. 785, p. 2-9, 2016.

HUNGERBUEHLER, I.; VALIENGO, L.; LOCH, A. A.; RÖSSLER, W.; GATTAZ, W. F. Home-Based Psychiatric Outpatient Care Through Videoconferencing for Depression: A Randomized Controlled Follow-Up Trial. **JMIR Ment Health**, v. 3, n. 3, p. e36, 2016.

JACKA, F. N.; O'NEIL, A.; OPIE, R.; ITSIOPOULOS, C.; COTTON, S.; MOHEBBI, M.; CASTLE, D.; DASH, S.; MIHALOPOULOS, C.; CHATTERTON, L. M.; BRAZIONIS, L.;

DEAN, O. M.; HODGE, A. M.; BERK, M. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). **BMC Medicine**, p. 15-23, 2017.

JAIN, A. P.; AGGARWAL, K. K.; ZHANG, P. Y. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, Wardha, IN, v. 19, n. 3, p. 441-5, 2015.

JOHNSTONE, A. M.; HORGAN, G. W.; MURISON, S. D.; BREMNER, D. M.; LOBLEY, G. E. Effects of a high-protein ketogenic diet on hunger, appetite, and weight loss in obese men feeding ad libitum. **Am J Clin Nutr**, v. 87, p. 44-55, 2008.

JOHNSTONE, A. M.; LOBLEY, G. E.; HORGAN, G. W.; BREMMER, D. M.; FYFE, C. L. MORRICE, P. C.; DUTHIE, G. G. Effects of a high-protein, low-carbohydrate v. high-protein, moderate-carbohydrate weight-loss diet on antioxidant status, endothelial markers and plasma indices of the cardiometabolic profile. **British Journal of Nutrition**, Aberdeen, SLD, v. 106, p. 282-291, 2011.

KELLY, J. R.; BORRE, Y.; O' BRIEN, C.; PATTERSON, E.; EL AIDY, S.; DEANE, J.; KENNEDY, P. J.; BEERS, S.; SCOTT, K.; MOLONEY, G.; HOBAN, A. E.; SCOTT, L.; FITZGERALD, P.; ROSS, P.; STANTON, C.; CLARKE, G.; CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **J Psychiatr Res**, v. 82, p. 109-118, 2016.

KESHAVARS, S. A.; MOSTAFAVI, S.; MOHAMMADI, M. R.; HOSSEINI, S. ESHRAGHIAN, M. R.; CHAMARI, M. Omega-3 supplementation effects on body weight and depression among dieter women with co-morbidity of depression and obesity compared with the placebo: **A randomized clinical trial. Clinical Nutrition ESPEN**, Tehran, IR, v.25, p. 37-43, 2018.

KIECOLT-GLASER, J. K.; DERRY, H. M.; FAGUNDES, C. P. Inflammation: depression fans the flames and feasts of the heat. **Am J Psychiatry**, v. 172, n. 11, p. 1075-91, 2015.
KIRKPATRICK, C. F.; BOLICK, J. P.; KRIS-ETHERTON, P. M.; SIKAND, G.; ASPRY, K. E.; SOFFER, D. E.; WILLARD, K.; MAKI, K. C. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 13, n. 5, p. 689-711.E1, 2019.

KIM, W.; BARHOUMI, R.; MCMURRAY, D. N.; CHAPKIN, R. S. Dietary fish oil and DHA down-regulate antigen-activated CD4 + T-cells while promoting the formation of liquid-ordered mesodomains. **Br J Nutr**, v. 111, n. 2, p. 254-260, 2014.

KONG, W.; YEN, J.; VASSILIOU, E.; ADHIKARY, S.; TOSCANO, M. G.; GANEA, D. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family. **Lipids Health Dis**, p. 9-12, 2010.

KUROTANI, K.; SATO, M.; EJIMA, Y.; KASHIMA, K.; NANRI, A.; PHAM, N. M.; KUWAHARA, K.; MIZOUE, T. Serum alpha-linolenic and linoleic acids are inversely associated with depressive symptoms in adults. **E-SPEN Journal**, v. 9, n. 1, p. 7-12, 2014.

- KYROU, I.; CHROUSOS, G. P.; TSIGOS, C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. **Ann N Y Acad Sci**, n. 1083, p. 77-110, 2006.
- LAMERS, F.; MILANESCHI, Y.; JONGE, P. DE; GILTAY, E. J.; PENNINX, B. W. J. H. Metabolic and inflammatory markers: associations with individual depressive symptoms. Oakland University Libraries, Amsterdam, p. 1-11, 2017.
- LECRUBIER, Y.; WEILLER, E.; HERGUETA, T.; AMORIM, P.; BONORA, L. I.; LÉPINE, J. P.; SHEEHAN, D.; JANAUS, J.; BAKER, R.; SHEEHAN, K. H.; KNAPP, E.; SHEEHAN, M. **Mini International Neuropsychiatric Interview**. M.I.N.I. 5.0.0. Brazilian version. DSM IV / Atual. Paris-FR, Tampa-US, 2002. Hôpital Salpêtrière. University of South Florida.
- LI, M.; D'ARCY, C.; MENG, X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. **Psychological Medicine**, Verdun, v. 46, p. 717-730, 2016.
- LIMA, P. A.; BRITO SAMPAIO, L. P. de.; DAMASCENO, N. R. Neuro Biochemical Mechanisms Of a ketogenic diet in refractory epilepsy. **Clinics**, v. 69, n. 10, p. 699-705, 2014.
- LIN, P. Y.; SU, K. P. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. **J Clin Psychiatry**, v. 68, n. 7, p. 1056-61, 2007.
- LIN, P. Y.; SU, K. P. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. **J. Clin. Psychiatry**, Kaohsiung, TW, v. 68, n. 7, p. 1056-61, 2007.
- LIU, T.; ZHONG, S.; LIAO, X.; CHEN, J.; HE, T.; LAI, S.; JIA, Y. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. **PLoS One**, Guangzhou, CN, v. 10, n. 10, e0138904, 2015.
- LOZADA-RODRIGUEZ, C.; CUERVO, M.; CUEVAS-SIERRA, A.; GONI, L.; RIEZU-BOJ, J. I.; NAVAS-CARRETERO, S.; MILAGRO, F. I.; MARTINEZ, J. A. Changes in Anxiety and Depression Traits Induced by Energy Restriction: Predictive Value of the Baseline Status. **Nutrients**, Pamplona, ES, v. 11, n. 6, p. 1206, 2019.
- LU, M.; WAN, Y.; YANG, B.; HUGGINS, C. E.; LI, D. Effects of low-fat compared with high-fat diet on cardiometabolic indicators in people with overweight and obesity without overt metabolic disturbance: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Journal of Nutrition**, v. 119, p. 96-108, 2018.
- LUPPINO, F. S.; WIT, L. M. de.; BOUVY, P. F.; STIJNEN, T.; CUIJPERS, P.; PENNINX, B. W.; ZITMAN, F. G. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Arch Gen Psychiatry**, v. 67, n. 3, p. 220-9, 2010.
- MA, J.; ROSAS, L. G.; LV, N.; XIAO, L.; SNOWDEN, M. B.; VENDITTI, E. M.; LEWIS, M. A. GOLDHABER-FIEBERT, J. D.; LAVORI, P. W. Effect of Integrated Behavioral Weight Loss Treatment and Problem-Solving Therapy on Body Mass Index and Depressive Symptoms Among Patients With Obesity and Depression: The RAINBOW Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 321, n. 9, p. 869-879, 2019.

MAES, M.; CHRISTOPHE, A.; DELANGHE, J.; ALTAMURA, C.; NEELS, H.; MELTZER, H. Y. Lowered omega 3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. **Psychiatry Res**, v. 85, n. 3, p. 275-91, 1999.

MAES, M.; GALECKI, P.; CHANG, Y. S.; BERK, M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 676-92, 2011.

MAES, M.; YIRMYIA, R.; NORABERG, J.; BRENE, S.; HIBBELN, J.; PERINI, G.; KUBERA, M.; BOB, P.; LERER, B.; MAJ, M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. **Metab Brain Dis**, v. 24, n. 1, p. 27-53, 2009.

MAKI, K. C.; DICKLIN, M. R. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Cardiovascular Disease Risk: Glass Half Full or Time to Nail the Coffin Shut? **Nutrients**, Glen Ellyn, IL, v. 10, n. 7, p.864, 2018.

MAMALAKIS, G.; KALOGEROPOULOS, N.; ANDRIKOPOULOS, N.; HATZIS, C.; KROMHOUT, D.; MOSCHANDREAS, J.; KAFATOS, A. Depression and long chain n-3 fatty acids in adipose tissue in adults from Crete. **Eur J Clin Nutr**, v. 60, n. 7, p. 882-8, 2006.

MANCHISHI, S. M.; CUI, R. J.; ZOU, Z. H.; CHENG, Z. Q.; LI, B. J. Effect of caloric restriction on depression. **J Cell Mol Med**, Cambridge, UK, v. 22, n. 5, p. 2528-2535, 2018.
MARX, W.; LANE, W.; HOCKEY, M. Marx, W., Lane, M., Hockey, M. et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. **Mol Psychiatry Springer Nature**, Victoria, AU, 2020.

MASOOD, A.; STARK, K. D.; SALEM, N. J. A simplified and efficient method for the analysis of fatty acid methyl esters suitable for large clinical studies. **Journal of Lipid Research**, v. 46, 2005.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-9, 1985.

MILANESCHI, Y.; LAMERS, F. PEYROT, W. J.; BAUNE, B. T.; BREEN, G. DEHGHAN, A.; FORSTNER, A. J.; GRABE, H. J.; HOUMOUTH, G.; KAN, C.; LEWIS, C.; MULLINS, N.; MAUCK, M.; PISTIS, G.; PREISING, M.; RIVERA, M.; RIETSCHER, M.; STREIT, F.; STROHMAIER, J.; TEUMER, A.; AUWERA, S. V. DER; WRAY, N. R.; BOOMSMA, D. I.; PENNINX, B. W. J. H. Genetic Association of Major Depression With Atypical Features and Obesity-Related Immunometabolic Dysregulations. **JAMA Psychiatry**, Florida, 2017.

MILANESCHI, Y.; SIMMONS, W. K.; VAN ROSSUM, E. F. C.; PENNINX, B. W. J. H. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. **Molecular Psychiatry**, Amsterdam, v. 24, p. 18-33, 2019.

MILDER, J.; PATEL, M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. **Epilepsy Research**, v. 100, n. 3, p. 295-303, 2011.

MURPHY, P.; LIKHODII, S.; NYLEN, K.; BURNHAM, W. M. The antidepressant properties of the ketogenic diet. **Biological Psychiatry**, Toronto, ON, v. 56, n. 12, p. 981-983, 2004.

NAGY, C.; SUDERMAN, M.; YANG, J.; SZYF, M.; MECHAWAR, N.; ERNST, C.; TURECKI, G. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. **Mol Psychiatry**, v. 20, n. 3, p. 320-8, 2015.

NEFF, L. M.; CULINER, J.; CUNNINGHAM-RUNDLES, S.; SEIDMAN, C.; MEEHAN, D.; MATURI, J.; WITTKOWSKI, K. M.; LEVINE, B.; BRESLOW, J.; L. Algal Docosahexaenoic Acid Affects Plasma Lipoprotein Particle Size Distribution in Overweight and Obese Adults. **J Nutr**, New York, NY, v. 141, p. 207-213, 2010.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO (NEPA). **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)**. 4. ed., Campinas: NEPA – UNICAMP, 2011.

NESTLER, E. J.; BARROT, M.; DILEONE, R. J.; EISCH, A.J.; GOLD, S.J.; MONTEGGIA, L.M. Neurobiology of depression. **Neuron**, Dallas, TX, v. 34, n. 1, p. 13-25, 2002.

NEWMAN, J. C.; VERDIN, E. β -hydroxybutyrate: Much more than a metabolite. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 106, n. 2, p. 173-181, 2014.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem**, v. 95, n. 2, p. 351-8, 1979.

ORIOLO, G.; GRANDE, I.; MARTIN-SANTOS, R.; VIETA, E.; CARVALHO, A. F. Chapter 10 - Pathways Driving Neuroprogression in Depression: The Role of Immune Activation. Inflammation and Immunity in Depression. Academic Press, 2018, pp. 173-198.

OTTE, C.; GOLD, S. M.; PENNINX, B. W.; PARIANTE, C. M.; ETKIN, A.; FAVA, M.; MOHR, D. C.; SCHATZBERG, A. F. Major depressive disorder. **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 2, 2016.

PACE, T. W.; HU, F.; MILLER, A. H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. **Brain Behav Immun**, v. 21, n. 1, p. 9-19, 2007.

PAOLI, A.; RUBINI, A.; VOLEK, J. S.; GRIMALDI, K. A. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. **Eur J Clin Nutr**, v. 67, n. 8, p. 789-96, 2013.

PARLETTA, N.; ZARNOWIECKI, D.; CHO, J.; WILSON, A.; BOGOMOLOVA, S.; VILLANI, A.; ITSIOPOULOS, C.; NIYONSENGA, T.; BLUNDEN, S.; MEYER, B.; SEGAL, L.; BAUNE, B. T.; O'DEA, K. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). **Nutr Neurosci**, v. 7, p. 1-14, 2017.

PEET, M.; MURPHY, B.; SHAY, J.; HORROBIN, D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. **Biol Psychiatry**, v. 43, n. 5, p. 315-9, 1998.

PEREZ-CORNAGO, A.; LOPEZ-LEGARREA, P.; LA IGLESIA, R. DE; LAHORTIGA, F.; MARTINEZ, J. A.; ZULET, M. A. Longitudinal relationship of diet and oxidative stress with

depressive symptoms in patients with metabolic syndrome after following a weight loss treatment: The RESMENA project. **Clinical Nutrition**, Pamplona, ES, v. 33, n. 6, p. 1061-1067, 2014.

PEARSON, T. A.; MENSAH, T. A.; ALEXANDER, R. W.; ANDERSON, J. L.; CANNON, R. O. 3RD; CRIQUE, M.; FADL, Y. Y.; FORTMANN, S. P.; HONG, Y.; MYERS, G. L.; RIFAI, N.; SMITH, S. C. JR; TAUBERT, K.; TRACY, R. P.; VINICOR, F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PETKOVA, E.; QUITKIN, F. M.; MCGRATH, P. J.; STEWART, J. W.; KLEIN, D. F. A method to quantify rater bias in antidepressant trials. **Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 559-65, 2000.

PHILIPPI, S. T. **Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional**. 2. ed. São Paulo: Coronário, 2002.

PINHEIRO, A. V. B et al. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 4º ed. Rio de Janeiro, São Paulo, Belo Horizonte: Atheneu, 2001.

PIRILLO, A.; NORATA, G. D.; CATAPANO, A. L. High-Density Lipoprotein Subfractions - What the Clinicians Need to Know. **Cardiology**, Milan, IT, v. 124, p. 116-125, 2013.

PISPRASERT, V.; INGRAM, K. H.; LOPEZ-DAVILA, M. F.; MUNOZ, A. J.; GARVEY, W. T. Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans. **Diabetes Care**, v. 36, n. 4, p. 845-53, 2013.

PORSOLT, R.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, Rueil-Malmaison, FR, v. 266, p. 730-732, 1977.

PRUDENCIO, M. B. **Impacto dos ácidos graxos dietéticos no perfil lipídico, inflamatório, oxidativo e na ativação dos fatores de transcrição NF-KB e Nrf2 em pacientes com epilepsia submetidos à dieta cetogênica**. 2018. 64 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição em Saúde Pública) – Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

RAPAPORT, M.; H.; NIERENBERG, A. A.; SCHETTLER, P. J.; KINKEAD, CARDOOS, A.; WALKER, R.; MISCHOULON, D. Inflammation as a Predictive Biomarker for Response to Omega-3 Fatty Acids in Major Depressive Disorder: A Proof of Concept Study. **Mol Psychiatry**, Atlanta, GA, v. 21, n. 1, p. 71-79, 2016.

REILLY, S. M.; SALTIEL, A. R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. **Nature Reviews: Endocrinology**, California, v. 13, 2017.

RETHORST, C. D.; BERNSTEIN, I.; TRIVEDI, M. H. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). **J Clin Psychiatry**, v. 75, n. 12, p. 1428-32, 2014.

RIEDEL, M.; MÖLLER, H.; OBERMEIER, M.; SCHENNACH-WOLFF, R.; BAUER, M.; ADLI, M.; KRONMÜLLER, K.; NICKEL, T.; BRIEGER, P.; LAUX, G.; BENDER, W.; HEUSER, I.; ZEILER, J.; GAEBEL, W.; SEEMÜLLER, F. Response and remission criteria in major depression - A validation of current practice. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, p. 1063-1068, 2010.

RIZVI, S. J.; GRIMA, E.; TAN, M.; ROTZINGER, S.; LIN, P.; MCINTYRE, R. S.; KENNEDY, S. H. Treatment-resistant depression in primary care across Canada. **Can J Psychiatry**, v. 59, n. 7, p. 349-57, 2014.

ROCHA, V. Z.; LIBBY, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. **Nat Rev Cardiol**, Boston, v. 6, p. 399-409, 2009.

ROGERO, M. M.; CALDER, P. C. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. **Nutrients**, São Paulo, BR, v. 10, n. 4, p. 432, 2018.

ROSQVIST, F.; KULLBERG, JOEL, STAHLMAN, M. CADERNAES, J.; HEURLING, K.; JOHANSSON, H. E.; IGGMAN, D.; WILKING, H.; LARSSON, A.; ERILSSON, O.; JOHANSSON, L.; STRANIERO, S.; RUDLING, M.; ANTONI, G.; LUBBERINK, M.; ORHOMELANDER, M.; BORÉN, J.; AHLSTRÖM, H.; RISÉRUS, U. Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared With Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. **J Clin Endocrinol Metab**, Uppsala, SE, v. 104, n. 12, p. 6207–6219, 2019.

ROSS, B. DE; GEELLEN, A.; ROSS, K.; RUCKLIDGE, G.; REID, M.; DUNCAN, G.; CASLAKE, M.; HORGAN, G.; BROUWER, I. A. Identification of potential serum biomarkers of inflammation and lipid modulation that are altered by fish oil supplementation in healthy volunteers. **Proteomics**, Aberdeen, UK, v. 8, n. 10, p. 1965-74, 2008.

RUSH, A. J.; TRIVEDI, M. H.; WISNIEWSKI, S. R.; NIERENBERG, A. A.; STEWART, J. W.; WARDEN, D. NIEDEREHE, G.; THASE, M. E.; LAVORI, P. W.; LEBOWITZ, B. D.; MCGRATH, P. J.; ROSENBAUM, J. F.; SACKEIM, H. A.; KUPFER, D. J.; LUTHER, J.; FAVA, M. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. **Am J Psychiatry**, [S.l.], v. 163, p. 1905-1917, 2006.

SAAD, M. J., SANTOS, A. & PRADA, P. O. Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. **Physiology** (Bethesda) 31, 283–293 (2016).

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; ÁLVAREZ-PÉREZ, J.; TOLEDO, E.; SALAS-SALVADÓ, J.; ORTEGA-AZORÍN, C.; ZOMEÑO, M. D.; VIOQUE, J.; MARTÍNEZ, J. A.; ROMAGUERA, D.; PÉREZ-LOPEZ, J.; LÓPEZ-MIRANDA, J.; ESTRUCH, R.; BUENO-CAVANILLAS, A.; ARÓS, F.; A TUR, J.; TINAHONES, F. J.; LECEA, O.; MARTÍN, V.; ORTEGA-CALVO, M.; VÁZQUEZ, C.; PINTÓ, X.; VIDAL, J.; DAIMIEL, L.; DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; MATÍA, P.; CORELLA, D.; DÍAS-LOPEZ, A.; BABIO, N.; MUÑOZ, M. A.; FITÓ, M.; LAHERA, M. G. DE; ABETE, I.; GARCÍA-RIOS, A.; ROS, E.; RUÍZ-CANELA, M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; IZQUIERDO, M.; SERRA-MAJEM, L. Seafood Consumption, Omega-3 Fatty Acids Intake, and Life-Time Prevalence of Depression in the PREDIMED-Plus Trial. **Nutrients**, Las Palmas de Gran Canaria, ES, v. 10, n. 12, p. 2000, 2018.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; GALBETE, C.; MARTINEZ-GONZÁLEZ, M. A.; MARTINEZ, A.; RAZQUIN, C.; SALAS-SALVADÓ, J.; ESTRUCH, R.; BUIL-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**, Pamplona, ES, v. 14, n. 5, p. 195-201, 2011.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; VERBENE, L.; IRALA, J. DE; RUÍZ-CANELA, M.; TOLEDO, E.; SERRA-MAJEM, L.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M. A. Dietary Fat Intake and the Risk of Depression: The SUN Project. **PLoS ONE**, Wageningen, NL, v. 6, n. 1, p. 16268, 2011.
SAVITZ, J.; DREVETS, W. C.; SMITH, C. M.; VICTOR, T. A.; WURFEL, B. E.; BELLGOWAN, P. S.; BODURKA, J.; TEAGUE, T. K.; DANTZER, R. Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 2, p. 463-71, 2015.

SCHWINGSHACKL, L.; HOFFMAN, G. Comparison of Effects of Long-Term Low-Fat vs High-Fat Diets on Blood Lipid Levels in Overweight or Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Acad Nutr Diet**, Vienna, AUT, v. 113, p. 1640-1661, 2013.

SEEP. GINER, C. P. (Coord.). **Manual para o uso da dieta cetogênica**. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid: Nutricia S.R.L., 2017.

SERHAN, C. N.; CLISH, C. B.; BRANNON, J.; COLGAN, S. P.; CHIANG, N.; GRONERT, K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. **J Exp Med**, v. 192, n. 8, p. 1197-204, 2000.

SERHAN, C. N.; HONG, S.; GRONERT, K.; COLGAN, S. P.; DEVCHAND, P. R.; MIRICK, G.; MOUSSIGNAC, R. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter proinflammation signals. **J Exp Med**, v. 196, n. 8, p. 1025-37, 2002.

SHEEHAN, D. V.; LECRUBIER, Y.; SHEEHAN, K. H.; AMORIM, P.; JANAVS, J.; WEILLER, E.; HERGUETA, T.; BAKER, R.; DUNBAR, G. C. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry**, v.59, s. 20, p. 22-33, 1998.

SHELTON, R. C.; MILLER, A. H. Eating ourselves to death (and despair): the contribution of adiposity and inflammation to depression. **Prog Neurobiol**, v.91, p. 275-299, 2010.
SIMOPOULOS, A. P. Essential fatty acids in health and chronic disease. **Am J Clin Nutr**, Washington, v. 70, n. 3, p. 560S-569S, 1999.

SMITH, D. J.; SARRIS, J.; DOWLING, N.; O'CONNOR, M.; NG, C. H. Adjunctive low-dose docosahexaenoic acid (DHA) for major depression: An open-label pilot trial. **Nutritional Neuroscience**, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol**, v. 109 (2Supl.1), p. 1-76, 2017.

SOUSA, R. T. de.; MACHADO-VIEIRA, R.; ZARATE, C. A. J.; MANJI, H. K. Targeting mitochondrially mediated plasticity to develop improved therapeutics for bipolar disorder. **Expert Opin Ther Targets**, v. 18, n. 10, p. 1131-1147, 2014.

STERN, S. E.; WILLIAMS, K.; FERRANNINI, E.; DEFRONZO, R. A.; BOGARDUS, C.; STERN, M. P. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, v. 54, n. 2, p. 333-9, 2005.

SUNDFØT, M.; SVENDSEN, M.; TONSTAND, S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, Oslo, NO, v. 28, n. 7, p. 698-706, 2018.

THE FOOD PROCESSOR SOFTWARE. Version 10.11.0. Salem (OR): ESHA Research, 2012. Programa de computador. 1 CD-ROM. 2012.

THE MULTIPLE SOURCE METHOD (MSM). Version 1.0.1 Potsdam: Department of Epidemiology of the German Institute of Human Nutrition, 2008-2011.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Horizons in Nutritional Science Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, Liverpool, UK, v. 92, p. 347-355, 2004.

TREPANOWSKI, J. F.; KROEGER, C. M.; BARNOSKY, A.; KLEMPPEL, M.; BHUTANI, S.; HODDY, K. K.; ROOD, J.; RAVUSSIN, E.; VARADY, K. A. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. **Clin Nutr**, v. 37, n. 6, pt. A, p. 1871-1878, 2018.

TSUBOI, H.; WATANABE, M.; KOBAYASHI, F.; KIMURA, K.; KINAE, N. Associations of depressive symptoms with serum proportions of palmitic and arachidonic acids, and a-tocopherol effects among male population e A preliminary study. **Clinical Nutrition**, Kanazawa, JP, v. 32, n. 2, p. 289-293, 2013.

UHER, R.; MORS, O.; HAUSER, J.; RIETSCHER, M.; MAIER, W.; KOZEL, D.; HENIGSBERG, N.; SOUERY, D.; PLACENTINO, A.; PERROUD, N.; DERNOVSEK, M. Z.; STROHMAIER, J.; LARSEN, E. R.; ZOBEL, A.; LESZCZYNSKA-RODZIEWICZ, A.; KALEMBER, P.; PEDRINI, L.; LINOTTE, S.; GUNASINGHE, C.; AITCHISON, K. J.; MCGUFFIN, P.; FARMER, A. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project. **J Affect Disord**, v. 118, n. 1-3, p. 147-54, 2009.

VAGENA, E.; RYU, J. K.; BAEZA-RAJA, B.; WALSH, N. M.; SYME, C.; DAY, J. P.; HOUSLAY, M. D.; BAILLIE, G. S. A high-fat diet promotes depression-like behavior in mice by suppressing hypothalamic PKA signaling. **Transl Psychiatry**, San Francisco, CA, v. 9, n. 141, p. 1-15, 2019.

VAGHEF-MEHRABANY, E.; RANJBAR, F.; ASGHARI-JAFARABADI, M.; HOSSEINPOUR-ARJMAND, S.; EBRAHIMI-MAMEGHANI, M. Calorie restriction in combination with prebiotic supplementation in obese women with depression: effects on metabolic and clinical response. **Nutritional Neuroscience**, p. 1-15, 2019.

VOS, T.; FLAXMAN, A. D.; NAGHAVI, M.; LOZANO, R.; MICHAUD, C.; EZZATI, M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2163-2196, 2012.

WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.

WHO. Obesity. Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva: World Health Organization, p. 107-158, 1997.

WONG, S. W.; KWON, M.; CHOI, A. M. K.; KIM, H.; NAKAHIRA, K.; HWANG, D. H. Fatty acids modulate Toll-like receptor 4 activation through regulation of receptor dimerization and recruitment into lipid rafts in a reactive oxygen species-dependent manner. **J Biol Chem**, v. 284, n. 40, p. 27384-92, 2009.

WU, C. W.; CHEN, Y. C.; YU, L.; CHEN, H. I.; JEN, C. J.; HUANG, A. M.; TSAI, H. J.; CHANG, Y. T.; KUO, Y. M. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. **J Neurochem**, v. 103, n. 6, p. 2471-81, 2007.

YIRMIYA, R.; RIMMERMAN, N.; RESHEF, R. Depression as a microglial disease. **Trends Neurosci**, v. 38, n. 10, p. 637-658, 2015.

ZANARINI, M. C.; VUJANOVIC, A. A.; PARACHINI, E. A.; BOULANGER, J. L.; FRANKENBURG, F. R.; HENNEN, J. A SCREENING MEASURE FOR BPD: THE MCLEAN SCREENING INSTRUMENT FOR BORDERLINE PERSONALITY DISORDER (MSI-BPD). **Journal of Personality Disorders**, v. 17, n. 6, p. 568-573, 2003.

ZEMDEGS, J.; RAINER, Q.; GROSSMANN, C. P.; ROSSEAU-RALLIARD, D.; GRYNBAERG, A.; RIBEIRO, E. GUIARD, B. P. Anxiolytic- and Antidepressant-Like Effects of Fish Oil-Enriched Diet in Brain-Derived Neurotrophic Factor Deficient Mice. **Front. Neurosci**, Paris, FR, v. 12, p. 974, 2018.

ZHANG, J. C.; HASHIMOTO, K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. **Curr Neuropharmacol**, Chiba, JAP, v. 14, n. 7, p. 721-731, 2016.

ZIMMERMAN, M.; MARTINEZ, J. H.; YOUNG, D.; CHELMINSKI, I.; DALRYMPLE, K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. **J Affect Disord**, v. 150, n. 2, p. 384-8, 2013.

ANEXOS

Anexo 1: *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.)

M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview

Brazilian version 5.0.0

DSM IV

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital Salpêtrière – Paris - França

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim

© 1992, 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

MINI 5.0.0 / Versão Brasileira / DSM-IV / Atual

Nome do(a) entrevistado(a):	_____	Número do protocolo:	_____
Data de nascimento:	_____	Hora de início da entrevista:	_____
Nome do(a) entrevistador(a):	_____	Hora do fim da entrevista:	_____
Data da entrevista:	_____	Duração total da entrevista:	_____

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV	CID-10
A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas)	☐ ☐		
	Recorrente	☐ ☐	296.20-296.26 Único	F32.x
EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)	Atual (2 semanas)	☐ ☐		F32.x
			296.30-296.36 Recorrente	F33.x
B TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	☐ ☐	300.4	F34.1
C RISCO DE SUICÍDIO	Atual (Último mês)	☐ ☐		
	Risco: ☐ Baixo ☐ Médio ☐ Alto			
D EPISÓDIO MANÍACO	Atual	☐	296.00-296.06	F30.x-
F31.9	Passado	☐		
EPISÓDIO HIPOMANÍACO	Atual	☐ ☐		
F31.9/F34.0			296.80-296.89	F31.8-
	Passado	☐ ☐		
E TRANSTORNO DE PÂNICO	Atual (Último mês)	☐ ☐	300.01/300.21	F40.01-
F41.0	☐	☐ ☐		
	Vida inteira	☐ ☐		
F AGORAFOBIA	Atual	☐ ☐	300.22	F40.00
G FOBIA SOCIAL	Atual (Último mês)	☐ ☐	300.23	F40.1
H TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	Atual (Último mês)	☐ ☐	300.3	F42.8
I TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (Último mês)	☐ ☐	309.81	F43.1
J DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	☐ ☐	303.9	F10.2x
ABUSO DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	☐ ☐	305.00	F10.1
K DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	☐ ☐	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	☐ ☐	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
L SÍNDROME PSICÓTICA	Atual	☐ ☐		
TRANSTORNO DO HUMOR COM	☐	☐ ☐		
SÍNDROME DEPRESSIVA			296.24/296.04	
F32.3/F33.3//F31.2				
F32.3/F33.3//F31.2	Vida inteira	☐	296.24/296.04	
M ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	☐ ☐	307.1	F50.0
N BULIMIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	☐ ☐	307.51	F50.2

	ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO PERIÓDICA PURGATIVO	Atual	☐	300.1	F50.0
O	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	☐	300.02	F41.1
P	TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)	Vida inteira	☐	301.7	F60.2

INSTRUÇÕES GERAIS

O M.I.N.I. (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O M.I.N.I. pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

- **Entrevista:**

Com o objetivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas “sim” ou “não”.

- **Apresentação:**

O MINI está dividido em **módulos** identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto o módulo “L” que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado.

- No final de cada módulo, um ou vários **quadros diagnósticos** permite(m) ao clínico indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

- **Convenções:**

As frases escritas em “letras minúsculas” devem ser lidas “palavra por palavra” para o(a) entrevistado(a) de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos.

As frases escritas em “MAIÚSCULAS” não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São instruções às quais o clínico deve-se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em “negrito” indicam o período de tempo a explorar. O clínico deve lê-las tantas vezes quanto necessário, ao longo da exploração dos sintomas e só levar em conta aqueles presentes ao longo desse período.

As frases escritas entre (parêntesis) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o clínico deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

As respostas com uma seta sobreposta (➔) indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O clínico deve ir diretamente para o fim do módulo, cotar “NÃO” no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

- **Instruções de cotação :**

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja “SIM” ou “NÃO”.

O clínico deve assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (em particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas “e / ou”).

Não levar em conta os sintomas imputáveis a uma doença física, ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool.

Se tem questões ou sugestões, se deseja ser treinado(a) na utilização do M.I.N.I. ou informado(a) das atualizações, pode contactar:

Yves LECRUBIER, M.D. / Thierry HERGUETA, M.S.
Inserm U302
Hôpital de la Salpêtrière
47, boulevard de l'Hôpital
F. 75651 PARIS
FRANCE

tel: +33 (0) 1 42 16 16 59
fax: +33 (0) 1 45 85 28 00
e-mail: hergueta@ext.jussieu.fr

Patricia AMORIM, M.D., PhD
Instituto HUMUS
Rua 89 nº 225 Setor Sul
74093-140 – Goiânia - Goiás
BRASIL

Tel: + 55 241 41 74
fax: + 55 241 41 74
e-mail: pat.amorim@terra.com.br

David V Sheehan, M.D.,
M.B.A.
University of South Florida
Institute for Research in Psychiatry
3515 East Fletcher Avenue
TAMPA, FL USA 33613-4788

ph: +1 813 974 4544
fax: +1 813 974 4575
e.mail :
dsheehan@com1.med.us
f.edu_

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por	NÃO	SIM	2
A1 <u>OU</u> A2 SÃO COTADAS SIM ?		→		
		NÃO	SIM	

A3 Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:

- a O seu apetite mudou de forma significativa, ou o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg)

COTAR **SIM**, SE RESPOSTA **SIM** NUM CASO OU NO OUTRO

NÃO SIM 3

- b Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?

NÃO SIM 4

- c Falou ou movimentou-se mais lentamente do que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?

NÃO SIM 5

- d Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?

NÃO SIM 6

- e Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?

NÃO SIM 7

- f Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?

NÃO SIM 8

- g Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?

NÃO SIM 9

A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ? (ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO")

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

NÃO SIM *
**EPISÓDIO
DEPRESSIVO MAIOR**

- A5a Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?

→
NÃO SIM 10

- b Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse ?

NÃO SIM 11

A5b É COTADA SIM ?

NÃO SIM
**EPISÓDIO DEPRESSIVO
MAIOR RECORRENTE**

* SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, COTAR AS QUESTÕES CORRESPONDENTES (A6d, A6e) NA PÁGINA 5

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = **SIM**), EXPLORAR O SEGUINTE:

A6 a	A2 É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	12
b	Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam?	NÃO	SIM	13
SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?				

Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:

A7 a	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?	NÃO	SIM	14
b	Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã ?	NÃO	SIM	15
c	Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias?	NÃO	SIM	16
d	A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?	NÃO	SIM	17
e	A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)?	NÃO	SIM	18
f	Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?	NÃO	SIM	19

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7 ?

NÃO	SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO	
MAIOR	
<i>com Características</i>	
<i>Melancólicas</i>	

B. TRANSTORNO DISTÍMICO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

NÃO EXPLORAR ESTE MÓDULO SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL.

B1	Durante os últimos 2 anos, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do tempo ?	→	NÃO	SIM	20
B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante 2 meses ou mais ?	→	NÃO	SIM	21
B3	Desde que se sente deprimido(a) a maior parte do tempo:				
a	O seu apetite mudou de forma significativa ?		NÃO	SIM	22
b	Tem problemas de sono ou dorme demais ?		NÃO	SIM	23
c	Sente-se cansado ou sem energia ?		NÃO	SIM	24
d	Perdeu a auto-confiança ?		NÃO	SIM	25
e	Tem dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões ?		NÃO	SIM	26
f	Sente-se sem esperança ?		NÃO	SIM	27
HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM B3?		→	NÃO	SIM	
B4	Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ?	→	NÃO	SIM	28

B4 É COTADA SIM?

NÃO

SIM

TRANSTORNO DISTÍMICO

CONTINUA

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:

Pontos

C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO	SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO	SIM	2
C3	Pensou em suicídio ?	NÃO	SIM	6
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO	SIM	10
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO	SIM	10

Ao longo da sua vida:

C6	Já fez alguma tentativa de suicídio ?	NÃO	SIM	4
----	---------------------------------------	-----	-----	---

HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE C1 À C6 ?

SE SIM, SOMAR O NÚMERO TOTAL DE PONTOS DAS QUESTÕES
COTADAS **SIM** DE C1 - C6 E ESPECIFICAR
O RISCO DE SUICÍDIO ATUAL COMO SE SEGUE:

NÃO	SIM
RISCO DE SUICÍDIO	
1-5 pontos Baixo ☐	
6-9 pontos Alto ☐	

D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

D1 a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ?	NÃO	SIM	1
NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL)				
SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE “EUFÓRICO” OU “CHEIO DE ENERGIA”, EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou iracundo(a) ou extremamente impulsivo(a).				
SE D1a = SIM:				
	Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?	NÃO	SIM	2
b				
D2 a	Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com quem não era de sua família? Você mesmo ou alguém achou que você estava mais irritável ou hiperativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável ?	NÃO	SIM	
SE D2a = SIM:				
b	Sente-se, continuamente irritável atualmente?			

D3 SE D1b OU D2b = “SIM”: EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL
SE D1b E D2b = “NÃO” : EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE

Quando se sentiu mais eufórico(a), cheio(a) de energia ou mais irritável :

a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (por ex., sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	9

f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...) ?	NÃO	SIM	11
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3			
	OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL) ?	→ NÃO	SIM	

D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana **E** lhe NÃO SIM 12
causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais
OU você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?

COTAR **SIM**, SE **SIM** NUM CASO OU NO OUTRO

D4 É COTADA “NÃO” ?

SE **SIM**, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO HIPOMANÍACO	
Atual	☐

D4 É COTADA “SIM” ?

SE **SIM**, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	☐

E. TRANSTORNO DE PÂNICO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE PARA E5, ASSINALAR NÃO E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

E1	a	Alguma vez teve episódios repetidos durante os quais se sentiu subitamente muito ansioso(a), muito desconfortável ou assustado(a), mesmo em situações em que a maioria das pessoas não se sentiria assim ?	→ NÃO	SIM	1
	b	SE SIM: Estes episódios de ansiedade atingiam sua intensidade máxima em menos de 10 minutos?	→ NÃO	SIM	2
		ocorreram sem que nada os provocasse/ sem motivo ?	NÃO	SIM	3
E3		Após um ou vários desses episódios, já houve um período de pelo menos um mês durante o qual teve medo de ter outros episódios ou estava preocupado(a) com as suas possíveis consequências ?	NÃO	SIM	4
E4		Durante o episódio em que se sentiu pior :			
	a	Teve palpitações ou o seu coração bateu muito rápido ?	NÃO	SIM	5
	b	Transpirou ou ficou com as mãos úmidas ?	NÃO	SIM	6
	c	Teve tremores ou contrações musculares ?	NÃO	SIM	7
	d	Teve dificuldade para respirar ou sentiu-se abafado(a) ?	NÃO	SIM	8
	e	Teve a impressão de sufocar ou de ter um nó na garganta ?	NÃO	SIM	9
	f	Sentiu dor ou aperto ou desconforto no peito ?	NÃO	SIM	10
	g	Teve náuseas, problemas de estômago ou diarreia repentina ?	NÃO	SIM	11
	h	Sentiu-se tonto(a), com vertigens ou ao ponto de desmaiar ?	NÃO	SIM	12
	i	Teve a impressão que as coisas à sua volta eram estranhas ou irreais ou sentiu-se como que desligado (a) do todo ou de uma parte do seu corpo ?	NÃO	SIM	13
	j	Teve medo de enlouquecer ou de perder o controle ?	NÃO	SIM	14
	k	Teve medo de morrer ?	NÃO	SIM	15
	l	Teve dormências ou formigamentos no corpo ?	NÃO	SIM	16
	m	Teve ondas de frio ou de calor ?	NÃO	SIM	17
E5		E3 = SIM E HÁ PELO MENOS 4 RESPOSTAS "SIM" EM E4 ?	NÃO	SIM	
			Transtorno de Pânico Vida inteira		
E6		SE E5 = "NÃO", HÁ PELO MENOS UMA RESPOSTA "SIM" EM E4 ?	NÃO	SIM	
		SE E6 = "SIM", PASSAR A F1.	Ataques Pobres em Sintomas Vida inteira		
E7		Durante o último mês, teve pelo menos 2 desses episódios de ansiedade, seguidos de um medo constante de ter outro episódio ?	NÃO	SIM	18
			Transtorno de Pânico Atual		

F. AGORAFOBIA

quais é difícil ou embaraçoso escapar ou, ainda, em que é difícil ter ajuda como estar numa multidão, esperando numa fila, longe de casa ou sozinho (a) em casa, atravessando uma ponte, dentro de um ônibus, de um carro ou de um avião?

NÃO SIM 19

SE **F1** = “**NÃO**”, COTAR “**NÃO**” EM F2.

F2 Tem tanto medo dessas situações que na prática, evita-as, sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ou procura estar acompanhado(a) ao ter que enfrentá-las ?

NÃO SIM 20
*Agorafobia
Atual*

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “**NÃO**”
e
E7 (Transtorno de Pânico Atual) É COTADA “**SIM**” ?

NÃO SIM
**TRANSTORNO DE
PÂNICO sem Agorafobia**

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “**SIM**”
e
E7 (Transtorno de Pânico Atual) É COTADA “**SIM**” ?

NÃO SIM
**TRANSTORNO DE
PÂNICO com Agorafobia**

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “**SIM**”
e
E5 (Transtorno de Pânico Vida Inteira) É COTADA “**NÃO**” ?

NÃO SIM
**AGORAFOBIA
sem história de
Transtorno de Pânico**

G. FOBIA SOCIAL (*Transtorno de Ansiedade Social*)

➔ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UME **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

G1	Durante o último mês, teve medo ou sentiu-se incomodado(a) por estar no centro das atenções, teve medo de ser humilhado(a) em algumas situações sociais; por exemplo, quando devia falar diante de um grupo de pessoas, ou comer com outras pessoas ou	➔	1
----	--	---	---

G2	Acha que esse medo é excessivo ou injustificado ?	➔ NÃO SIM	2
----	---	-----------------	---

G3	Tem tanto medo dessas situações sociais que, na prática, as evita ou sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ?	➔ NÃO SIM	3
----	--	-----------------	---

G4	Esse medo causa-lhe um sofrimento importante ou perturba de forma significativa seu trabalho ou suas relações sociais?	NÃO SIM	4
----	--	------------	---

G4 É COTADA “SIM” ?

NÃO	SIM
FOBIA SOCIAL	
<i>(Transtorno de Ansiedade Social)</i>	

H. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

H1	Durante o último mês, teve, com frequência, pensamentos/idéias ou impulsos ou imagens desagradáveis, inapropriados ou angustiantes que voltavam repetidamente à sua mente, mesmo não querendo? (por exemplo, a idéia de que estava sujo(a) ou que tinha micróbios ou medo de contaminar os outros ou de agredir alguém mesmo contra a sua vontade ou de agir impulsivamente ou medo ou superstição de ser responsável por coisas ruins ou ainda de ser invadido por idéias/ imagens sexuais ou religiosas repetitivas, dúvidas incontroláveis ou uma necessidade de colecionar ou ...)	NÃO	SIM	1
NÃO LEVAR EM CONSIDERAÇÃO PREOCUPAÇÕES EXCESSIVAS COM PROBLEMAS REAIS DA VIDA COTIDIANA, NEM AS OBSESSÕES LIGADAS À PERTURBAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR, DESVIOS SEXUAIS, JOGO PATOLÓGICO, ABUSO DE DROGAS OU ÁLCOOL, PORQUE O(A) ENTREVISTADO(A) PODE TER PRAZER COM ESSAS EXPERIÊNCIAS E DESEJAR RESISTIR A ELAS APENAS POR SUAS CONSEQÜÊNCIAS				
H2	Tentou, mas não conseguiu resistir a algumas dessas idéias, ignorá-las ou livrar-se delas ?	NÃO → passar a H4	SIM	2
H3	Acha que essas idéias são produto de seus próprios pensamentos e que não lhe são impostas do exterior ?	NÃO	SIM	3
<div>obsessões</div>				
H4	Durante o último mês, teve, com frequência, a necessidade de fazer certas coisas sem parar, sem poder impedir-se de fazê-las, como lavar as mãos muitas vezes, contar ou verificar as coisas sem parar, arrumá-las, colecioná-las ou fazer rituais ...	NÃO	SIM	4
<div>compulsões</div>				
H3 <u>OU</u> H4 SÃO COTADAS “SIM” ?		→ NÃO	SIM	
H5	Pensa que essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos são irracionais, absurdos(as) ou exagerados(as) ?	→ NÃO	SIM	5
H6	Essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos perturbam de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas, suas relações sociais ou tomam mais de uma hora por dia do seu tempo ?	NÃO	SIM	6
H6 É COTADA “SIM” ?		<div><div>NÃO</div><div>SIM</div><div>TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO</div></div>		

I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (opcional)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

I1	Alguma vez viveu ou presenciou ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual morreram pessoas, ou você mesmo e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física?	→ NÃO	SIM	1
EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS: ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ASSALTO A MÃO ARMADA, SEQUESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, MORTE SÚBITA				
I2	Durante o último mês, pensou freqüentemente nesse acontecimento de forma penosa ou	→ NÃO	SIM	2
I3	Durante o último mês:			
a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo(a) lembrar-se dele?	NÃO	SIM	3
b	Teve dificuldades de lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO	SIM	4
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se desligado(a) de tudo ou teve a impressão de se ter tornado um(a) estranho(a) em relação aos outros?	NÃO	SIM	6
e	Teve dificuldade de sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO	SIM	7
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, ou que morreria mais cedo do que as outras pessoas?	NÃO	SIM	8
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM I3 ?	→ NÃO	SIM	
I4	Durante o último mês:			
a	Teve dificuldade de dormir ?	NÃO	SIM	9
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO	SIM	10
c	Teve dificuldades de se concentrar ?	NÃO	SIM	11
d	Estava nervoso(a), constantemente alerta?	NÃO	SIM	12
e	Ficava sobressaltado(a) por quase nada?	NÃO	SIM	13
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM I4 ?	NÃO	SIM	
I5	Durante o último mês, esses problemas perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	14

I5 É COTADA SIM?

NÃO SIM

**TRANSTORNO DE
ESTRESSE
PÓS- TRAUMÁTICO**

J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

J1	Nos últimos 12 meses, em três ou mais ocasiões você bebeu pelo menos cinco forte (pinga, caipirinha, conhaque, vodka, whisky...), num período de três horas ?	→	1
J2	Nos últimos 12 meses:		
a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito ?	NÃO SIM	2
b	Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a) ? Alguna vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO	NAO SIM	3
c	Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia ?	NÃO SIM	4
d	Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber ?	NÃO SIM	5
e	Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool ?	NÃO SIM	6
f	Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da bebida ?	NÃO SIM	7
g	Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO SIM	8
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J2 ?		NÃO SIM	
		DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ATUAL	

J3	Durante os últimos 12 meses:		
a	Ficou embriagado ou de "ressaca" várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS	NÃO SIM	9
b	Por várias vezes esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ?	NÃO SIM	10
c	Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido?	NÃO SIM	11
d	Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas ?	NÃO SIM	12
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J2 ?		NÃO SIM	
		ABUSO DE ÁLCOOL ATUAL	

K. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE SUBSTÂNCIAS (NÃO ALCÓOLICAS)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

K1 Agora, vou lhe mostrar / ler (MOSTRAR A LISTA DAS SUBSTÂNCIAS / LER A LISTA ABAIXO)

uma lista de drogas e de medicamentos e gostaria que me dissesse se, durante os últimos 12 meses, usou várias vezes uma destas substâncias para se sentir melhor, para mudar o

ENVOLVER COM UM CÍRCULO CADA SUBSTÂNCIA CONSUMIDA

ESTIMULANTES: anfetaminas, “bolinha”, “rebite”, ritalina, pílulas anorexígenas ou tira-fome.

COCAÍNA: “coca”, pó, “neve”, “branquinha”, pasta de coca, merla, crack, pedra

OPIÁCEOS: heroína, morfina, pó de ópio (Tintura de ópio®, Elixir Paregórico®, Elixir de Dover®), codeína (Belacodid®, Belpar®, Pambenyl®), meperidina (Dolantina®, Demerol®), propoxifeno (Algafan®, Doloxene A®), fentanil (Inoval®)

ALUCINOGÊNEOS: L.S.D., “ácido”, mescalina, PCP, êxtase (MDMA), cogumelos, “vegetal” (Ayhuaska, daime, hoasca), Artane®.

SOLVENTES VOLÁTEIS: “cola”, éter, “lança perfume”, “cheirinho”, “loló”

CANABINÓIDES: cannabis, “erva”, maconha, “baseado”, hashish, THC, bangh, ganja, diamba, marijuana, marihuana

SEDATIVOS: Valium®, Diazepam®, Dienpax®, Somalium®, Frisium®, Psicosedin®, Lexotan®, Lorax®, Halcion®, Frontal®, Rohypnol®, Urbanil®, Sonebon®, barbitúricos

DIVERSOS: Anabolisantes, esteróides, remédio para dormir ou para cortar o apetite sem prescrição médica.

Toma outras substâncias?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) MAIS CONSUMIDA (S): _____

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) A SER(EM) EXPLORADA(S) SEGUNDO OS CRITÉRIOS ABAIXO INDICADOS:

- SE HÁ CONSUMO DE VÁRIAS SUBSTÂNCIAS (AO MESMO TEMPO OU SEQUENCIALMENTE):
 CADA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) SEPARADAMENTE ☐
 SOMENTE A SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) MAIS CONSUMIDA ☐
- SE HÁ CONSUMO DE UMA SÓ SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS):
 SOMENTE UMA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) ☐

K2 Considerando o seu consumo de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], durante os últimos 12 meses:

- a Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] para obter o mesmo efeito ? NÃO SIM 1
- b Quando usava menos ou parava de consumir [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a))? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor ? NÃO SIM 2
- COTAR “SIM”, SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO

- c Quando começava a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], freqüentemente consumia mais do que pretendia ? NÃO SIM 3
- d Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA]? NÃO SIM 4
- e Nos dias em que usava [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], passava mais de 2 horas tentando conseguir a(s) droga(s), se drogando, ou se recuperando dos efeitos do(a) [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], ou ainda pensando nessas drogas ? NÃO SIM 5
- f Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da(s) droga(s) ? NÃO SIM 6
- g Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] mesmo sabendo que esta(s) lhe causava(m) problemas de saúde ou problemas psicológicos? NÃO SIM 7

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM K2 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S):

NÃO	→
<p>DEPENDÊNCIA DE</p> <p>SUBSTÂNCIA(S)</p>	

K3 Durante os últimos 12 meses:

- a Por várias vezes ficou intoxicado ou “ de cabeça feita / chapado(a)” com [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? NÃO SIM 8
- COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS
- b Por várias vezes esteve sob o efeito de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.? NÃO SIM 9
- c Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA]? NÃO SIM 10

- d Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) droga(s) lhe causava(m) problemas com os seus familiares ou com outras pessoas ?

NÃO SIM 11

HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM K3 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S):

NÃO	SIM
ABUSO DE SUBSTÂNCIA(S)	

L. SÍNDROME PSICÓTICA

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTE MÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA.

SÓ COTAR **SIM** SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.

AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS "BIZARRAS" E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA..

DELÍRIOS BIZARROS : SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, IMPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.

ALUCINAÇÕES BIZARRAS: VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO(A) ENTREVISTADO(A) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.

Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.

					BIZARRO	
L1a	Alguma vez acreditou que alguém o(a) espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO	SIM		SIM	1
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM		SIM	2
L2a	Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO			→ L6a	3
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO			SIM	4
L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o(a) fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual ? Alguma vez acreditou que estava possuído(a) ?	NÃO	SIM		SIM	5
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM		→ L6a	6
L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?	NÃO	SIM		SIM	7
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM		SIM	8
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ?				COTAR APENAS SE ENTREVISTADO(A) APRESENTA	→ L6a "SIM"
					SIM	
					SIM	
					NÃO	

	CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRIÁCAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA , DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L1 A L4	NÃO	SIM	9
b	SE SIM : Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?	NÃO	SIM	10
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes? COTAR “ SIM ” “ BIZARRO ” UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes falando entre elas?	NÃO	SIM	11
b	SE SIM : Ouviu essas coisas/ vozes no último mês?	NÃO	SIM	12

- L7a Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado? NÃO SIM 13
- COTAR “SIM” SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES. 14
- b SE SIM : Teve essas visões no último mês? NÃO SIM
- OBSERVAÇÕES DO CLÍNICO:**
- L8b ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES ? NÃO SIM 15
- L9b ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO? NÃO SIM 16
- L10b OS SINTOMAS NEGATIVOS TÍPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS (EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROEMINENTES DURANTE A ENTREVISTA? NÃO SIM 17
- L11 DE L1 A L10 HÁ PELO MENOS :
UMA QUESTÃO « b » COTADA “SIM” BIZARRO
OU
DUAS QUESTÕES « b » COTADAS “SIM” (NÃO BIZARRO) ?
- NÃO SIM

SÍNDROME PSICÓTICA
- L12 DE L1 A L7 HÁ PELO MENOS:
UMA QUESTÃO « a » COTADA “SIM” BIZARRO
OU
DUAS QUESTÕES « a » COTADAS “SIM” (NÃO BIZARRO) ?
(VERIFICAR SE OS SINTOMAS OCORRERAM AO MESMO TEMPO)
OU
L11 É COTADA “SIM” ?
- NÃO SIM

SÍNDROME PSICÓTICA
- L13a SE L12 É COTADA “SIM” E SE HÁ PELO MENOS UM “SIM” DE L1 A L7:
O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA
UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = SIM) OU PASSADO (A5b = SIM)
OU
UM EPISÓDIO MANÍACO ATUAL OU PASSADO (D4 = SIM) ?
- NÃO SIM
- b SE L13a É COTADA “SIM”:
Você me disse, há pouco, que teve um (vários) período(s) em que se sentiu deprimido (a) / eufórico(a) / continuamente irritável.
Ao longo da sua vida, as idéias ou experiências das quais acabamos de falar, como (CITAR OS SINTOMAS COTADOS "SIM" DE L1 À L7) ocorreram **somente** durante esse(s) período(s) em que se sentia deprimido (a) / eufórico (a) / continuamente irritável ?
- NÃO SIM 18

c **SE L13a** É COTADA “SIM”:

ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (A4) OU UM EPISÓDIO MANÍACO (D4) ASSOCIADO A UMA SÍNDROME PSICÓTICA (L11) ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DO HUMOR	
<i>com características psicóticas</i>	

d **L13b OU L13c** SÃO COTADAS “SIM”?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DO HUMOR	
<i>com características psicóticas</i>	

M. ANOREXIA NERVOSA

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

M1a	Qual é a sua altura ?	cm
b	Nos últimos 3 meses, qual foi seu peso mais baixo ?	kg
c	O PESO DO(A) ENTREVISTADO(A) É INFERIOR AO LIMITE CRÍTICO INDICADO PARA A SUA ALTURA ? (Ver TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ABAIXO)	→

Durante os últimos 3 meses:

M2	Tentou não engordar , embora pesasse pouco ?	→ NÃO	SIM	2
M3	Teve medo de ganhar peso ou de engordar demais, mesmo estando abaixo do seu peso normal ?	→ NÃO	SIM	3
M4a	Achou que era muito gordo(a) ou pensou que uma parte do seu corpo era muito gorda ?	NÃO	SIM	4
b	Sua opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima foram muito influenciadas pelo seu peso ou por suas formas corporais ?	NÃO	SIM	5
c	Achou que o seu peso era normal ou até excessivo ?	NÃO	SIM	6
M5	HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM M4 ?	→ NÃO	SIM	
M6	APENAS PARA AS MULHERES: Nos últimos três meses sua menstruação não veio quando normalmente deveria ter vindo (na ausência de uma gravidez) ?	→ NÃO	SIM	7

PARA AS MULHERES: M5 E M6 SÃO COTADAS "SIM" ?
PARA OS HOMENS: M5 É COTADA "SIM" ?

NÃO	SIM
ANOREXIA NERVOSA	

**TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ALTURA - LIMITE CRÍTICO DE PESO
(SEM SAPATOS, SEM ROUPA)**

Mulheres altura/ peso															
cm	145	147	150	152	155	158	160	163	165	168	170	173	175	178	
kgs	38	39	39	40	41	42	43	44	45	46	47	49	50	51	
Homens altura/ peso															
cm	155	156	160												
kgs	47	48	49	50	51	51	52	53	54	55	56	57	58	59	61

Os limites de peso acima correspondem a uma redução de 15% em relação ao peso normal, segundo o gênero, como requerido pelo DSM-IV. Essa tabela reflete pesos 15% menores que o limite inferior do intervalo da distribuição normal da Tabela de Peso da Metropolitan Life Insurance.

N. BULIMIA NERVOSA

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

N1	Nos últimos 3 meses, teve crises de “comer descontroladamente” durante as quais ingeriu quantidades enormes de alimentos num espaço de tempo limitado, isto é, Durante os últimos 3 meses, teve crises de “comer descontroladamente” pelo	→ NÃO		
N3	Durante essas crises de “comer descontroladamente” tem a impressão de não poder parar de comer ou de não poder limitar a quantidade de alimento que come ?	→ NÃO	SIM	10
N4	Para evitar engordar depois das crises de “comer descontroladamente”, faz coisas como provocar o vômito, dietas rigorosas, praticar exercícios físicos importantes, tomar laxantes, diuréticos ou medicamentos para tirar a fome ?	→ NÃO	SIM	11
N5	Sua opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima são muito influenciadas pelo seu peso ou pelas suas formas corporais ?	→ NÃO	SIM	12
N6	O (A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA ANOREXIA NERVOSA (MÓDULO “M”)?	NÃO ↓ passar a N8	SIM	13
N7	Estas crises de “comer descontroladamente” ocorrem sempre que o seu peso é inferior a_____Kg* ?	NÃO	SIM	14
* RETOMAR O PESO CRÍTICO DO(A) ENTREVISTADO(A) EM FUNÇÃO DA SUA ALTURA E SEXO.NA TABELA DO MÓDULO “M” (ANOREXIA NERVOSA)				

N8	N5 É COTADA "SIM" E N7 COTADA “NÃO” (OU NÃO COTADA)?	NÃO	SIM
		BULIMIA NERVOSA	

N7 É COTADA "SIM" ?	NÃO	SIM
		ANOREXIA NERVOSA
		<i>tipo Compulsão Periódica / Purgativa</i>

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

	ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO		
	Teve essas preocupações quase todos os dias?	→ NÃO	SIM	2
b	A ANSIEDADE DESCRITA É RESTRITA EXCLUSIVAMENTE A, OU MELHOR EXPLICADA POR QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ATÉ AQUI ? [POR EX, MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA), ETC.]	→ NÃO	SIM	3
O2	Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	4
DE O3 A O3f COTAR “NÃO” SE OS SINTOMAS OCORREM EXCLUSIVAMENTE NO CONTEXTO DE QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ANTERIORMENTE				
O3	Nos últimos seis meses, quando se sentia excessivamente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), quase todo o tempo:			
a	Sentia –se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	4
b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5
c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6 d Tinha
	dificuldade de se concentrar ou tinha esquecimentos / “brancos” ?	NÃO	SIM	7 e Sentia-
	se particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8
f	Tinha problemas de sono (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM O3 ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE ANSIEDADE	

P. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)

➔ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

P1 Antes dos 15 anos:

a	Freqüentemente faltou à escola ou passou a noite fora de casa ?	NÃO	SIM	1
b	Freqüentemente mentiu, passou a perna/ enganou os outros ou roubou ?	NÃO	SIM	2
c	Provocou, ameaçou ou intimidou os outros ?	NÃO	SIM	3
d	Destruiu ou incendiou coisas de propósito ?	NÃO	SIM	4
e	Fez sofrer animais ou pessoas de propósito?	NÃO	SIM	5
f	Forçou alguém a ter relações sexuais com você?	NÃO	SIM	6

HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM P1?

➔
NÃO SIM

NÃO COTAR “SIM” NAS QUESTÕES ABAIXO SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.

P2 Depois dos 15 anos:

a	Freqüentemente teve comportamentos que os outros achavam irresponsáveis, como não pagar as dívidas, agir impulsivamente ou não querer trabalhar para se sustentar ?	NÃO	SIM	7
b	Fez coisas ilegais (mesmo que não tenha sido preso/a), como destruir a propriedade alheia, roubar, vender droga ou cometer um crime?	NÃO	SIM	8
c	Freqüentemente foi violento(a) fisicamente, inclusive com seu(sua) companheiro (a) ou seus filhos ?	NÃO	SIM	9

d	Freqüentemente mentiu, passou a perna ou enganou os outros para obter dinheiro ou prazer ou mentiu apenas para se divertir ?	NÃO	SIM	10
e	Expôs pessoas a perigos sem se preocupar com elas?	NÃO	SIM	11 f
	Não sentiu nenhuma culpa depois de ter mentido, ferido, maltratado ou roubado alguém, ou destruído a propriedade alheia?	NÃO	SIM	12

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM P2 ?

NÃO SIM

TRANSTORNO DA

PERSONALIDADE

ANTI-SOCIAL

REFERÊNCIAS

- Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview : Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) according to the SCID-P. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), : The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998 ; 59 [suppl 20] : 22-33.
- Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-III-R Psychotic disorders : procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European Psychiatry*, 1998 ; **13** : 26-34.

Traduções	M.I.N.I. 4.4 e versões anteriores	M.I.N.I. 4.6/5.0, M.I.N.I. Plus 4.6/5.0,
Afrikaans	R. Emsley	G. Stotz, R. Dietz-Bauer, M. Ackenheil
Alemão	I. van Denffer, M. Ackenheil, R. Dietz-Bauer	O. Osman, E. Al-Radi
Árabe		Em preparação
Basco		H. Banerjee, A. Banerjee
Bengali		L.G. Hranov
Búlgaro		Em preparação
Catalão		P. Zvolisky
Checo		L. Carroll, K-d Juang
Chinês		Em preparação
Croata		P. Bech, T. Scütze
Dinamarquês	P. Bech	M. Kocmur
Esloveno	M. Kocmur	L. Ferrando, L. Franco-Alfonso, M. Soto, J. Bobes-Garcia, O. Soto, L. Franco, G. Heinze
Espanhol	L. Ferrando, J. Bobes-Garcia, J. Gilbert-Rahola, Y. Lecrubier	
Estonian	J. Shlik, A. Aluoja, E. Kihl	K. Khooshabi, A. Zomorodi
Farsi/Persa		M. Heikkinen, M. Lijeström, O. Tuominen
Finlandês	M. Heikkinen, M. Lijeström, O. Tuominen	Y. Lecrubier, E. Weiller, P. Amorim, T. Hergueta
Francês	Y. Lecrubier, E. Weiller, P. Amorim, L. Bonora, J.P. Lepine	T. Calligas, S. Beratis
Grego	S. Beratis	M. Patel, B. Patel
Gujarati		R. Barda, I. Levinson
Hebreu	J. Zohar, Y. Sasson	C. Mittal, K. Batra, S. Gambhir
Hindi		E. Griez, K. Shruers, T. Overbeek, K. Demyttenaere
Holandês/Flamenco	I. Van Vliet, H. Leroy, H. van Megen	

Húngaro	I. Bitter, J. Balazs	I. Bitter, J. Balazs
Inglês	Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan	D. Sheehan, R. Baker, J. Janavs, K. Harnett- Sheehan, M. Sheehan
Islandês		J.G. Stefansson
Italiano	L. Bonora, L. Conti, M. Piccinelli, M. Tansella, G. Cassano, Y. Lecrubier, P. Donda, E. Weiller	L. Conti, A. Rossi, P. Donda
Japonês		T. Otsubo, H. Watanabe, H. Miyaoka, K. Kamijima, J. Shinoda, K. Tanaka, Y. Okajima
Norueguês	G. Pedersen, S. Blomhoff	K.A. Leiknes, U. Malt, E. Malt, S. Leganger
Polaco	M. Masiak, E. Jasiak	M. Masiak, E. Jasiak
Português	P. Amorim	P. Amorim, T. Guterres, P. Levy
Português - Brasil	P. Amorim	P. Amorim
Punjabi		A. Gahunia, S. Gambhir
Romeno		O. Driga
Russo		A. Bystitsky, E. Selivra, M. Bystitsky
Sérvio	I. Timotijevic	I. Timotijevic
Setswana		K. Ketlogetswe
Sueco	M. Waern, S. Andersch, M. Humble	C. Allgulander, M. Waern, A. Brimse, M. Humble, H. Agren
Turco	T. Örnek, A. Keskiner, I. Vahip	T. Örnek, A. Keskiner
Urdu		A. Taj, S. Gambhir

O desenvolvimento e a validação do M.I.N.I. foram possíveis graças, em parte, a fundos cedidos pelos laboratórios SmithKline Beecham e pela Comissão Europeia.

Os autores agradecem a Dra Pauline Pavers por suas contribuições nos módulos Anorexia e Bulimia Nervosa.

Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - Dieta hiperlipídica com restrição calórica como estratégia adjuvante em depressão

Pesquisador Principal – Dr. Rafael Teixeira de Sousa

Departamento e Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP

De acordo com a resolução 466/2012 os seguintes conteúdos devem fazer parte das explicações sobre a pesquisa

Convite à participação –

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre os benefícios da “Dieta hiperlipídica com restrição calórica como estratégia adjuvante em transtornos de humor”.

Justificativa e objetivos do estudo –

O objetivo desse projeto é avaliar se uma dieta hiperlipídica com baixas calorias ajuda no tratamento da depressão em pacientes obesos.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados –

O estudo terá duração de 6 semanas e os pacientes serão divididos em três grupos: aqueles que receberão uma dieta hiperlipídica com baixas calorias, aqueles que receberão uma dieta hiperlipídica com baixas calorias rica em ômega-3, e aqueles que não receberão intervenção dietética.

Você receberá dietas diferentes a depender do grupo no qual você entrar (dieta hiperlipídica e dieta hiperlipídica com baixas calorias rica em ômega-3) ou ainda não receberá tratamento dietético, caso entre no grupo sem intervenção alimentar (medicamento). As dietas serão orientadas por nutricionista e adaptadas aos seus hábitos alimentares. Os dois tipos de dieta ajudam na perda de peso e queremos ver se elas são diferentes nos sintomas depressivos.

O grupo que não receberá dieta também é muito importante para o estudo. A partir dele poderemos comparar se as dietas foram importantes para os sintomas depressivos. Este grupo manterá a alimentação habitual.

Durante todo o período, você terá acompanhamento muito próximo de um médico psiquiatra. Quanto aos exames de sangue da pesquisa, no início do estudo e após 6 semanas, você fará coletas de sangue, que serão usadas para exames gerais e também de pesquisa. O sangue coletado ficará em biorrepositório no hospital. Aleatoriamente alguns pacientes realizarão um exame de ressonância magnética do cérebro nos mesmos dias da coleta de sangue no início do estudo e após 6 semanas.

Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa –

Este estudo oferece um risco pequeno para você. Embora esperemos que a dieta melhore os seus sintomas depressivos, pode ser que isso não aconteça. Na coleta de sangue, o risco não é diferente de qualquer outro exame de sangue, que inclui desconforto, e em alguns casos, pequena inflamação no local onde for colocada a agulha. Os riscos do uso de uma dieta de baixas calorias compreendem mudanças do hálito, dor de cabeça e irritabilidade. Os efeitos colaterais são geralmente leves; além disso, as orientações para a dieta que você vai receber previnem boa parte destes efeitos colaterais.

Benefícios esperados para o participante –

Os benefícios diretos para quem participar dos grupos que irão receber dieta são o tratamento da depressão e perda peso, o que ajuda a diminuir riscos de diversas doenças, principalmente hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia (alteração do colesterol). Além disso, outras pessoas com o seu problema poderão se beneficiar do conhecimento obtido com a realização do estudo. Os resultados irão ajudar a entender se a dieta ajuda na depressão.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa –

Todos os pacientes que participarem da pesquisa receberão atendimento psiquiátrico para tratamento da depressão (com remédio) e acompanhamento por nutricionista pelo período do estudo (6 semanas). Ao final deste período, os participantes serão encaminhados para continuação do tratamento da depressão e da obesidade nos equipamentos de menor complexidade do Sistema Único de Saúde, como a Unidade Básica de Saúde.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade

Você tem o direito a desistir da pesquisa a qualquer momento e isso não acarretará nenhuma penalização ou prejuízo a você.

Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento –

Você deve levar uma cópia deste termo de consentimento assinada pelo pesquisador.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa -

Caso você sofra algum problema causado pela pesquisa, você receberá todos os cuidados médicos ou indenizações necessárias em nossa Instituição.

O material biológico (o sangue) obtido para esta pesquisa será armazenado de acordo com a resolução 441/2011.

O sangue coletado ficará em biorrepositório do LIM27 no hospital para análises. O sangue retirado para pesquisa analisará marcadores de inflamação, de função de uma parte da célula chamada mitocôndria e de um marcador do cérebro (que pode ser visto no sangue), chamado BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro). As informações da pesquisa serão utilizadas somente para fins científicos e são sigilosas; seu nome não será divulgado em nenhuma hipótese. Caso decidamos analisar outros componentes do sangue, solicitaremos outra vez o seu consentimento por escrito (após a aprovação da análise em comitê de ética).

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Rafael Teixeira de Sousa que pode ser encontrado no endereço Rua Ovídio Pires De Campos No. 785 – LIM27 – CEAPESQ, 3º ANDAR Telefone 2661-7267, e-mail rafael.sousa@hc.fm.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Dieta hiperlipídica com restrição calórica como estratégia adjuvante em depressão”.

Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr. Rafael Teixeira de Sousa) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Nutricionista Ismênia Marques de Souza) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal

Data / /

Assinatura do responsável pelo estudo

DATA / /

Anexo 3: Escala de Classificação de Zanarini para Transtorno de Personalidade Borderline (ZAN-BPD).

1. Algum de seus relacionamentos íntimos foi marcado por discussões intensas e/ ou rompimentos frequentes?

Sim

Não

2. Você já se feriu de propósito (por exemplo, bater-se, cortar-se, queimar-se) ou tentou se matar?

Sim

Não

3. Você já teve pelo menos dois outros problemas relacionados a impulsividade (por exemplo, comer ou beber compulsivamente, comportar-se de forma desinibida ou explosiva)?

Sim

Não

4. Você tem se sentido muito mal-humorado?

Sim

Não

5. Você frequentemente se sente raivoso? Age de forma irritada ou sarcástica?

Sim

Não

6. É difícil para você confiar nas outras pessoas?

Sim

Não

7. Você sente como se você ou as coisas ao seu redor não fossem reais?

Sim

Não

8. Você se sente cronicamente vazio/a?

Sim

Não

9. Você sente que não tem idéia de quem você é ou que você não tem identidade?

Sim

Não

10. Você evita desesperadamente sentir-se abandonado ou ser abandonado (por exemplo, chama alguém repetidamente para assegurar-se de que ele/a ainda se importa, implora para não ser abandonado, agarrando-se a ele/a fisicamente)?

Sim

Não

Anexo 4: Escalas Hamilton para depressão e ansiedade e Impressão Clínica Global.**ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON****1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

- 0. Ausente.
- 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
- 2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
- 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
- 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

- 0. Ausente
- 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
- 2. Ideias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más ações.
- 3. A doença atual é um castigo.
- 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

- 0. Ausente.
- 1. Sente que a vida não vale a pena.
- 2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
- 3. Idéias ou gestos suicidas.
- 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

- 0. Sem dificuldades para conciliar o sono.
- 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
- 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto p/ urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
- 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

- 0. Pensamento e fala normais.
- 1. Leve retardo à entrevista.
- 2. Retardo óbvio à entrevista.
- 3. Entrevista difícil.
- 4. Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

- 0. Nenhuma.
- 1. Inquietude.
- 2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
- 3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
- 4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0. Sem dificuldade.
- 1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2. Preocupação com trivialidades.
- 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como: Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; Cardiovasculares: palpitações, cefaléia; Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese

- 0. Ausente.
- 1. Leve
- 2. Moderada
- 3. Grave
- 4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

- 0. Nenhum
- 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome
- 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

- 0. Nenhum
- 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
- 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

14. SINTOMAS GENTAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

- 0. Ausentes
- 1. Leves
- 2. Intensos

15. HIPOCONDRIA

- 0. Ausente
- 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2. Preocupação com a saúde
- 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
- 4. Idéias delirantes hipocondríacas.

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A - Quando avaliada pela história clínica

- 0. Sem perda de peso.
- 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
- 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente).
- 3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

- 0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
- 1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
- 2. Mais de 1 Kg de perda por semana.

3. Não avaliada.

17. CONSCIÊNCIA

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2. Nega estar doente.

18. VARIAÇÃO DIURNA

A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma

1. Pior de manhã.

2. Pior à tarde.

B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

0. Nenhuma.

1. Leve

2. Grave

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

0. Ausente

1. Leve.

2. Moderadas.

3. Graves.

4. Incapacitantes.

20. SINTOMAS PARANÓIDES

0. Nenhum.

1. Desconfiança.

2. Idéias de referência.

3. Delírio de referência e perseguição.

21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Nenhum.

1. Leves.

2. Graves.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS (EXCETO 18 A)

CONTAGEM TOTAL: ____ (0-62)

ESCALA DE ANSIEDADE DE HAMILTON (HAM-A)

1. HUMOR ANSIOSO

- inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

2. TENSÃO

- sensação de tensão, fatigabilidade, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

3. MEDO

- de escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

4. INSÔNIA

- dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

5. DIFICULDADES INTELECTUAIS

- dificuldade de concentração, distúrbios de memória;

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

6. HUMOR DEPRESSIVO

- perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades de rotina, despertar precoce, depressão;

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

7. SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES)

- dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

8. SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS)

- visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

9. SINTOMAS CARDIOVASCULARES

- taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

10. SINTOMAS RESPIRATÓRIOS

- sensação de opressão, dispnéia, constrição torácica, suspiro, bolo faríngeo:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

11. SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

- dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzinamento, náuseas, vômitos, cólicas diarreias, constipação, perda de peso:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

12. SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS

- micções frequentes, urgência de micção, frigidez amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

13. SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

- secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudação, vertigens, cefaléia de tensão:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

14. COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA

-Geral: tenso, pouco à vontade, agitação das mãos, dos dedos tiques, inquietação, respiração suspirosa.

Fisiológico: eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório > 20 rpm:

- (0) ausência;
- (1) intensidade ligeira;
- (2) intensidade média;
- (3) intensidade forte;
- (4) intensidade máxima (incapacitante)

IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL (CGI) - SEVERIDADE

1. Não está doente
2. Muito leve
3. Leve
4. Moderado
5. Acentuado
6. Grave
7. Extremamente grave

IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL (CGI) - MELHORA

1. Muito melhor
2. Melhor
3. Levemente melhor
4. Sem mudança
5. Levemente pior
6. Pior
7. Muito pior

Anexo 5: Avaliação demográfica, socioeconômica e clínica.**QUESTIONÁRIO DEMOGRÁFICO**

NOME: _____ ID: _____

DATA: ____/____/____

ENDEREÇO:

TELEFONE RESIDENCIAL:

CELULAR:

TELEFONE RECADO:

EMAIL:

A5 ESTADO CIVIL: 1() SOLTEIRO 2() CASADO 3() VIÚVO 4() DIVORCIADO
5() OUTROS _____

A6 PROFISSÃO:

A7 TRABALHA ATUALMENTE: 1() SIM 2() NÃO 3() APOSENTADO
4() OUTROS _____

A8 ESCOLARIDADE

<u>1</u> () ENSINO FUNDAMENTAL INCOMPLETO	<u>5</u> () ENSINO SUPERIOR INCOMPLETO
<u>2</u> () ENSINO FUNDAMENTAL COMPLETO	<u>6</u> () ENSINO SUPERIOR COMPLETO
<u>3</u> () ENSINO MÉDIO INCOMPLETO	<u>7</u> () OUTROS: _____
<u>4</u> () ENSINO MÉDIO COMPLETO	

A9 FUMANTE: 1() SIM 2() NÃO 3() EX-FUMANTEA10 CONSOME BEBIDA ALCOÓLICA: 1() SIM 2() NÃOA11 CONSUMO DE OUTROS TIPOS DE DROGAS: 1() SIM 2() NÃOA12 QUAL (S): _____A13 INTERNAÇÕES PRÉVIAS: 1() SIM 2() NÃOA14 NÚMERO DE INTERNAÇÕES: _____

EVENTOS ADVERSOS GRAVES NO PASSADO COM PSICOFÁRMACOS:
 () SIM () NÃO

MEDICAÇÃO: _____

CITAR EVENTO: _____

PROTOCOLO INCLUÍDO: _____

QUESTIONÁRIO CLÍNICO

NOME: _____ ID: _____

DATA: ____/____/____

B1 Quantas pessoas moram na sua casa? _____		B2 Quantas crianças? _____	
B3 Renda média mensal em casa: <u>1</u> () Menos que 1 SM <u>3</u> () Entre 6 e 10 SM			
		<u>2</u> () Entre 1 e 5 SM <u>4</u> () Mais que 10 SM	
B4 Antecedentes familiares de doenças? <u>1</u> () SIM <u>2</u> () NÃO			
<u>1</u> () Diabetes Mellitus		<u>7</u> () Obesidade	
<u>2</u> () Hipertensão Arterial		<u>8</u> () Depressão	
<u>3</u> () Dislipidemia		<u>9</u> () Transtorno Bipolar	
<u>4</u> () Doença Hepática		<u>10</u> () Doença Coronariana	
<u>5</u> () Doença Tireoidiana		<u>11</u> () Doença Auto-Imune	
<u>6</u> () Outras Qual (is)? _____			
B5 Possui alguma doença? <u>1</u> () SIM <u>2</u> () NÃO			
B6 Qual doença:			
<u>1</u> () Diabetes Mellitus		<u>6</u> () Insuficiência Renal Crônica	
<u>2</u> () Hipertensão Arterial		<u>7</u> () Dislipidemia	
<u>3</u> () Hipotireoidismo		<u>8</u> () Doença Auto-Imune	
<u>4</u> () Doença Hepática		<u>9</u> () Doença Coronariana	
<u>5</u> () Depressão		<u>10</u> () Transtorno Bipolar	
<u>6</u> () Outras Qual (is)? _____			
B7 Está usando algum Medicamento e/ou Suplemento? <u>1</u> () SIM		<u>2</u> () NÃO	
B8 Qual:			
<u>1</u> () Estatinas		<u>5</u> () Ferro/Zinco	
<u>2</u> () Anti-hipertensivo		<u>6</u> () Vitamina	
<u>3</u> () Hipoglicemiante			
<u>4</u> () Anticoncepcional			
B9 Você tem alguma alergia ou intolerância alimentar? <u>1</u> () SIM		<u>2</u> () NÃO	
B10 Qual (is): _____			
B11 Você sente algum destes sinais e sintomas com frequência?			
<u>1</u> () Azia		<u>6</u> () Irritação	
<u>2</u> () Gases		<u>7</u> () Ansiedade	
<u>3</u> () Diarreia		<u>8</u> () Nervosismo	
<u>4</u> () Constipação		<u>9</u> () Insônia	
<u>5</u> () Dor de cabeça		<u>10</u> () Tontura	
<u>11</u> () Outro: _____			
Qual o melhor horário para ligar e aplicar o R24 e QAF? _____			

Anexo 6: Avaliação antropométrica e composição corporal.**PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E COMPOSIÇÃO CORPORAL**

NOME: _____ ID: _____

DATA: ____/____/____

	V = 0		V = 2		V = 4		T = 6	
Altura (m)								
Peso (Kg)								
CC (cm)								
IMC (kg/m²)								
Resistência								
Reactância								
% MG (BIA)								
%MM (BIA)								

Entrevistador (T=-1): _____

Entrevistador (T=15): _____

Entrevistador (T=30): _____

Entrevistador (T=45): _____

Anexo 7: Avaliação da atividade física.

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

NOME: _____ ID: _____

ENTREVISTADOR: _____

DATA: ____/____/____

Nos últimos doze meses:										
ATIVIDADE FÍSICA OCUPACIONAL										
1. Qual tem sido sua principal ocupação?			1	3		5				
2. No trabalho o Sr(a) senta:			1	2	3	4	5			
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre										
3. No trabalho o Sr(a) fica em pé:			1	2	3	4	5			
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre										
4. No trabalho o Sr(a) anda:			1	2	3	4	5			
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre										
5. No trabalho o Sr(a) carrega carga pesada:			1	2	3	4	5			
nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / sempre										
6. Após o trabalho o Sr(a) carrega carga pesada:			5	4	3	2	1			
muito freqüentemente / freqüent. / algumas vezes / raramente / nunca										
7. No trabalho o Sr(a) sua:			5	4	3	2	1			
muito freqüentemente / freqüent. / algumas vezes / raramente / nunca										
8. Em comparação com outros da sua idade, o Sr(a) pensa que seu trabalho é fisicamente:			5	4	3	2	1			
muito mais pesado / mais pesado / tão pesado quanto / mais leve / muito mais leve										
Escore de AFO										
EXERCÍCIO FÍSICO NO LAZER										
O Sr(a) pratica ou praticou esporte ou exercício físico nos últimos 12 meses: Sim / Não										
9.1 Qual esporte ou exercício você pratica ou praticou mais freqüentemente?			1	3		5				
9.2 Quantas horas por semana? <1 1-2 2-3 3-4 >4			1	2	3	4	5			
9.3 Quantos meses por ano? <1 1-3 4-6 7-9 >9			1	2	3	4	5			
9.4 Se você faz ou fez um segundo esporte ou exercício físico, qual o tipo?			1	3		5				
			1	2	3	4	5			
9.5 Quantas horas por semana? <1 1<2 2<3 3-4 >4			1	2	3	4	5			
9.6 Quantos meses por ano? <1 1-3 4-6 7-9 >9			1	2	3	4	5			
9.7 Resultado Final da Questão 9			0							

10. Em comparação com outros da sua idade o Sr(a) pensa que sua atividade física durante as horas de lazer é: muito maior / maior / a mesma / menor / muito menor	5	4	3	2	1
11. Durante a horas de lazer o Sr(a) sua: muito freqüentemente / freqüentemente / algumas vezes / raramente / nunca	5	4	3	2	1
12. Durante as horas de lazer o Sr(a) pratica esporte ou exercício físico: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
<i>Escore de EFL</i>					
ATIVIDADE FÍSICA DE LAZER E LOCOMOÇÃO					
13. Durante as horas de lazer o Sr(a) vê televisão: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
14. Durante as horas de lazer o Sr(a) anda: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
15. Durante as horas de lazer o Sr(a) anda de bicicleta: nunca / raramente / algumas vezes / freqüentemente / muito freqüentemente	1	2	3	4	5
16. Durante quantos minutos por dia o Sr(a) anda a pé ou de bicicleta indo e voltando do trabalho, escola ou compras? <5 / 5-15 / 16-30 / 31-45 / >45	1	2	3	4	5
<i>Escore de ALL</i>					
<i>Somatória Total dos Pontos</i>					
18. ESCORE TOTAL					

Anexo 8: Cardápio padrão, lista de substituição e orientações do DH.

CARDÁPIO PADRÃO - DH

CAFÉ DA MANHÃ				
Grupo	Alimento	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
1	Ovo de galinha + Clara de ovo	90 60	2 unidades 2 unidades	
2	Óleo de girassol	16	1 colher de sopa + 1 colher de café	
3	Morango	98	14 unidades (7g cada)	

ALMOÇO				
Grupo	Alimento	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
1	Frango (peito)	130	1 filé (um pouco maior que a palma da mão) OU 6 colheres de sopa de frango desfiado	½ colher de sobremesa de azeite (4 ml)
2	Óleo de girassol	24	2 colheres de sopa	
4	Alface + Tomate + Rúcula	80 40 20	1 prato raso (cheio) picada 4 fatias finas 1 pires de chá	
5	Brócolis (cozido)	160	5 colheres (de arroz) cheia picado	

LANCHE DA TARDE				
Grupo	Alimento	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
1	Clara de ovo	60	2 unidades	1 colher de chá de azeite (6 ml)
2	Amêndoas	25	25 unidades pequenas	

JANTAR				
Grupo	Alimento	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
1	Carne vermelha magra	110	1 filé (um pouco maior que a palma da mão) OU 2 colheres (de arroz) de carne moída	1 colher de café de azeite (3 ml)
2	Óleo de girassol	24	2 colheres de sopa	
4	Alface + Pepino	80 60	1 prato raso (cheio) picada 3 colheres de sopa cheia picado	
5	Cenoura (cozida)	110	4 e 1/2 colheres (de sopa) cheia picada	

LISTA DE SUBSTITUIÇÃO - DH

CAFÉ DA MANHÃ			
Grupo 1	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Ovo de galinha + Clara de ovo	90 60	2 unidades 2 unidades	
Carne vermelha magra	57	1 colher de arroz de carne moída OU ½ filé (1/2 palma da mão)	1 colher de sobremesa de azeite de oliva (7 ml)
Frango (peito) + Requeijão	60 30	3 colheres de sopa cheia (desfiado) 1 colher de sopa cheia	
Queijo muçarela + Carne vermelha magra	30 37	3 fatias finas 2 colheres de sopa de moída cheia	
Grupo 2	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Óleo de girassol	16	1 colher de sopa + 1 colher de café	
Manteiga	17	1 colher de sopa rasa	
Óleo de coco	15	1 colher de sopa + 1 colher de café	
Grupo 3	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Abacaxi	60	Fatia pequena	
Goiaba vermelha	60	½ unidade pequena	
Laranja	90	1 unidade pequena	
Maçã	50	½ unidade pequena	
Mamão	70	1 fatia bem pequena	
Melancia	100	1 fatia pequena	
Melão	100	1 fatia média	
Morango	98	14 unidades (7g cada)	
Uva rubi	56	7 unidades (8g cada)	
Uva verde	56	7 unidades (8g cada)	
Ameixa (fresca)	50	1 unidade grande	
Pera	50	½ unidade pequena	
Acerola	108	9 unidades (12g cada)	
Jabuticaba	50	10 unidades (5g cada)	
Kiwi	76	1 unidade	

ALMOÇO E JANTAR			
Grupo 1	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Carne vermelha (filé ou moída)	110	1 filé (um pouco maior que a palma da mão) OU 2 colheres (de arroz) de carne moída	1 colher de café de azeite (3 ml)
Carne suína (lombo ou bisteca)	110	1 lombo (um pouco maior que a palma da mão)	
Peixe	150	1 filé grande (do punho da palma da mão à ponta dos dedos)	1 colher de chá de azeite (6 ml)
Frango (peito)	130	1 filé (um pouco maior que a palma da mão) OU 6 colheres de sopa de frango desfiado	½ colher de sobremesa de azeite (4 ml)
Grupo 2	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Óleo de girassol	24	2 colheres de sopa	
Azeite de oliva extra virgem	22	3 colheres de sobremesa	
Manteiga	27	1 colher de sobremesa cheia	
Grupo 4	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Acelga (cru)	65	6 colheres cheias (de arroz) picada OU 3 folhas grandes	
Aipo ou Salsão	60	½ pires de chá	
Alface + Tomate	80 50	1 prato raso (cheio) picada 5 fatias finas	
Almeirão	90	2 xícaras de chá picado	
Alface + Pepino	80 60	1 prato raso (cheio) picada 3 colheres de sopa cheia picado	
Pimentão (verde ou amarelo ou vermelho)	50	4 colheres de sopa cheia picado	
Alface + Tomate + Rúcula	80 40 20	1 prato raso (cheio) picada 4 fatias finas 1 pires de chá	

ALMOÇO E JANTAR			
Grupo 5	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Abóbora (cozida)	70	2 colheres de sopa cheia picada	
Abobrinha (cozida)	250	3 colheres (de arroz) cheia picada	
Berinjela (cozida)	170	2 colheres (de arroz) cheia picada	
Beterraba (cozida)	100	5 colheres de sopa cheia picada	
Brócolis (cozido)	160	5 colheres (de arroz) cheia picado	
Cenoura (cozida)	110	4 e 1/2 colheres (de sopa) cheia picada	
Chuchu (cozido)	150	3 colheres (de arroz) cheia picado	
Couve-flor (cozida)	180	6 colheres (de arroz) cheia picado	
Repolho (cozido)	100	5 colheres de sopa cheia picado	

LANCHE DA TARDE			
Grupo 1	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Clara de ovo	60	2 unidades	1 colher de chá de azeite (6 ml)
Whey protein isolado	10	1 colher de sopa rasa	
+ Óleo de coco	5	1 colher de chá	
+ Café	150	2/3 de xícara (de chá)	
Carne vermelha magra	20	1 colher de sopa cheia de carne moída	1 colher de chá de azeite (5 ml)
Frango (peito)	25	1 colher de sopa cheia de frango desfiado	1 colher de chá de azeite (6 ml)
Grupo 2	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Castanha de caju	25	10 unidades	
Amêndoas	25	25 unidades pequenas	
Castanha	15	6 unidades	
+ Amêndoas	5	5 unidades	
+ Nozes	10	2 unidades	
Abacate	70	2 colheres de sopa rasa	
+ Amendoim (torrado sem sal)	15	18 unidades	

ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS – DH

A sua dedicação ao seguimento do cardápio é muito importante para que possamos atingir os objetivos da pesquisa.

A dieta é dividida nos seguintes grupos alimentares:

Grupo 1: Carnes e ovos

Grupo 2: Óleos

Grupo 3: Frutas

Grupo 4: Verduras

Grupo 5: Legumes

O cardápio padrão será seu guia. Você deverá fazer quatro refeições ao dia sendo elas: **café da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar**. Cada refeição será uma combinação de alimentos dos grupos acima da seguinte forma:

✓ Café da manhã	➔ Grupo 1, 2 e 3
✓ Almoço	➔ Grupo 1, 2, 4 e 5
✓ Lanche da tarde	➔ Grupo 1 e 2
✓ Jantar	➔ Grupo 1, 2, 4 e 5

Nem todas as refeições terão todos os grupos alimentares.

Em cada um dos grupos **você poderá escolher um alimento dentro da lista de substitutos** recebida, respeitando as respectivas quantidades. As **substituições só são permitidas entre alimentos de um mesmo grupo**.

Alimentos fora da lista de substituição não devem ser consumidos. Em casos especiais, entre em contato com os pesquisadores.

É de fundamental importância que você **consuma todos os dias**, pelo menos duas vezes ao dia, o **óleo de girassol** nas quantidades especificadas em cada refeição.

É proibido o consumo de açúcar. Caso haja a necessidade de adoçar alguma preparação, **você NÃO pode utilizar adoçantes que contenham frutose, lactose e sorbitol**. Como sugestão você pode escolher stevia ou taumatina.

Você pode consumir no máximo 400ml ao dia entre café e chá.

É liberado o consumo de refresco feito de 1 unidade de limão ou de ½ unidade de maracujá por dia.

Consuma bastante água durante o dia. O ideal é que você consuma 30ml de água por quilo de peso. Ou seja, se você pesa 90kg, você precisa de 30ml x 90 = 2700ml de água ao dia.

Dê preferência aos alimentos nas seguintes formas: cozido, grelhado ou assado. Adicione o mínimo de óleo possível no preparo.

Escolha carnes vermelhas magras. Sugestões: patinho, coxão mole, coxão duro, filé mignon.

Para legumes dê preferência pelo preparo ao vapor.

Utilize temperos naturais, são eles que dão sabor a refeição, como açafrão da terra, pimenta, cebola, cheiro verde, tomate, alho, manjerição, alecrim, orégano, ervas finas gerais, etc.

Quando presente no cardápio a orientação de adicionar algum óleo (óleo de girassol, azeite de oliva extra virgem, óleo de coco ou manteiga) adicione sobre o prato pronto, e não no preparo dos alimentos.

Nas opções do cardápio em que é necessária a adição de azeite de oliva, caso tenha que comprá-lo, **opte pelo azeite de oliva extra virgem puro**. Tenha cuidado na compra, olhe os ingredientes e confira se o mesmo só contém azeite de oliva extra virgem.

Se optar por comprar **whey protein, escolha do tipo isolado**. Algumas sugestões de marca são: Vitafor, Everlast, Dymatize, Growth, Clean whey, pois estes contêm **baixa concentração de carboidrato por dose**.

Uso da **balança**:

- Pesando diretamente o alimento: basta ligar a balança, colocar o alimento diretamente sobre ela e verificar o peso. Caso não esteja no peso indicado da dieta, basta você acrescentar alimento ou retirar.
- Pesando o alimento em cima de um prato: você deve ligar a balança, colocar o prato ou vasilha em cima da balança, apertar a tecla TARA (isso irá zerar o peso do prato). Então, acrescente o alimento sobre o prato e verifique seu peso. Caso não esteja no peso indicado da dieta, basta você acrescentar alimento ou retirar.

Anexo 9: Cardápio padrão, lista de substituição e orientações do DHW3.

CARDÁPIO PADRÃO – DHW3

CAFÉ DA MANHÃ					
Grupo	Alimento	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar	
1	Ovo de galinha + Clara de ovo	90	2 unidades	1 colher de chá de azeite (5,5 ml)	
		60	2 unidades		
2	Óleo de linhaça	10	2 colheres de chá		
3	Morango	98	14 unidades (7g cada)		

ALMOÇO				
Grupo	Alimento	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
1	Sardinha (lata)	160	2 latas	
2	Manteiga	14	2 colheres de sopa niveladas	
4	Alface	80	1 prato raso (cheio) picada	
	+ Tomate	40	4 fatias finas	
	+ Rúcula	20	1 pires de chá	
5	Brócolis (cozido)	160	5 colheres (de arroz) cheia picado	

LANCHE DA TARDE				
Grupo	Alimento	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
1	Atum (lata)	30	1 colher e ½ de sopa cheia	
2	Amêndoas	25	25 unidades	
JANTAR				
Grupo	Alimento	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
1	Frango (peito)	120	1 filé (um pouco maior que a palma da mão)	1 colher de sopa de azeite (14 ml)
2	Óleo de linhaça	12	1 colher de sopa	
4	Alface + Pepino	80	1 prato raso (cheio) picada	
		60	3 colheres de sopa cheia picado	
5	Cenoura (cozida)	110	4 e 1/2 colheres (de sopa) cheia picada	

LISTA DE SUBSTITUIÇÃO – DHW3

CAFÉ DA MANHÃ			
Grupo 1	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Ovo de galinha	90	2 unidades	1 colher de chá de azeite (5,5 ml)
+ Clara de ovo	60	2 unidades	
Atum (lata)	80	4 colheres de sopa cheia	1 colher de sobremesa de azeite (7 ml)
Sardinha (lata)	84	1 lata	1 colher de chá de azeite (5 ml)
Frango (peito) + Requeijão	60	3 colheres de sopa cheia (desfiado)	1 colher de chá de azeite (5,5 ml)
	30	1 colher de sopa cheia	
Queijo muçarela + Sardinha	30	3 fatias finas	
	60	3 colheres de sopa cheia (amassada)	
Grupo 2	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Óleo de linhaça	10	2 colheres de chá	
Coco seco (natural)	25	1 pedaço médio (do tamanho de uma colher de sopa)	
Óleo de coco	10	2 colheres de chá	
Grupo 3	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Abacaxi	60	Fatia pequena	
Goiaba vermelha	60	½ unidade pequena	
Laranja	90	1 unidade pequena	
Maçã	50	½ unidade pequena	
Mamão	70	1 fatia bem pequena	
Melancia	100	1 fatia pequena	
Melão	100	1 fatia média	
Morango	98	14 unidades (7g cada)	
Uva rubi	56	7 unidades (8g cada)	
Uva verde	56	7 unidades (8g cada)	
Ameixa (fresca)	50	1 unidade grande	
Pera	50	½ unidade pequena	
Acerola	108	9 unidades (12g cada)	
Jabuticaba	50	10 unidades (5g cada)	
Kiwi	76	1 unidade	

ALMOÇO E JANTAR			
Grupo 1	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Carne vermelha (filé ou moída)	110	1 filé (um pouco maior que a palma da mão) OU 2 colheres (de arroz) de carne moída	1 colher de sopa de azeite (12 ml)
Carne suína (lombo ou bisteca)	110	1 lombo (um pouco maior que a palma da mão)	2 colheres de chá de azeite (10 ml)
Peixe	150	1 filé grande (do punho da palma da mão à ponta dos dedos)	2 colheres de sobremesa azeite (16 ml)
Atum (lata)	150	1 lata de atum + 1 colher de sopa de atum	1 colher de chá de azeite (5 ml)
Sardinha (lata)	160	2 latas	
Frango (peito)	120	1 filé (um pouco maior que a palma da mão)	1 colher de sopa de azeite (14 ml)
Grupo 2	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Óleo de linhaça	12	1 colher de sopa	
Manteiga	14	2 colheres de sopa niveladas	
Óleo de coco	12	1 colher de sopa	
Grupo 4	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Acelga (cru)	65	6 colheres cheias (de arroz) picada OU 3 folhas grandes	
Aipo ou Salsão	60	½ pires de chá	
Alface + Tomate	80 50	1 prato raso (cheio) picada 5 fatias finas	
Almeirão	90	2 xícaras de chá picado	
Alface + Pepino	80 60	1 prato raso (cheio) picada 3 colheres de sopa cheia picado	
Pimentão (verde ou amarelo ou vermelho)	50	4 colheres de sopa cheia picado	
Alface + Tomate + Rúcula	80 40 20	1 prato raso (cheio) picada 4 fatias finas 1 pires de chá	

Grupo 5	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Abóbora (cozida)	70	2 colheres de sopa cheia picada	
Abobrinha (cozida)	250	3 colheres (de arroz) cheia picada	
Berinjela (cozida)	170	2 colheres (de arroz) cheia picada	
Beterraba (cozida)	100	5 colheres de sopa cheia picada	
Brócolis (cozido)	160	5 colheres (de arroz) cheia picado	
Cenoura (cozida)	110	4 e 1/2 colheres (de sopa) cheia picada	
Chuchu (cozido)	150	3 colheres (de arroz) cheia picado	
Couve-flor (cozida)	180	6 colheres (de arroz) cheia picado	
Repolho (cozido)	100	5 colheres de sopa cheia picado	

LANCHE DA TARDE

Grupo 1	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Ovo de galinha	45	1 unidade	
Whey protein isolado	10	1 colher de sopa rasa	
+ Óleo de coco	3	1 colher (de café) rasa	
+ Café	150	2/3 de xícara (de chá)	
Atum (lata)	30	1 colher e ½ de sopa cheia	
Sardinha (lata)	30	1 colher e ½ de sopa cheia	
Frango (peito)	30	1 colher e ½ de sopa cheia (desfiado)	
Grupo 2	Quantidade do alimento (g)	Medida caseira	Adicionar
Castanha de caju	25	10 unidades	
Amêndoas	25	25 unidades	
Abacate	70	2 colheres de sopa rasa	
+ Amendoim (torrado ou natural e sem sal)	15	18 unidades	
Castanha	15	6 unidades	
+ Amêndoas	5	5 unidades	
+ Nozes	10	2 unidades	

ORIENTAÇÕES NUTRICIONAIS - DHW3

A sua dedicação ao seguimento do cardápio é muito importante para que possamos atingir os objetivos da pesquisa.

A dieta é dividida nos seguintes grupos alimentares:

Grupo 1: Carnes e ovos

Grupo 2: Óleos

Grupo 3: Frutas

Grupo 4: Verduras

Grupo 5: Legumes

O cardápio padrão será seu guia. Você deverá fazer quatro refeições ao dia sendo elas: **café da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar**. Cada refeição será uma combinação de alimentos dos grupos acima da seguinte forma:

1. Café da manhã	✓ Grupo 1, 2 e 3
2. Almoço	✓ Grupo 1, 2, 4 e 5
3. Lanche da tarde	✓ Grupo 1 e 2
4. Jantar	✓ Grupo 1, 2, 4 e 5

Nem todas as refeições terão todos os grupos alimentares.

Em cada um dos grupos **você poderá escolher um alimento dentro da lista de substitutos** recebida, respeitando as respectivas quantidades. As **substituições só são permitidas entre alimentos de um mesmo grupo**.

Alimentos fora da lista de substituição não devem ser consumidos. Em casos especiais, entre em contato com os pesquisadores.

É de fundamental importância que você **consuma todos os dias pelo menos UMA porção de óleo de linhaça ou pelo menos 115g de sardinha ou 180g atum ou 150g salmão**. A inclusão destes alimentos é de extrema importância para os objetivos deste projeto.

É proibido o consumo de açúcar. Caso haja a necessidade de adoçar alguma preparação, **você NÃO pode utilizar adoçantes que contenham frutose, lactose e sorbitol**. Como sugestão, você pode escolher stevia ou taumatina.

Você pode consumir no máximo 400ml ao dia entre café e chá.

É liberado o consumo de refresco feito de 1 unidade de limão ou de ½ unidade de maracujá por dia.

Consuma bastante água durante o dia. O ideal é que você consuma 30ml de água por quilo de peso. Ou seja, se você pesa 90kg, você precisa de $30\text{ml} \times 90 = 2700\text{ml}$ de água ao dia.

Opte por comprar **atum sólido somente em óleo e sardinha somente em óleo**.

Retire o óleo da lata de sardinha e atum antes de consumi-los. Para isso, derrame todo o conteúdo da lata em uma peneira, aperte um pouco até escorrer todo o óleo. Transfira para outro recipiente e se não for consumir todo o conteúdo, armazene em geladeira por no máximo 5 dias.

Dê preferência aos alimentos nas seguintes formas: cozido, grelhado ou assado. Adicione o mínimo de óleo possível no preparo.

Escolha carnes vermelhas magras. Sugestões: patinho, coxão mole, coxão duro, filé mignon.

Para legumes dê preferência pelo preparo ao vapor.

Utilize temperos naturais, são eles que dão sabor a refeição, como açafrão da terra, pimenta, cebola, cheiro verde, tomate, alho, manjerição, alecrim, orégano, ervas finas gerais, etc.

Quando presente no cardápio a orientação de adicionar algum óleo (azeite de oliva extra virgem, óleo de linhaça, óleo de coco ou manteiga) adicione sobre o prato pronto, e não no preparo dos alimentos.

Nas opções do cardápio em que é necessária a adição de azeite de oliva, caso tenha que comprá-lo, **opte pelo azeite de oliva extra virgem puro.**

Se optar por comprar **whey protein, escolha do tipo isolado.** Algumas sugestões de marca são: Vitafor, Everlast, Dymatize, Growth, Clean whey, pois estes contêm **baixa concentração de carboidrato por dose.**

Uso da **balança**:

- Pesando diretamente o alimento: basta ligar a balança, colocar o alimento diretamente sobre ela e verificar o peso. Caso não esteja no peso indicado da dieta, basta você acrescentar alimento ou retirar.
- Pesando o alimento em cima de um prato: você deve ligar a balança, colocar o prato ou vasilha em cima da balança, apertar a tecla TARA (isso irá zerar o peso do prato). Então, acrescente o alimento sobre o prato e verifique seu peso. Caso não esteja no peso indicado da dieta, basta você acrescentar alimento ou retirar.

Anexo 10: Recordatório alimentar de 24h.**RECORDATÓRIO ALIMENTAR DE 24H/REGISTRO ALIMENTAR**

Formulário a ser aplicado nos momentos: T0 e T1

NOME: _____

TEL: _____

ENTREVISTA: __/__/__

DIA DA SEMANA: ()dom ()seg ()ter ()qua ()qui ()sex ()sáb

DIAS: _____

Horário e Local	Alimentos ou Preparações	Quantidade	Marca Comercial

Entrevistador: _____

CURRÍCULO LATTES

Ismênia Marques de Souza

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6232596881202798>

Última atualização do currículo em 22/11/2020

Resumo informado pelo autor

Me graduei em 2013 em Nutrição pela Universidade Estadual do Ceará (UECE). Durante a graduação, fui monitora da disciplina de Métodos de Análise de Alimentos. Fui voluntária (PROVIC) no laboratório de Bioquímica Humana da UECE e bolsista FUNCAP de iniciação científica neste mesmo laboratório. Me especializei em Nutrição Clínica Funcional pela Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL) em 2015. Atualmente, sou mestranda pela Faculdade de Saúde Pública da USP e trabalho no grupo de pesquisa do Laboratório de Metabolismo Lipídico e Oxidações Biológicas da prof. Dra. Nágila Damasceno da FSP.

(Texto informado pelo autor)

Nome civil

Nome Ismênia Marques de Souza

Dados pessoais

Nascimento 28/06/1987 - Fortaleza/CE - Brasil

CPF 028.379.803-31

Formação acadêmica/titulação

- 2018** Mestrado em Nutrição em Saúde Pública.
Centro de Apoio à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, CEAP/FSP, São Paulo, Brasil
Título: Impacto da dieta hiperlipídica rica em ômega-3 no risco cardiometabólico e no perfil clínico de pacientes com depressão e obesidade
Orientador: Nágila Raquel Teixeira Damasceno
Co-orientador: Rafael Augusto Teixeira de Sousa
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- 2014 - 2016** Especialização em Nutrição Clínica Funcional.
Universidade Cruzeiro do Sul, UNICSUL, São Paulo, Brasil
Título: Intervenção Funcional na Dislipidemia: Um estudo de caso
- 2009 - 2014** Graduação em Nutrição.
Universidade Estadual do Ceará, UECE, Fortaleza, Brasil
Título: Avaliação do Efeito Hipolipidêmico das Frações Extraídas do Pó Cerífero da Camaúba

Formação complementar

- 2017 - 2017** Curso de curta duração em Atualização em Micronutrientes, Aminoácidos, Ácidos Graxos e Compostos Bioa. (Carga horária: 16h).
Universidade Cruzeiro do Sul, UNICSUL, São Paulo, Brasil
- 2017 - 2017** Curso de curta duração em Alimento funcionais e técnicas dietéticas. (Carga horária: 10h).
Universidade Cruzeiro do Sul, UNICSUL, São Paulo, Brasil
- 2016 - 2016** Curso de curta duração em Estresse, distúrbios do sono, ansiedade e depressão. (Carga horária: 10h).
Universidade Cruzeiro do Sul, UNICSUL, São Paulo, Brasil
- 2014 - 2014** Curso de curta duração em Sinais e Sintomas. (Carga horária: 10h).
Universidade Cruzeiro do Sul, UNICSUL, São Paulo, Brasil
- 2012 - 2012** Curso de curta duração em Utilização e Interpretação de Exames Laboratoriais. (Carga horária: 8h).
Universidade Estadual do Ceará, UECE, Fortaleza, Brasil
- 2011 - 2011** Curso de curta duração em Educação Continuada - Nutrigenômica.
Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição, SBAN, São Paulo, Brasil
- 2008 - 2008** Curso de curta duração em Curso Teórico-Prático de Nutrição Esportiva. (Carga horária: 40h).
Universidade de Fortaleza, UNIFOR, Fortaleza, Brasil

Atuação profissional

1. Universidade Estadual do Ceará - UECE

Vínculo institucional

- 2011 - 2011** Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Monitor, Regime: Parcial
- 2011 - 2012** Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Pesquisador, Carga horária: 20, Regime: Dedicação exclusiva
- 2010 - 2011** Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Pesquisador, Carga horária: 12, Regime: Parcial

Nágila Raquel Teixeira Damasceno

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/8729581028091781>

ID Lattes: **8729581028091781**

Última atualização do currículo em 29/10/2020

Professora Associada do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP), responsável pelo grupo de pesquisa em Oxidações Biológicas e Metabolismo Lipídico Aplicado às Doenças Crônicas Não Transmissíveis (OxLIPID) e coordenadora do Laboratório de Bioquímica da Nutrição Aplicada às Doenças Crônicas Não Transmissíveis. Nos últimos anos tem coordenado pesquisas na área de Nutrição e Doenças Crônicas (DCV, Obesidade, câncer, Epilepsia e Doenças Neurodegenerativas), com ênfase em aspectos lipídicos, oxidativos e inflamatórios modulados por ácidos graxos e outros componentes nutricionais. É Diretora da Divisão de Nutrição e Dietética do Hospital Universitário (HU-USP), membro da Diretoria do Departamento de Nutrição da SOCESP, membro do Conselho Deliberativo do Instituto Nacional de Fluidos Complexos (INCT-FCx) e Núcleo de Pesquisas em Fluidos Complexos (NAP-FCx), além de fazer parte de comissões universitárias (Congregação, Conselho do Departamento de Nutrição, Biossegurança e Residência Multiprofissional). Coordenou o Programa de Cooperação Internacional Brasil-Suécia (CAPES-STINT, 2014-2018) e, atualmente, coordena projeto de cooperação internacional Brasil-Alemanha (FAPESP-FAPESC-Greifswald). Mantém colaborações científicas nacionais (UFPI, UECE, UFC, UFF, FURB) e internacionais (Universidade de Harvard, Universidade de Barcelona, Universidade de Umea e Universidade de Greifswald). Tem intensa atuação ao nível de extensão universitária, tendo concedido mais de 50 entrevistas e coordenado mais de 20 projetos nos últimos 5 anos. Em parceria com a SOCESP, Centro Universitário São Camilo e INCT-FCx, é coordenadora da Plataforma EAD para capacitação de professores de ensino básico e médio sobre Educação Alimentar e Nutricional como estratégia para a prevenção de doenças cardiovasculares e morbidades associadas – PEDUCA. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Nágila Raquel Teixeira Damasceno
Nome em citações bibliográficas	DAMASCENO, N. R. T.; DAMASCENO, NAGILA RAQUEL TEIXEIRA; DAMASCENO, N.R.T.; DAMASCENO, NÁGILA RAQUEL TEIXEIRA; DAMASCENO, NÁGILA R.; DAMASCENO, NÁGILA R.; Damasceno NR; DAMASCENO, NR; Damasceno NRT; TEIXEIRA DAMASCENO, NÁGILA RAQUEL
Lattes iD	http://lattes.cnpq.br/8729581028091781
Orcid iD	https://orcid.org/0000-0002-9332-7816

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Av. Dr. Arnaldo, 715 Pacaembu 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (011) 30617865 Fax: (011) 30617701 URL da Homepage: http://www.usp.br
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

1997 - 2001	Doutorado em Ciências dos Alimentos. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
--------------------	---