Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Análise de custo-efetividade do Programa Alimentar
Brasileiro Cardioprotetor (BALANCE): um estudo clínico
randomizado e multicêntrico em indivíduos com doença
cardiovascular.**

Camila Ragne Torreglosa

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Global e Sustentabilidade para obtenção do
título de Doutora em Ciência.**

**Área de concentração: Metodologias estatísticas para
análise comparativa de fatores de risco, morbidade,
mortalidade e sistemas de saúde dos países**

**Orientador: Prof. Dr. Alexandre Dias Porto
Chiavegatto Filho.**

São Paulo

2021

**Análise de custo-efetividade do Programa Alimentar
Brasileiro Cardioprotetor (BALANCE): um estudo clínico
randomizado, multicêntrico em indivíduos com doença
cardiovascular.**

Camila Ragne Torreglosa

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Saúde Global e Sustentabilidade para obtenção do
título de Doutora em Ciência.**

**Área de concentração: Metodologias estatísticas para
análise comparativa de fatores de risco, morbidade,
mortalidade e sistemas de saúde dos países**

**Orientador: Prof. Dr. Alexandre Dias Porto
Chiavegatto Filho.**

Versão revisada

São Paulo

2021

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.

Torreglosa, Camila Ragne

Análise de custo-efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (BALANCE): um estudo clínico randomizado e multicêntrico em indivíduos com doença cardiovascular. / Camila Ragne Torreglosa; orientador Alexandre Dias Porto Chiavegatto Filho. . -- São Paulo, 2021.

135 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2021.

1. Nutrição. 2. Economia. 3. Doença Cardiovascular. I. Dias Porto Chiavegatto Filho. , Alexandre, orient. II. Título.

Folha de avaliação

Nome: Camila Ragne Torreglosa

Título: Análise de custo-efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (BALANCE): um estudo clínico randomizado e multicêntrico em indivíduos com doença cardiovascular.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Global e Sustentabilidade.

Aprovada em:

Banca Examinadora

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof.(a) Dr.(a) _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Sonia e Arnaldo, por dedicarem suas vidas ao meu cuidado e de meu irmão.
Não há no mundo algo mais maravilhoso que o amor de vocês.

A todos os participantes desse projeto que acreditaram, de certa forma, no tratamento e prevenção das doenças cardiovasculares pelo meio mais natural possível, a alimentação.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof Alexandre Chiavegatto**, pela oportunidade, visão otimista e praticidade na orientação desta tese. De forma contrária não conseguiria conciliar trabalho com estudos.

A **Profa. Flávia Mori Sarti**, pelo entusiasmo, interesse e contribuição científica.

A minha amiga **Ângela Cristine Bersch Ferreira**, pela parceria e amizade dos 9 últimos anos. Sem dúvida fizemos nossa parte na Nutrição e Cardiologia.

Aos meus amigos do **Rango**, pelas reflexões diárias e acolhimento no café.

Ao **Renato Hideo Nakagawa Santos**, pela paciência, dedicação e interesse na análise dos dados.

A **Profa Andreia Santos**, pelo apoio científico em terras estrangeiras.

A **Dra Bernadete Weber**, pela oportunidade de aprimoramento profissional e entusiasmo pela pesquisa em Nutrição

A todos os amigos do **IP-HCor e LICS-HCor**, que de alguma forma estiveram no meu caminho me apoiando, em especial **Ligia Laranjeira e Enilda Lara**.

TORREGLOSA R. C. Análise de custo-efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (BALANCE): um estudo clínico randomizado, multicêntrico em indivíduos com doença cardiovascular [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP, 2021

RESUMO

O padrão alimentar associado à redução da mortalidade e de fatores de risco para doença cardiovascular inclui ingestão adequada de cereais integrais, frutas, leguminosas, legumes, nozes, sementes, peixe e consumo reduzido de carne vermelha e carne processada. Embora essa recomendação seja a melhor evidência do efeito benéfico entre dieta e doença coronariana, profissionais da saúde devem considerar que a disponibilidade e acessibilidade dos alimentos. O programa alimentar brasileiro cardioprotetor (BALANCE) é um estudo clínico randomizado que propõe a adoção de uma dieta com potencial cardioprotetor e acessível à população brasileira. Outras propostas de dietas cardioprotetoras foram feitas ao redor do mundo e mostraram ser eficazes na prevenção das doenças cardiovasculares e redução da mortalidade. No entanto, quando implementadas fora dos países de origem tornam-se impraticáveis pela baixa acessibilidade e adaptação cultural. Esta tese será apresentada sob a forma de três artigos científico. No primeiro foi realizada uma análise transversal do início do estudo BALANCE sobre o custo direto com despesas diárias alimentares e a qualidade da dieta. Não foi observada associação entre o custo direto e o índice de qualidade da dieta revisado (IQD-R), assim como não foi observada diferença entre a adesão aos escores do IQD-R. O segundo artigo realizou uma análise de custo-efetividade da alimentação adotada pelos participantes com maior adesão ao protocolo ao longo de 36 meses. Foram considerados apenas despesas diárias para a compra dos alimentos e a efetividade foi medida pelo IQD-R. Na linha de base, os custos médios foram iguais (US\$ 3,9/dia) e o IQD-R foi de 53,5 e 51,8 pontos nos grupos BALANCE e controle, respectivamente. Após um período de três anos, a intervenção foi associada a uma economia de custo média de US\$ 0,31/dia (IC 95%: -0,59; -0,44) e um aumento médio do IQD-R de 4,38 (IC 95%: 2,81; 5,95). O terceiro artigo analisou o custo-efetividade do estudo BALANCE em todos os participantes, utilizando a perspectiva da sociedade e um horizonte temporal de 36 meses. Foram considerados custos diretos médicos (hospitalizações, procedimentos e exames) e custos diretos não médicos (gastos do paciente). Após 36 meses, a diferença no custo total entre as intervenções foi de -R\$ 151,9 (IC 95%: -R\$ 493,3; R\$ 190,50). A dieta adotada pelo grupo BALANCE foi associada a uma economia média de R\$ 415,53 (IC95% -687,79; -139,78). A diferença em LYs foi de 0,011 anos (IC 95%: -0,025; 0,046) de LYGs. A relação custo-efetividade incremental foi - R\$ 14.098,63 por LYG (IC 95%: -156.178; 154.864). A análise de custo-efetividade do estudo BALANCE mostrou neutralidade em relação ao grupo controle. No entanto, o custo com a dieta adotada no grupo BALANCE foi menor ao longo do tempo e a melhor qualidade da dieta não se associou a maior despesa com alimentos. Esses achados podem estimular a adesão e recomendações da estratégia de educação nutricional BALANCE em um cenário de saúde pública.

Palavras-chave: avaliação econômica; custo; doença cardiovascular; dieta; padrão alimentar.

TORREGLOSA R. C. Cost-effectiveness analysis of the Brazilian Cardioprotective Diet Program (BALANCE): a randomized, multicenter clinical study in individuals with cardiovascular disease [thesis]. Sao Paulo: School of Public Health, University of Sao Paulo; 2021

ABSTRACT

The dietary pattern associated with reduced mortality and risk factors for cardiovascular disease includes adequate intake of whole grains, fruits, legumes, vegetables, nuts, seeds, fish and reduced consumption of red meat and processed meat. Although this recommendation is the best evidence of the beneficial effect between diet and coronary heart disease, healthcare professionals should consider food availability and accessibility. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial (BALANCE Program) is a randomized clinical study that proposed a cardiovascular-protector diet suited for the Brazilian population. Other cardiovascular protector diets were implemented outside of Brazil and were shown to be effective for the prevention of cardiovascular diseases and the reduction of mortality rates, but became unfeasible when implemented outside their countries. This thesis is presented in the form of three papers. In the first, a cross-sectional analysis of the BALANCE trial baseline was performed, considering the direct cost of daily food expenses and the quality of the diet. There was no association between direct cost and Brazilian Health Eating Index Revised (BHEI-R), as well as with adherence to BHEI-R scores. The second article carried out a cost-effectiveness analysis of the food adopted by the participants with greater adherence to the protocol over 36 months. Only daily expenses for the purchase of food were considered, and effectiveness was measured by the BHEI-R. At baseline, the average costs were equal (US\$3.9/day), and BHEI-R were 53.5 and 51.8 points, in the BALANCE Program and control groups, respectively. After a three-year period, the intervention was associated with an average cost saving of US\$0.31/day (95%CI: -0.59; -0.04) and an average increase of BHEI-R of 4.38 (95%CI: 2.81; 5.95). The third article analyzed the cost-effectiveness of the BALANCE study with all participants, using the perspective of the society and a 36-month time horizon. Direct medical costs (hospitalizations, procedures and examinations), direct non-medical costs (patient expenses) and indirect costs (deaths) were considered. After 36 months, difference in total interventions cost was -R\$151.9 (CI 95%: -R\$ 493.3; R\$190.50). The diet adopted by BALANCE group was associated with a mean cost saving of R\$415.53 (CI95% -687.79; -139.78). Difference in LYs was 0.011 years (CI 95%: -0.025; 0.046) of LYGs. The incremental cost-effectiveness ratio was - R\$ 14.098,63 per LYG (CI95%: -156.178; 154.864). Cost-effectiveness analysis from the BALANCE study showed neutrality compared to the control group. However, diet adopted in the BALANCE group saved money over time and better diet quality was not associated with higher food expenditure. This finding may encourage the adherence and recommendations of BALANCE nutritional education strategy in a public health scenario.

Keywords: economic evaluation; cost; cardiovascular disease; diet; dietary pattern.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE	14
1.1.1. Análise de custo-efetividade	15
1.1.2. Custeio	16
1.2. CUSTO DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL E CARDIOPROTETORA	16
1.2.1. CUSTO E CUSTO-EFETIVIDADE DE PROGRAMAS PARA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA.	18
1.3. JUSTIFICATIVA	19
2. OBJETIVOS	20
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	20
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3. METODOLOGIA	21
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	21
3.2. FONTES DOS DADOS	22
3.3. VARIÁVEIS PARA CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	24
3.3.1. PRESENÇA NAS CONSULTAS	24
3.4. AVALIAÇÕES ECONÔMICAS	24
3.4.1. Estimativa dos custos	28
3.4.1.1. Custos diretos não médicos	28
3.4.1.2. Custos diretos médicos	30
3.4.2. Estimativa das efetividades	32
3.4.2.1. Qualidade alimentar	32
3.4.2.2. Anos de vida (LYs)	33
3.5. PLANO DE ANÁLISE DE DADOS	33
3.5.1. Taxa de desconto e horizonte temporal	35
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
6. REFERENCIAS	116
ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do CEP	127
ANEXO 2 – Autorização Centro Coordenador do estudo	130
ANEXO 3 – Coleta de preços dos alimentos	131
ANEXO 4: Amostra fichas de coleta	132
ANEXO 5– Currículos	135

1. INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que as doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de mortalidade e de incapacidade, em homens e mulheres, no Brasil e no mundo (1,2). O número de óbitos continua crescente nos países de baixa e média renda. Múltiplos fatores são frequentemente relacionados com DCV, incluídos fatores de risco tradicionais como tabagismo, dislipidemias, sobrepeso, obesidade diabetes e hipertensão e determinantes sociais de saúde, como por exemplo o acesso a sistemas de saúde (1,2).

No Brasil, as DCV são responsáveis por cerca de 30% de todos os óbitos, sendo o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral as principais causas (2). Entre os anos de 2008 e 2012, segundo o indicador de internações e procedimentos clínicos calculado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), houve diminuição nas taxas de internação por insuficiência cardíaca e hipertensão, porém aumento nos casos de infarto agudo do miocárdio e angioplastia(2). Em 2012, foram registradas 140,8 mil internações para realização de procedimentos cardíacos (angioplastia, revascularização do miocárdio, transplantes cardíacos e implante de desfibrilador, etc.) e 565,3 mil para tratamento clínico (infarto agudo do miocárdio, angina, etc.), o que somados representam 16,6% do total de internações em 2012. No mesmo ano, apesar do número de procedimentos ser menor do que o número de tratamento clínico o gasto com procedimentos foi cerca de 2 vezes maior, sendo US\$ 608,9 milhões contra US\$ 297,7 milhões gastos com tratamento clínico, (2). Em 2015, um paciente com DCV custava em média US\$ 1.976 por hospitalização segundo um estudo realizado na região Sul do país (3). E apesar da prevalência de DCV variar pouco entre as regiões brasileiras, existem desigualdades regionais importantes no financiamento público das hospitalizações, sendo o desembolso de capital nas regiões Norte e Nordeste cerca de metade da região Sul (2).

O tratamento do segundo evento cardiovascular pode ser até 4,5 vezes mais caro comparado com o primeiro evento, segundo um estudo realizado nos Estados Unidos com 12.278 associados a um plano de saúde (4). Segundo esse mesmo estudo, os custos também variam substancialmente a depender do fator de risco associado, podendo aumentar na presença de comorbidades como diabetes, doença renal crônica e depressão (4). No Brasil, o diagnóstico de angina instável, diabetes, hipertensão, obesidade e procedimentos cirúrgicos foram preditores de maiores custos de hospitalização (3).

A identificação dos fatores de risco para DCV é fundamental para a prática clínica e para o desenvolvimento de estratégias de saúde pública para prevenção primária e secundária (1). De acordo com o clássico estudo de Framingham, os fatores de risco para DCV podem ser classificados em modificáveis e não modificáveis (5). Os fatores de risco considerados não modificáveis são sexo (masculino), idade (idade maior que 65 anos), etnia (negra), e história de doença cardiovascular aterosclerótica prévia. Os fatores de risco modificáveis são hipertensão arterial, diabetes, sobrepeso e obesidade, inatividade física, tabagismo, abuso de álcool e ausência de padrão alimentar adequado (6).

A modificação do estilo de vida pode trazer importantes benefícios para a prevenção de DCV, uma vez que boa parte dos fatores de risco é considerada modificável. Dessa forma, podem ser desenvolvidos programas de prevenção e tratamento com o objetivo de reduzir a mortalidade e morbidade por DCV a partir da modificação de alguns fatores de risco (7). Para essa intervenção ser bem sucedida a longo prazo, é necessária a adoção de um estilo de vida saudável no qual se inclui parar de fumar, reduzir a ingestão de bebidas alcoólicas, praticar regularmente atividade física e adotar uma dieta saudável (1).

Em relação à dieta, estudos epidemiológicos prospectivos, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas evidenciam o importante papel da alimentação na prevenção das DCV, principalmente pela redução da pressão arterial, alteração do perfil lipídico e excesso de peso (8–12).

Já na prevenção de um novo evento cardiovascular, prevenção secundária, destaca-se a dieta mediterrânea entre os poucos estudos clínicos nesta população, sendo essa a intervenção mais estudada e replicada em regiões fora do mediterrâneo (13,14). É caracterizada pelo baixo teor de gordura saturada e pelo alto consumo de vegetais, peixes, azeite de oliva e pelo consumo moderado de vinho (15). O estudo de Lyon (The Lyon Diet Heart Study) mostrou que a dieta mediterrânea pode reduzir o desfecho combinado de morte cardíaca e IAM não-fatal em prevenção secundária (13).

Para obtenção dos resultados esperados, é necessária a adesão dos pacientes ao tratamento dietoterápico. Para facilitar a adesão é importante que o aconselhamento dietético seja adaptado para a cultura e costumes da população alvo. Dessa forma, são essenciais estudos que procurem adaptar a dieta do mediterrâneo a outras culturas e costumes (16,17).

Poucos ensaios clínicos randomizados em prevenção secundária testaram a adaptação

da alimentação local aos padrões de uma dieta cardioprotetora. Um estudo indiano apontou efetividade de uma dieta baseada no hábito alimentar da sua população, composta essencialmente por alimentos típicos regionais e de fácil acesso à população. A orientação do participante com suspeita de IAM mostrou redução na incidência de IAM após 1 ano de seguimento (19). Em um estudo clínico brasileiro piloto, aconselhou um grupo de pacientes em prevenção secundária a seguir a dieta mediterrânea e outro grupo uma dieta adaptada à cultura alimentar brasileira. O grupo que seguia a dieta mediterrânea não mostrou melhores resultados no controle dos fatores de risco em relação ao grupo que seguia a dieta brasileira adaptada (17).

Para avaliar os efeitos clínicos da dieta mediterrânea na população brasileira pode-se fazer necessário o fornecimento de alguns alimentos chave (como, por exemplo cereais integrais, oleaginosas, vinho, azeite, vegetais, peixe etc.), uma vez que a adesão após o aconselhamento nutricional pode ser insuficiente, possivelmente por se tratar de uma prescrição de uma dieta muito diferente da cultura alimentar local e por poder custar mais que a dieta habitual (20).

É importante salientar que o tratamento e prevenção secundária das DCVs exige certo cuidado com a alimentação diária que vai além da recomendação de um padrão alimentar específico (8,10). Incorpora orientações nutricionais não só qualitativas, mas também quantitativas, que se diferem da recomendação nutricional para a população saudável (21,22). Assim, as prescrições procuram ser assertivas nas recomendações de macro e micronutrientes. Isto ocorre em decorrência das evidências científicas geradas por décadas na área da cardiologia, que associam o consumo de nutrientes específicos à prevenção e tratamento das DCVs (23). Entre eles, destacam-se a recomendação de lipídios, devido a sua forte relação com as lipoproteínas plasmáticas e formação da placa aterosclerótica (24).

Atualmente, muito se discute sobre a quantidade exata a ser recomendada de lipídios (25). As diretrizes clínicas vigentes para tratamento das DCV recomendam a ingestão de: até 30% gorduras totais, 20% ácidos graxos monoinsaturados, 6-10% poli-insaturados e 7% de saturado (21,22,24). A tradução dessas recomendações em alimentos torna complexa a prescrição nutricional por parte dos profissionais e ainda mais a adesão a prescrição pelos indivíduos (26).

Assim os profissionais de saúde devem ponderar que o aconselhamento alimentar pode falhar sem personalização da orientação. Uma possível explicação para essa falha poderia ser o

alto gasto com alimentos, resultante da aquisição de alimentos não produzidos localmente (27). Isto porque, os preços influenciam diretamente a escolha e estão entre as principais barreiras para mudanças alimentares (28). Estima-se que no Brasil apenas 15% da população pode custear uma alimentação saudável. Os alimentos que mais encarecem a dieta segundo estimativa realizada pela FAO (Food and Agriculture Organization) no mundo são alimentos proteicos (como por exemplo carnes, leite e derivados), frutas e vegetais (29).

O estudo Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (BALANCE), conduzido nas cinco regiões brasileiras, com 2.534 indivíduos com doença cardiovascular prévia, teve a proposta de tornar factível a adesão das orientações nutricionais de uma dieta cardioprotetora. Resumidamente, sua intervenção é composta por contatos frequentes com nutricionista somada com a indicação de uma alimentação regionalizada. O estudo propõe reduzir a reincidência de evento cardiovascular e mortalidade nessa população após 4 anos de seguimento (30).

O BALANCE aposta em uma intervenção multimodal que possui três pilares (30):

- **Cardioprotetora:** a orientação nutricional foi elaborada a partir de diretrizes e consensos clínicos atuais para controle e prevenção das DCV, utilizando-se o conceito de densidade de nutrientes e de energia para classificar os alimentos em três grupos alimentares. Esses grupos de forma lúdica e mnemônica foram distribuídos entre os grupos verde, amarelo e azul que remete às cores da bandeira nacional. Além disso, um quarto grupo foi criado, o grupo vermelho, o qual todos os alimentos ultraprocessados foram incluídos.
- **Vínculo com o profissional:** acredita-se que o contato frequente com o participante aumenta as chances de mudança de hábitos. No BALANCE a orientação nutricional é feita por nutricionistas com consultas individuais no primeiro ano de estudo, sendo que a partir do segundo ano há uma mescla entre consultas individuais e reuniões em grupo. Além disso, contatos telefônicos mensais são realizados no primeiro ano e trimestrais a partir do segundo ano.
- **Gastronomia e regionalidade:** receitas regionais foram adaptadas para estarem adequadas às recomendações nutricionais de energia, sódio, colesterol e gordura saturada, respeitando-se a palatabilidade e o uso de ingredientes locais e minimamente processados.

Os principais resultados do programa BALANCE foram publicados anteriormente,

mostrando melhora na qualidade da dieta após 36 meses de acompanhamento, mas sem diferenças na mortalidade ou eventos cardiovasculares (31).

1.1.AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

Os estudos de avaliação econômica na perspectiva da saúde são realizados para considerar o fator custo na tomada de decisão sobre a implementação de novas tecnologias, uma vez que recursos (financeiros, físicos e humanos) são escassos. Um gestor público pode utilizar essas avaliações para tomar decisões, implementar tecnologias e elaborar políticas públicas. Uma intervenção em saúde é considerada custo-efetiva se produz um benefício clínico justificável para o seu custo. A determinação de quanto a efetividade adicional justifica o custo extra é tomada pela sociedade e depende de valores sociais e da disponibilidade de recursos (32,33).

Metodologicamente as avaliações econômicas em saúde (AES) envolvem uma análise comparativa das alternativas de tratamento em termos de custos e consequências (efetividade) por isso, identifica, mede, valora e compara custos e efetividade de tratamentos, e podem ser classificadas como parciais ou completas. As parciais mensuram somente os custos, enquanto as completas mensuram os custos e benefícios sendo classificadas como análises: de custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício. Na análise de custo-minimização somente estima-se as despesas, uma vez que a efetividade das intervenções é igual, e é o método mais simples dentre as opções de AES. Já a análise de custo-efetividade, método mais utilizado, estima-se os custos em unidades monetária e desfechos em unidades naturais (ex. anos de vida, casos de doença, morte etc.). De forma semelhante, na análise custo-utilidade os custos também são mensurados em unidade monetária, mas os desfechos são avaliados por um tipo especial de medida como anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês *Quality Adjusted Life Years*- QUALIS) ou anos de vida ajustados pela incapacidade (do inglês *Disability-Adjusted Life Year* – DALY). Finalmente, a análise custo-benefício compara custos e desfechos em unidades monetárias (32,34).

A fonte de informação da AES pode ser obtida a partir de dados primários de estudos observacionais e ensaios clínicos e também a partir de modelos de base computacional, cujos dados são provenientes de várias fontes (dados primários, revisões sistemáticas, banco de dados

governamentais etc.). A modelagem utiliza a combinação dos melhores dados biológicos, epidemiológicos e econômicos para estimar as consequências das decisões sobre a tecnologia em saúde e representam alguns aspectos da realidade a um nível suficiente para informar decisões clínicas ou políticas (35).

A avaliação econômica conduzida a partir de um ensaio clínico possui vantagens e desvantagens. As principais vantagens são: fonte única de informação, isso ocorre quando avaliação econômica é planejada juntamente com o protocolo do estudo principal (os recursos e custos são coletados durante a condução do ensaio clínico); fornecimento de informações a partir de pacientes reais e o baixo custo em acrescentar uma análise econômica a um ensaio clínico. As desvantagens vão ao encontro da própria desvantagem do ensaio clínico *per se* que cria um ambiente artificial não refletindo o cuidado usual dos pacientes no “mundo real”; além disso o tempo de acompanhamento dos participantes pode ser limitado e caso a avaliação econômica não tenha sido planejada com o estudo principal podem existir falhas pela falta de informação (36,37).

1.1.1. Análise de custo-efetividade

Em uma revisão sistemática com estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil, verificou-se que entre os anos de 1990 de 2014, 83 estudos foram publicados na área (33). Foi observado um aumento importante no número de publicações nos últimos anos, o que se relaciona com a crescente preocupação sobre a elevação dos gastos em saúde somada à criação do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde em 2000 (33,38). O DECIT incentiva o desenvolvimento de pesquisa em saúde no país. A maioria dos estudos são de aspectos clínicos relacionados com a escolha de tratamentos ou medicamentos seguidos de estudos de prevenção (33).

De fato, é a medida mais utilizada entre as avaliações econômicas por permitir realizar a análise combinada dos custos e efetividade dos tratamentos, ferramentas de diagnóstico e programas de prevenção. Os custos são confrontados com desfechos clínicos na intenção de entender o impacto das diferentes alternativas identificadas com melhores efeitos no tratamento, em troca de um custo menor (32,34). A razão custo-efetividade incremental (RCEI) é o resultado da diferença dos custos dividida pelos resultados clínicos oriundos de amostras

independentes (34):

$$RCEI = (C_a - C_b) / (E_a - E_b)$$

Onde C_a e C_b , são os custos médios do tratamento A (alternativo) e do tratamento B (padrão), e E_a e E_b são as efetividades médias dos tratamentos A e B.

1.1.2. Custeio

Custo é o valor dos recursos utilizados na produção de um serviço. São medidos em uma unidade monetária (exemplo, euro, dólares ou reais etc.) e são classificados em: custos diretos, indiretos e intangíveis. Custos diretos envolvem o valor de todos os recursos envolvidos diretamente numa determinada intervenção; custos indiretos incluem perdas e ganhos de produtividade relacionada a uma intervenção (por exemplo, perda de produtividade), e por último os custos intangíveis são os que não podem ser mensurados, por exemplo, custo da dor ou do sofrimento associado à doença (34).

A decisão de quais custos devem ser considerados em uma análise econômica em saúde está diretamente relacionada a quem ela se dirige ou interessa. A isso, dá-se o nome de perspectiva. As perspectivas mais utilizadas são: do pagador, do sistema público de saúde, do sistema privado de saúde e da sociedade. A utilização da perspectiva da sociedade deve incluir custos de forma mais abrangente, tanto custos diretos quanto indiretos e intangíveis. Já na perspectiva do sistema de saúde os custos indiretos não devem ser incorporados, pois esses não são da competência do mesmo (32).

1.2. CUSTO DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL E CARDIOPROTETORA

O custo da dieta está associado a diversos fatores que vão desde a aquisição dos produtos alimentícios até os gastos com o preparo dos alimentos. Estudos atuais avançam no sentido de mostrar que a qualidade nutricional estaria associada ao preço do alimento (29). Uma revisão da literatura concluiu que alimentos de baixa qualidade nutricional, de modo geral, custam menos por caloria e tendem a ser escolhidos no momento da compra, principalmente pela população de baixa renda (39).

Os alimentos que custam menos por caloria, normalmente, são mais palatáveis e apresentam maior grau de processamento. De acordo com o sistema NOVA os alimentos podem ser organizados em 4 grupos segundo o grau de processamento: 1) alimentos não processados ou minimamente processados; 2) ingredientes culinários processados; 3) alimentos processados; e 4) alimentos e bebidas ultraprocessados (40,41). Alimentos não processados ou minimamente processados são aqueles obtidos diretamente de plantas ou animais, que não sofreram qualquer alteração, bem como aqueles que estão sujeitos a alterações mínimas. Ingredientes culinários processados são produtos usados para adicionar sabor, cozinhar e montar preparações culinárias e são extraídos de alimentos naturais ou diretamente da natureza. Alimentos processados são aqueles com adição de sal ou açúcar em sua fabricação. Por fim, produtos cuja fabricação envolve diversas etapas ou técnicas de processamento, principalmente industriais, e com diversos ingredientes, são alimentos ultraprocessados (40,41).

Ao levar o grau de processamento como fator de comparação, um estudo comparou as despesas familiares do Reino Unido e Brasil e verificou que prevalecem nos domicílios brasileiros alimentos minimamente processados que são, normalmente, utilizados em preparações culinárias, como sal, açúcar e óleo(42). Ao mesmo tempo, o menor custo da dieta brasileira parece estar relacionado com uma maior densidade energética (Kcal/g), principalmente, pela participação do açúcar em substituição a frutas, verduras e legumes (43). Apesar disso, uma análise de preços por grupo alimentar isolado ainda com famílias brasileiras aponta o inverso, sendo favorável ao aumento do consumo de alimentos com melhor qualidade alimentar por serem mais acessíveis (44).

Outro estudo realizado com dados de famílias brasileiras não foi capaz de prever uma alimentação saudável que atingisse a recomendação dos nutrientes sem aumento no custo (45). Reforçando este fato, um relatório recente da Food and Agriculture Organization (FAO) revela que 15% dos Brasileiros não podem pagar por uma alimentação saudável (29). Para que a população adquira alimentos suficientes a ponto de compor uma dieta saudável no Brasil, teria de ocorrer um aumento com gastos com alimentação em 58% nas famílias com renda per capita de até R\$71,40/mês (ou US \$1,00 per capita diário) e em 39% entre famílias com renda de até R\$415,00 mensais. Tais incrementos comprometeriam em 145,8% e 26,5%, respectivamente, a renda dessas famílias (46).

O custo diário da alimentação brasileira pode mudar dependendo da adesão as recomendações nutricionais para alimentação saudável. O custo é menor quando a alimentação

diária atinge apenas recomendações energéticas (US\$0,82), é maior quando atinge apenas as recomendações de nutrientes mas não as de energia (US\$2,45) e muito maior quando atinge toda a recomendação nutricional (US\$3,03) (29). Isto mostra que quanto mais específica e completa a alimentação maior pode ser o custo (29).

Ao contrário da alimentação saudável, não há evidências na literatura científica do valor de uma dieta formulada para a população secundária para DCV no Brasil. Adicionalmente, no mundo ainda não está claro se o custo de uma dieta cardioprotetora é maior ou menor em comparação com uma dieta convencional. Estudos observacionais mostraram que os padrões alimentares cardioprotetores (DASH ou dieta mediterrânea) são mais caros do que as dietas locais usuais (47–49). Além disso, a adesão a um padrão alimentar mediterrâneo na população não mediterrânea pode custar 24% a mais (48). Na última década, houve esforços para desenvolver adaptações regionais da dieta mediterrânea em estudos com populações não mediterrâneas (50–52). Uma vez adaptada, é possível aumentar a sua acessibilidade, atingindo o mesmo preço da dieta convencional (50,51).

1.2.1. CUSTO E CUSTO-EFETIVIDADE DE PROGRAMAS PARA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA.

Programas que incentivam a adoção de um estilo de vida saudável estão associados com uma redução do risco de DCV (7). Ao comparar a efetividade de 4 estratégias para redução do risco para DCV em 10 anos, sendo elas yoga, caminhada, dieta do Mediterrâneo e grupo terapêutico para cessação do tabagismo, Chu e col. (2016) encontraram redução do risco absoluto de 16,7%, 11,4%, 9,2% e 1,6% (considerando análise por intenção de tratar), respectivamente (53).

Uma revisão sistemática de 69 artigos publicados até 2015 avaliou o efeito e o custo de programas educacionais para controle de peso em diabéticos tipo 2 (54). A redução do peso foi relativamente maior nos indivíduos que receberam as orientações nutricionais de um nutricionista em relação aos demais profissionais. O custo por quilograma de peso reduzido variou de US\$ 34,06 em 6 meses a US\$ 1.005,36 em 12 meses. Os estudos que utilizaram nutricionistas custaram menos que os demais profissionais (54). No entanto, não há estudos sobre o custo de programa para mudança do hábito alimentar no Brasil, dificultando análises para tomadas de decisão sobre a melhor estratégia.

1.3.JUSTIFICATIVA

Diante do exposto, está bem estabelecido na literatura que o tratamento da DCV e prevenção de um segundo evento cardíaco engloba estratégias multidisciplinares, que vão desde tratamentos cirúrgicos e medicamentosos ao cuidado físico, mental e alimentar. O acesso a essas estratégias pela população depende por sua vez da implementação de políticas públicas que favoreçam o acesso à informação e tratamento. O objeto de interesse desta tese é o tratamento nutricional do indivíduo com doença cardiovascular. Sendo a nutrição uma das estratégias utilizadas para o tratamento e prevenção das DCV ela compete pelos mesmos recursos públicos das demais tecnologias em saúde disponíveis. Desta forma, faz-se necessário estudos de avaliação econômica do tipo custo-efetividade que comparem estratégias terapêutica disponíveis.

Somado a esta necessidade não está claro qual é o valor de uma dieta cardioprotetora e de um programa alimentar focado na educação nutricional no Brasil.

A intervenção do ensaio clínico randomizado BALANCE testou, ao longo de 4 anos, o efeito de um grupo de estratégias educacionais em indivíduos com DCV nas 5 regiões do Brasil. Essas estratégias atuaram para favorecer a adesão da dieta em diversas frentes, destacam-se: 1) maior frequência no contato com o profissional Nutricionista (presencial individual e em grupo et telefônico); 2) adaptações de cardápios que atingissem as recomendações nutricionais para a população em prevenção secundária; 3) criação de receitas e listas de substituição de alimentos acessíveis por serem regionais e do hábito do brasileiro e; 4) criação de nova uma classificação dos alimentos em grupos que facilitasse o reconhecimento do indivíduo aos alimentos cardioprotetores.

Nesta perspectiva, a investigação do custo e custo-efetividade do programa alimentar brasileiro cardioprotetor (BALANCE), levando em conta tanto gastos com o acompanhamento nutricional, com aquisição de alimentos, e internações para tratamento da doença cardiovascular como, benefícios clínicos, principalmente relacionados com anos de vida ganho e à melhoria da qualidade da dieta, podem justificar o custo do programa e a estratégia pode vir ser considerada por gestores de saúde como alternativa relevante de promoção da saúde dos brasileiros.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar a razão de custo-efetividade incremental das intervenções dos grupos BALANCE e Controle do estudo BALANCE.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar os custos dos grupos BALANCE e controle do estudo BALANCE.
- Determinar a efetividade mensurada em termos de anos de vida ganho e qualidade alimentar nos grupos BALANCE e controle do estudo BALANCE.
- Verificar associação entre custo da despesa diária com a alimentação e a qualidade da dieta.

3. METODOLOGIA

3.1.DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo utilizou dados secundários do ensaio clínico randomizado “*Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: Um Ensaio Clínico Randomizado*”, conhecido como BALANCE.

O BALANCE é um estudo de abrangência nacional, que foi idealizado, planejado e coordenado por pesquisadores do Instituto de Pesquisa (IP) do Hospital do Coração (HCor), com parceria do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS) do Ministério da Saúde. O estudo BALANCE foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital do Coração (CAAE 03218512.0.1001.0060) e pela Faculdade de Saúde Pública USP (CAAE 03218512.0.3002.5421 (ANEXO 1). Esta tese é um subestudo do estudo BALANCE e teve aprovação do IP do HCor (ANEXO 2)

Uma descrição completa do ensaio clínico BALANCE foi publicada anteriormente (30). Brevemente, 2.534 participantes com idade igual ou superior a 45 anos com evidência de aterosclerose manifesta (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica) foram randomizados para os grupos do programa alimentar brasileiro cardioprotetor ou para o tratamento nutricional convencional fornecido ao paciente com doença cardiovascular. A mediana de seguimento dos indivíduos do estudo principal foi de 3,5 anos (31). Este estudo de avaliação econômica adotou como tempo de seguimento de 36 meses.

O BALANCE é um programa composto por uma intervenção nutricional multimodal desenvolvida para traduzir as recomendações nutricionais das diretrizes clínicas em cardápios factíveis tanto para adesão ao indivíduo com DCV quanto para prescrição pelos profissionais Nutricionistas (17,55). A proposta seria orientar o participante para que ele consiga, a partir dos alimentos e ingredientes disponíveis e acessíveis em sua região, compor um cardápio que apresente em sua composição, as características nutricionais necessárias para seu tratamento. Para facilitar ainda mais a orientação, durante o período de construção do programa, nutricionistas de cada região do país foram convidadas para sugerir cardápios e preparações regionais para que fossem calculados e analisados quanto a composição nutricional. Assim,

sugestões de modificação de proporção ou substituição de ingredientes foi realizada e compilada em um livro de receitas que foi fornecido ao participante do estudo. Também, lista de substituições com alimentos regionais foram elaboradas para auxiliar na orientação nutricional (17,55).

A composição dos cardápios respeitou a distribuição de 50-60% de carboidratos, 25-30% de lídios, 15-20% de proteína, sendo que se procurou não ultrapassar a recomendação de 7% de gordura saturada e 200 mg de colesterol (56). Em relação ao sódio, a indicação foi de 2400mg/dia (57). Os alimentos foram agrupados segundo densidades de energia, gordura saturada, colesterol e sódio, em grupos que levaram as cores verde, amarela e azul, respectivamente. Para facilitar a compreensão e a noção de proporcionalidade no consumo foi utilizada bandeira do Brasil como recurso educativo. Os participantes deveriam consumir mais alimentos do grupo verde, de forma moderada do amarelo e em menor quantidade o azul. Por fim, os participantes receberam até 9 consultas individuais, 4 em grupo e 19 ligações telefônicas ao longo de 4 anos (55).

O grupo controle recebia uma orientação alimentar convencional que indicava os alimentos que deveriam ser consumidos ou evitados para o controle do peso, pressão arterial, glicemia e colesterol sanguíneo. O acompanhamento era realizado de maneira menos intensa com 10 consultas presenciais individualizada e 8 ligações telefônicas.

3.2.FONTES DOS DADOS

Os dados utilizados foram fornecidos pela equipe de gerenciamento de dados do Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração. Essas informações foram obtidas após serem transcritas pelos pesquisadores nos sistemas eletrônicos desenvolvidos para o estudo BALANCE: <http://hcor.novatela.com.br/dicabr/>, <http://hcor.novatela.com.br/monitel/> e <http://www.vivandapesquisa.com.br> Os dados são provenientes das informações coletadas nos momentos iniciais (baseline e 15 dias), visitas de seguimentos (6, 12, 24 e 36 meses) e até 34º acompanhamento telefônico conforme exposto na FIGURA 1.

Figura 1: Fluxograma do estudo *BALANCE* adaptado

3.3.VARIÁVEIS PARA CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Todas as variáveis do estudo BALANCE foram coletadas por profissionais treinados e seguiram o manual de procedimentos do estudo e estão descrita no artigo do desenho do estudo (17). De forma resumida, a caracterização sociodemográfica e econômica foi realizada utilizando o método da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (58) e agrupada em A (alta); B (média alta); C (média baixa) e E (baixa). A escolaridade foi classificada de acordo com os anos de estudo (≤ 4 anos, até 5 anos, até 9 anos, até 12 anos e ≥ 12 anos). E região de residência (Norte, Nordeste, Centro Oeste, Sudeste e Sul). Ainda os indivíduos foram classificados segundo sua antropometria. Para isso foram utilizadas as medidas de circunferência da cintura, peso corporal e estatura. O peso e a estatura foram utilizados para calcular o índice de massa corporal (IMC)(59). Também foram considerados aspectos comportamentais como tabagismo e prática de atividade física (60). Em relação as características clínicas foram consideradas doença cardiovascular previa (diagnóstico dos últimos 10 anos), diagnóstico prévio de hipertensão, diabetes e dislipidemia e medicamentos em uso.

3.3.1. PRESENÇA NAS CONSULTAS

O pesquisador registrava no CRF a presença do participante nas consultas individuais ou em grupo e quando atendia a sua ligação telefônica. Até 36 meses esperava-se que o participante comparecesse à 10 consultas e atendesse à 19 ligações e à 8 consultas e à 6 ligações, nos grupos intervenção e controle, respectivamente (**FIGURA 1**).

3.4.AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

Esta tese é composta por duas avaliações econômicas do tipo custo-efetividade ambas utilizaram dados do ensaio clínico BALANCE e empregaram horizonte temporal de 36 meses.

Na primeira avaliação adotamos como efetividade o quanto o indivíduo ganhou em qualidade da dieta após o período de intervenção. Para essa análise foi utilizada a perspectiva

do paciente, a qual consideramos a despesa diária com a alimentação. Foi utilizada uma subamostrada do estudo BALANCE, nesta foram considerados aderentes aqueles que apresentaram 80% ou mais de presença nas consultas individuais e ligações telefônicas ao longo de 36 meses de seguimento. A amostra final foi composta por 1.161 indivíduos (576 no grupo intervenção e 585 no grupo controle, 40,2% da amostra inicial). Pretende-se com esta abordagem reproduzir a vida real, verificando o efeito da intervenção proposta naqueles que incorporaram a orientação em seu dia-a-dia. Além disso, na prática clínica no mundo real, nem os custos nem os benefícios são incorridos por não participantes.

Já na segunda avaliação o efeito do programa de tratamento entregue pelo estudo aos pacientes foi avaliado em anos de vida ganho. Essa análise foi realizada sob a perspectiva da sociedade, na qual são considerados custos diretos médicos e diretos não médicos. Desta vez, foram utilizados os dados de todos os indivíduos do estudo BALANCE e foram analisados segundo o princípio de intenção de tratar conforme recomendado para principais diretrizes para avaliação econômica (36,37). A amostra final foi composta por 2.499 indivíduos (1.247 no grupo intervenção e 1252 no grupo controle).

Assim, foram estimadas as seguintes razões de custo-efetividade para cada um dos grupos estudados (controle e BALANCE):

1) razão de custo-efetividade “qualidade da dieta” e razão custo-efetividade incremental (RCEI) (**FIGURA 2**).

2) razão custo-efetividade “Anos de vida ganho” e razão custo-efetividade incremental (RCEI) (**FIGURA 3**);

Figura 2 - Razão custo-efetividade e RCEI segundo qualidade da dieta

Figura 3 - Análise custo-efetividade e RCEI segundo anos de vida ganhos (LYG).

3.4.1. Estimativa dos custos

Na valoração dos custos foram considerados: 1) **custos diretos médicos** (itens relacionados com a intervenção, com a hospitalização e procedimentos e exames laboratoriais); 2) **custos diretos não médicos** (gastos do paciente com transporte para as consultas e com a alimentação).

Nesta tese, não foram considerados custos indiretos como perda de produtividade, morte prematura e absenteísmo.

Os preços foram deflacionados para o período das entrevistas usando dados oficiais sobre taxas de inflação específicas para cada recurso no nível local, a fim de representar adequadamente os preços relativos, conforme publicado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (61).

Todos os custos foram estimados em reais. O primeiro e segundo artigo resultados dessa tese apresentam os custos convertidos em dólares americanos conforme cotação da data da coleta dos preços.

3.4.1.1. Custos diretos não médicos

Custos diretos com a despesa diária alimentar

Os custos diretos da alimentação foram calculados por meio de coleta de dados de preços de mercado para alimentos e preparações (receitas padrão) relatados nos R24h dos indivíduos participantes da pesquisa no período entre 2012 e 2017. Foram registrados 1.103 alimentos e preparações em uma lista compilada após exclusão de itens repetidos.

O levantamento dos preços dos alimentos e ingredientes das receitas foi realizado em três supermercados (lojas físicas) localizados no Nordeste, Centro-Oeste e Sul do Brasil, e em duas cadeias de supermercados nacionais (lojas on-line) entre outubro e dezembro de 2018.

A equipe de coleta de dados de preços foi especificamente treinada para levantamento de informações de preço, tipo de embalagem e peso bruto do alimento, a partir de formulário

específico (**Anexo 3**) para coleta de dados de preços de mercado em equipamentos de varejo. O registro de preços de alimentos sempre foi baseado em coleta de informações sobre maior número de produtos disponíveis do mesmo tipo de alimento no mesmo estabelecimento, sendo incluídas informações de até três alimentos (por exemplo, pelo menos três marcas diferentes do mesmo item, incluindo o menor e o maior preço). Ao final da coleta de dados no varejo, foi empregada média do preço dos alimentos como preço final no estabelecimento pesquisado. O mesmo procedimento foi repetido nos cinco estabelecimentos de varejo pesquisados de forma padronizada, em qualquer região do país.

Informações de preços, tipo de embalagem e peso bruto do alimento foram coletadas por pesquisadores treinados em formulário específico para coleta de dados de preços de mercado. Em caso de mais de um produto disponível do mesmo tipo de alimento, foram coletados dados de até três itens, sendo empregada média do preço dos itens como preço final do alimento. O mesmo procedimento foi repetido nos cinco supermercados pesquisados de forma padronizada.

O preço médio de cada alimento foi convertido em preço por grama do produto pronto para consumo, utilizando-se fatores de correção e cocção do livro de receitas padrão do Programa BALANCE e Pinheiro (62). À exceção dos ingredientes principais, cuja quantidade foi estimada a partir do relato de cada participante, as quantidades de temperos das preparações foram padronizadas em 5% de açúcar, 1% de sal, 2% de óleo de soja ou 10% de óleo de soja em frituras.

Os preços coletados foram deflacionados ao período base da coleta de dados dos R24h, a fim de refletir adequadamente os preços relativos dos alimentos adquiridos pelos participantes no momento da entrevista, utilizando dados oficiais de inflação do Índice de Preço ao Consumidor Amplo (IPCA) por tipo de alimento em nível local (considerando local residência do entrevistado), disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (61).

Finalmente, o custo direto global de cada dia alimentar relatado pelos participantes no período do estudo foi estimado pela multiplicação do preço por grama dos itens alimentares pela quantidade consumida. O custo direto final de cada dia alimentar foi atualizado e convertido em dólares americanos (US\$), utilizando-se a taxa de câmbio oficial publicada pelo Banco Central do Brasil em dezembro de 2018 (1 dólar = 3,88 reais).

Custos diretos com o transporte

Foram estimados os gastos dos participantes com o transporte público para ir às consultas previstas pelo projeto em até 36 meses de seguimento. Assumiu-se que os participantes tivessem que comprar duas passagens de ônibus (para e das unidades de saúde). O preço de cada passagem variou de acordo com o município de residência do sujeito.

3.4.1.2. Custos diretos médicos

Os recursos valorados como custos diretos médicos foram: (1) consultas com nutricionistas ou enfermeiras para orientação nutricional; (2) material elaborado para educação nutricional; (3) contatos telefônicos; (4) hospitalizações para procedimentos cardíacos (angioplastia cirúrgica e percutânea) e por evento cardiovascular (IAM, AVC, angina instável); (5) exames laboratoriais (colesterol total e frações, triglicérides e glicemia); (6) medicamentos (bloqueador canal de cálcio, diuréticos, diuréticos tiazídicos, inibidor da ieca, bloqueador receptor angiotensina II, AAS, ticagrelor, varfarina, prasugrel, clopidogrel, fibrato, estatina, metformina, sulfonilurétrias, insulina).

Custos diretos com profissionais da saúde

Nutricionistas treinados acompanharam os participantes do grupo intervenção durante todo o seguimento, nos três tipos de visitas do estudo: presencial individual, presencial em grupo e telefônica. Já o grupo controle, foi acompanhado por enfermeiras nas consultas individuais do primeiro ano e nos anos seguintes por nutricionistas. O seguimento telefônico do grupo controle, foi realizado durante todo o seguimento (36 meses) por enfermeiras.

Assumiu-se que cada sessão presencial durou 1 hora. O salário base estipulado pelos Conselhos Federais de Nutricionista ou de Enfermagem no Brasil foi utilizado como referência para estimativa do custo/hora.

Os custos com sessões telefônicas foram valorados pelo tempo gasto na chamada por paciente multiplicado pelo valor monetário do minuto da ligação. As ligações foram realizadas a partir de um telefone fixo, com base na cidade de São Paulo para todos os estados brasileiros e para qualquer tipo de aparelho (móvel ou fixo). Apesar do preço da minutagem variar conforme o tipo de dispositivo, não foi possível considerá-la na estimativa de custo. Por isso, assumimos o valor único por minuto da chamada interurbana de um móvel para celular ou fixo.

Custos diretos com desfechos clínicos e exames bioquímicos

Os custos diretos das internações por DCV foram calculados com base nos valores de reembolso do Sistema Único de Saúde (SUS) durante o período do estudo. O reembolso do SUS inclui custos padrão relacionados ao procedimento, exames, medicamentos aplicados durante a hospitalização, insumos, refeições, recursos humanos e outros recursos empregados durante o tempo de permanência do paciente. Valores dos tratamentos do IAM e AVC e procedimentos como revascularização do miocárdio cirúrgica ou hemodinâmica (implante de stent miocárdico) foram obtidos no banco de dados TABNET disponível pelo Datasus. Foram extraídos desse banco o número total de internações e o valor por ano, por município e por tratamento/procedimento. Dessa forma, o valor por tratamento/procedimento foi obtido por meio da divisão entre o valor total e o número de internações nas determinadas regiões e datas. Informações sobre o tratamento da angina instável e exames de sangue (colesterol total e frações, triglicérides e glicemia de jejum) não estavam disponíveis no banco de dados do TABNET, por isso foi utilizada outra fonte de informação governamental, o SIGTAP. Esse banco informa um valor fixo de reembolso por procedimento, portanto, para a valoração do tratamento da angina instável e exames bioquímicos não foram consideradas as variáveis ano e município.

Assim, o custo dos eventos cardiovasculares foi possível pelo registro de evento reportado no banco de dados da pesquisa e multiplicado pelo valor do reembolso do SUS.

Custos diretos com medicações

Em cada consulta do estudo BALANCE o participante era abordado quanto ao uso de medicamentos para tratamento do infarto agudo do miocárdio, diabetes mellitus, dislipidemia e hipertensão. No formulário do estudo os pesquisadores registravam o uso segundo classes ou princípio ativo: AAS; clopidogrel; prasugrel; ticagrelor; varfarina; beta bloqueador; diurético tiazídico; diurético; inibidor da ECA; bloqueador receptor angiotensina II; bloqueador canal de cálcio, estatina; fibrato; insulina; metformina e sulfoniluréias. Não foram coletadas frequência e dose dos medicamentos em uso. Por isso, para a estimativa de custos utilizou-se a dose padrão utilizada para tratamento descrita nas diretrizes clínicas brasileiras (22,56,57). A pesquisa de preços foi realizada em duas farmácias *on line* em dezembro de 2018. Foi dada preferência aos medicamentos genéricos, quando disponível.

3.4.2. Estimativa das efetividades

3.4.2.1. Qualidade alimentar

Dados sobre consumo alimentar foram coletados por pesquisadores treinados na maioria das consultas previstas pelo estudo BALANCE por meio da aplicação do recordatório alimentar 24h (R24h). Os recordatórios coletados nos momentos iniciais, 6, 12, 24 e 36 meses foram utilizados para estimar o consumo. Cada R24h foi convertido em pontuação de qualidade nutricional segundo o Índice da Qualidade da Dieta revisado (IQD-R) (63). A pontuação se associa diretamente à adequação das recomendações nutricionais do Guia Alimentar para a População Brasileira 2006, da Organização Mundial de Saúde, do Instituto de Medicina e das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. O IQD-R Foi criado e adaptado para a população brasileira a partir de Healthy Eating Index 2005 (64).

A pontuação do IQD-R é gerada para cada dia alimentar relatado pelo indivíduo, obtida pela soma de pontos referentes a doze componentes: nove componentes criados a partir de quantidades consumidas de determinados grupos alimentares (cereais totais; grãos integrais; frutas totais; frutas inteiras; vegetais; legumes e leguminosas verde-escuras e laranja; leite e laticínios; carnes, ovos, leguminosas e óleos), dois componentes baseados na ingestão de

quantidade de nutrientes (de gordura saturada e sódio) dentro de determinados limites e um componente resultante da soma do consumo energético de álcool, açúcar e gordura sólida (63).

3.4.2.2. Anos de vida (LYs)

Diferentemente do desfecho clínico do estudo BALANCE, que foi avaliada a redução dos casos combinados de óbitos por todas as causas e eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, procedimentos de revascularização do miocárdio (cirúrgica e hemodinâmica) e hospitalização por angina instável), esta avaliação econômica utilizou anos vida ganhos (LYGs) como medida de efetividade. Os LYs expressam o número adicional de anos de vida vividos em decorrência do tratamento recebido. A sobrevida de cada grupo foi estimada pelo método de Kaplan-Meier e os LYGs pela diferença entre o tempo de sobrevivência restrito médio (RMST) dos grupos BALANCE e controle. O RMST representa o tempo médio livre de um evento (óbito) até um ponto de tempo pré-especificado (36 meses), refletindo a área sob a curva de sobrevivência.

3.5. PLANO DE ANÁLISE DE DADOS

A amostra foi caracterizada no momento inicial segundo variáveis sociodemográficas, econômicas, antropométricas, comportamentais e clínicas. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas em termos de média e desvio padrão e as variáveis categóricas em número e percentual. As diferenças entre os grupos de tratamento foram testadas por Wilcoxon para dados não paramétricos e variáveis contínuas, e qui-quadrado para as variáveis categóricas.

O estudo transversal com dados basais do estudo BALANCE sobre as associações do custo diário da alimentação com os tercís de qualidade nutricional da dieta (calculada a pelo IQD-R) e com características sociodemográficas, econômicas e de saúde foram analisadas pelo teste qui-quadrado e, no caso da idade, pela análise de variância (ANOVA). Por fim, para cada categoria de adesão à dieta, foi calculada correlação de Pearson entre IQD-R e custo direto da alimentação.

O estudo longitudinal sobre a análise custo-efetividade considerando a qualidade da dieta como efetividade do tratamento foi avaliado nos momentos inicial e pós intervenção (1, 2 e 3 anos). Inicialmente, as diferenças das médias na linha de base e pós-intervenção foram comparadas entre os grupos usando modelos de equações de estimativa generalizada, com matriz de correlação não estruturada e intercambiável (do inglês *exchangeable*), adotando tempo, tratamento e interação entre tempo e tratamento como preditores. As diferenças das médias entre os grupos intervenção e controle nos escores dos componentes do IQD-R, energia total, quantidade total de alimento, quantidade de grupo alimentar, densidade de energia, macronutrientes e custo em 36 meses foram testadas usando ANCOVA, com variáveis basais como covariáveis. A avaliação econômica foi conduzida com dados dos R24h da linha de base e 36 meses. As razões de custo-efetividade (RCE) foram calculadas com as seguintes equações:

$$CER_i^Z = \frac{C_i^Z}{E_i^Z}$$

Onde, CER_i^Z = razão custo-efetividade do participante i no grupo Z ; C_i^Z = custo direto com a alimentação dos participante i ; E_i^Z = qualidade da dieta (IQD-R) dos participantes i .

Simulações de Monte Carlo foram realizadas para confirmar tendências na comparação entre os grupos controle e intervenção, resultando em 10.000 casos de pacientes em cada grupo (intervenção e grupo controle). As estimativas de custos e efetividade foram baseadas na média e variação dos custos diretos e da qualidade da dieta em cada grupo usando a distribuição. A média dos custos e efeitos esperados foi usada para estimar a RCEI para diversos cenários, plotados em diagramas de custo-efetividade incrementais, com custos plotados no eixo horizontal e efeitos no eixo vertical.

O estudo sobre o custo-efetividade do programa BALANCE e grupo controle em relação aos anos de vida ganho foi realizado conforme o princípio da intenção de tratar. Os dados faltantes foram completos com dados da última observação válida. Por exemplo: se o participante faltasse na visita de 12 meses, utilizamos os dados observados no último contato realizado. Eventos cardiovasculares e óbitos identificados no 1, 2 e 3 anos e acumulados foram descritos em percentual. As diferenças entre os grupos entre os eventos acumulados até 36 meses foram testadas pelo teste exato de Fischer. Os valores de custos foram expressos em média e desvio padrão e apresentados por despesa e totais nos 1,2 e 3 anos e acumulados. Os intervalos de confiança de 95% das diferenças médias dos custos acumulados entre os grupos em 36 meses foram realizadas por bootstrapping com aplicação do método do percentil com

10.000 amostras

Uma vez determinado os custos e a efetividade, calculou-se a razão custo-efetividade para cada tratamento. Os LYG foram estimados pela diferença entre o tempo de sobrevivência restrito médio (RMST - Restricted Mean Survival Time) dos grupos Balance e Controle. O RMST foi calculado por meio de um modelo não paramétrico (Kaplan-Meier).

Para incorporar a incerteza, estimamos o intervalo de confiança de 95% do RCEI por meio do método bootstrapping não paramétrico. O bootstrapping foi realizado em termos de custo e efetividade simultaneamente por reamostragem sem reabastecimento do banco de dados original. Em cada uma das 10.000 iterações, foram estimadas as médias estatísticas de custo e efetividade de cada grupo, permitindo o cálculo dos 10.000 RCEI correspondentes.

As análises foram realizadas no software R versão 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing), considerando significância de 5%.

3.5.1. Taxa de desconto e horizonte temporal

O horizonte de tempo das análises foi estabelecido em 36 meses, período da intervenção, com base nos desfechos de saúde apresentados no artigo experimental publicado anteriormente (31). Considerando a ausência de estimativas prospectivas de custos e efetividade no longo prazo, não houve inclusão de taxa de desconto na análise. Por outro lado, em função do acompanhamento de longo prazo dos pacientes, foi aplicada sobre os preços a taxa oficial de inflação.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artigo 1: publicado na revista Cadernos de Saúde Pública.

Título: Qualidade da dieta e despesa diária com alimentação em adultos com doença cardiovascular no Brasil.

Autores:

Camila Ragne Torreglosa^{1,2}

Flávia Mori Sarti³

Ângela Cristine Bersch-Ferreira²

Bernardete Weber²

Renato Hideo Nakagawa Santos²

Alexandre Dias Porto Chiavegatto Filho¹

¹ School of Public Health, University of Sao Paulo (USP). Av. Dr. Arnaldo, 715 - ZIP code 01246-904 - Sao Paulo - SP – Brazil.

² Research Institute, Hospital do Coração (IP-HCor). Rua Abílio Soares 250 – ZIP code 04005000 - São Paulo – SP – Brazil.

³ School of Arts, Sciences and Humanities (EACH). University of Sao Paulo (USP). Av. Arlindo Bettio, 1000 - ZIP code 03828-000 - Sao Paulo - SP – Brazil.

Resumo

A adesão a uma alimentação saudável depende de fatores como os preços dos alimentos, sendo que alguns estudos conduzidos em países desenvolvidos apontam para um maior custo de uma alimentação de melhor qualidade nutricional. O objetivo do presente estudo foi avaliar o custo direto da alimentação de indivíduos adultos com doença cardiovascular no Brasil, investigando a relação entre o custo e a qualidade da dieta. **Métodos:** Foram utilizados os dados de um ensaio clínico randomizado, o *BALANCE Program Trial*. A investigação atual trata-se de uma análise transversal no momento inicial dos participantes com alta adesão ao estudo realizado em 35 centros das cinco regiões brasileiras. O consumo alimentar de amostra com 1160 indivíduos foi coletado pelo recordatório alimentar de 24 horas (R24h), a avaliação da qualidade da dieta pelo Índice da Qualidade da Dieta revisado (IQD-R) e os custos diretos da alimentação foram

estimados por meio de preços de mercado. **Resultados:** Não foram observadas diferenças significativas no custo direto da alimentação ou características dos indivíduos entre os tercis de adesão. Quando analisados todos os recordatórios não houve correlação entre custo e qualidade da dieta ($r=0.38$; $p=0.17$), já análise por tercis mostrou fraca correlação entre o menor tercil de adesão ($r=-0.112$; $p=0.03$). **Conclusão:** O presente estudo apontou ausência de diferenças entre custos diretos da alimentação classificada como saudável e daquela com pior qualidade nutricional, o que pode ser um incentivo à adesão às orientações alimentares no Brasil, minimizando barreiras à adoção de estilos de vida saudáveis.

Palavras chave: prevenção secundária, alimentação, custos e análise de custo

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são hoje uma das mais importantes causas de óbito no mundo ⁽¹⁾, sendo responsáveis por cerca de 30% dos óbitos no Brasil ⁽²⁾. O infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral são as principais DCV no país⁽²⁾. A modificação do estilo de vida traz importante benefício para prevenção da DCV, uma vez que boa parte dos fatores de risco é considerada modificável⁽³⁾. A prevenção bem sucedida em longo prazo requer a adoção de um estilo de vida saudável baseado na cessação do tabagismo e etilismo, prática regular de atividade física e adoção de uma dieta saudável^(1,4-7).

No caso da alimentação, há vários fatores de influência sobre decisões de consumo alimentar, incluindo sabor, praticidade e preços dos alimentos, destacando-se a influência do custo da alimentação na adoção de determinados tipos de alimentos componentes de um padrão alimentar saudável⁽⁸⁾.

O custo da dieta está associado a diversos fatores que vão desde a aquisição dos produtos alimentícios até os gastos de tempo e outros recursos necessários ao preparo dos alimentos. Alguns estudos recentes apontam associação direta entre qualidade nutricional e custo da alimentação⁽⁹⁾. Uma revisão da literatura concluiu que alimentos de baixo valor nutricional apresentam menor preço por caloria e tendem a ser escolhidos no momento da compra, principalmente pelos indivíduos de baixa renda⁽⁹⁾. Certamente, este hábito não favorece o equilíbrio alimentar. Estudo realizado com dados de famílias brasileiras não foi capaz de prever uma alimentação que atingisse a recomendação de nutrientes sem aumento no custo ⁽¹⁰⁾. Apesar disso, uma análise de preços por grupo alimentar isolado ainda com famílias

brasileiras aponta o inverso, sendo favorável ao aumento do consumo de alimentos com melhor qualidade alimentar por serem mais acessíveis⁽¹¹⁾.

Assim, tendo em vista a possibilidade de influência do custo da alimentação sobre adesão a uma alimentação saudável e ainda com lacuna para discussão na população brasileira, o presente estudo analisou o custo direto da alimentação entre indivíduos adultos com doença cardiovascular, assim como sua relação com a qualidade nutricional da dieta.

Métodos

Desenho do estudo

Análise transversal de uma sub-amostra do ensaio clínico randomizado multicêntrico em nível nacional que avaliou os efeitos de uma alimentação cardioprotetora entre indivíduos em acompanhamento para prevenção secundária de doença cardiovascular no Brasil entre 2013 e 2017, denominado BALANCE Program.

Amostra

Dados de 2.534 adultos com evidência de aterosclerose manifesta (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica), recrutados em 35 centros de pesquisa nas cinco macrorregiões brasileiras e acompanhados ao longo de até quatro anos foram utilizados para estimativa de custos e qualidade nutricional da alimentação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração de São Paulo e os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido ao início da pesquisa⁽¹²⁾.

A análise dos custos diretos e qualidade nutricional da dieta foi conduzida em uma sub-amostra dos participantes da pesquisa que apresentaram alta adesão ao protocolo. Assim, foram incluídos no presente estudo somente dados do momento inicial de indivíduos com presença em mais de 80% das consultas individuais que atenderam aos telefonemas de seguimento do estudo principal. A amostra final consistiu de 1.160 indivíduos (40% da amostra original).

Variáveis

Informações sobre características sociodemográficas e econômicas (sexo, idade,

escolaridade, região de residência e posse de bens) e indicadores de saúde (tipo de doença cardiovascular: doença arterial coronariana, doença cerebrovascular ou doença arterial periférica) dos participantes foram coletadas pessoalmente por pesquisadores treinados.

A classificação socioeconômica foi realizada pela definição da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa que classifica o indivíduo em oito classes (A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E)⁽¹³⁾, neste estudo as classes foram reduzidas para: A, B, C, D e E. A escolaridade foi classificada em: analfabeto (nenhum estudo), ensino fundamental 1 (completo ou incompleto), ensino fundamental 2 (completo ou incompleto), ensino médio (completo ou incompleto) e ensino superior (completo ou incompleto).

Dados de consumo alimentar foram coletados em dois momentos (tempos = zero e 15 dias) antes da intervenção do estudo principal por meio da aplicação de recordatório alimentar de 24 horas (R24h), instrumento cuja aplicação envolve relato dos alimentos e bebidas consumidos no dia anterior à realização da entrevista. O registro eletrônico do R24h e a análise de composição nutricional da alimentação relatada foram realizadas por meio de digitação dos dados no sistema Vivanda®.

Estimativa de custos diretos da alimentação

Os custos diretos da alimentação foram calculados por meio de coleta de dados de preços de mercado para alimentos e preparações relatados nos R24h dos indivíduos participantes da pesquisa no período entre março de 2013 e abril de 2015 (consultas iniciais e de 15 dias do estudo), contemplando sazonalidade na alimentação populacional a partir de distribuição das entrevistas distribuídas ao longo do ano em cada região do país. Foram registrados 1.103 alimentos e preparações em uma lista compilada após exclusão de itens repetidos.

O levantamento dos preços dos alimentos e ingredientes das receitas foi realizado em três supermercados (lojas físicas) localizados no Nordeste (Fortaleza- Ceará), Centro-Oeste (Goiânia- Goiás) e Sul (Pelotas-Rio Grande do Sul) do Brasil, assim como em duas cadeias de supermercados nacionais (lojas on-line) entre outubro e dezembro de 2018.

O período de coleta de dados de preços foi definido após aprovação de extensão do projeto de pesquisa para estimativa de custos do programa. Assim, o processo de atualização monetária dos preços para estimativa de custos da alimentação de cada indivíduo considerou deflatores específicos segundo tipo de alimento, local de residência e data de coleta dos dados de R24h, utilizando dados oficiais de inflação do Índice de Preço ao Consumidor Amplo

(IPCA), disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) ⁽¹⁴⁾.

O painel de números-índice de cada produto consumido pelos indivíduos em cada período e em cada região foi utilizado para composição de base de dados dos deflatores específicos (15.120 deflatores), a fim de refletir adequadamente os preços relativos dos alimentos adquiridos pelos participantes no momento da entrevista, contemplando características culturais locais e sazonalidade, seguido de atualização dos valores de dezembro de 2018.

A equipe de coleta de dados de preços foi especificamente treinada para levantamento de informações de preço, tipo de embalagem e peso bruto do alimento, a partir de formulário específico para coleta de dados de preços de mercado em equipamentos de varejo. O registro de preços de alimentos sempre foi baseado em coleta de informações sobre maior número de produtos disponíveis do mesmo tipo de alimento no mesmo estabelecimento, sendo incluídas informações de até três alimentos (por exemplo, pelo menos três marcas diferentes do mesmo item, incluindo o menor e o maior preço). Ao final da coleta de dados no varejo, foi empregada média do preço dos alimentos como preço final no estabelecimento pesquisado. O mesmo procedimento foi repetido nos cinco estabelecimentos de varejo pesquisados de forma padronizada, em qualquer região do país.

O preço médio de cada alimento foi convertido em preço por grama do produto pronto para consumo, utilizando-se o padrão de fatores de correção e cocção e ingredientes descritos nos livros de receitas do Programa BALANCE e na tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseira ⁽¹⁵⁾. À exceção dos ingredientes principais, cuja quantidade foi estimada a partir do relato de cada participante, as quantidades de temperos das preparações foram padronizadas em 5% de açúcar, 1% de sal, 2% de óleo de soja ou 10% de óleo de soja em frituras.

Finalmente, o custo direto global de cada dia alimentar relatado pelos participantes no período do estudo foi estimado pela multiplicação do preço por grama dos itens alimentares pela quantidade consumida. O custo direto final de cada dia alimentar foi atualizado e convertido em dólares americanos (US\$), utilizando-se a taxa de câmbio oficial publicada pelo Banco Central do Brasil em dezembro de 2018 (1 dólar = 3,88 reais), data de referência para atualização dos dados monetários no presente estudo.

Avaliação da qualidade nutricional da dieta

O Índice da Qualidade da Dieta revisado (IQD-R)(16) avalia a qualidade nutricional da alimentação por meio de pontuação do consumo alimentar relatado em relação à adequação no contexto das recomendações nutricionais do Guia Alimentar para a População Brasileira 2006, da Organização Mundial de Saúde, do Instituto de Medicina e das diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Foi criado e adaptado para a população brasileira a partir de Healthy Eating Index 2005⁽¹⁷⁾.

A pontuação do IQD-R é gerada para cada dia alimentar relatado pelo indivíduo, obtida pela soma de pontos referentes a doze componentes: nove componentes criados a partir de quantidades consumidas de determinados grupos alimentares (cereais totais; grãos integrais; frutas totais; frutas inteiras; vegetais; legumes e leguminosas verde-escuras e laranja; leite e laticínios; carnes, ovos, leguminosas e óleos), dois componentes baseados na ingestão de quantidade de nutrientes (de gordura saturada e sódio) dentro de determinados limites e um componente resultante da soma do consumo energético de álcool, açúcar e gordura sólida⁽¹⁶⁾.

Cada R24h coletado junto aos participantes da pesquisa BALANCE Program foi convertido em pontuação de qualidade nutricional segundo o método proposto no cálculo do IQD-R, resultando em uma pontuação que varia entre zero (pior) e 100 pontos (melhor).

Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas em termos de média e desvio padrão e as variáveis categóricas em número e percentual.

As associações entre características sociodemográficas, econômicas e de saúde dos indivíduos (sexo, classe socioeconômica, escolaridade, região de moradia e o histórico de doença cardiovasculares) e tercís de qualidade nutricional da dieta (calculada pelo IQD-R) foram analisadas por meio de teste qui-quadrado e, no caso da idade, por meio de análise de variância (ANOVA). A comparação do custo direto da dieta (em US\$/dia) entre tercís de qualidade nutricional foi baseada em aplicação de modelo linear generalizado com distribuição gama. Por fim, foi calculada correlação de Pearson entre IQD-R e custo direto da alimentação em cada categoria de adesão à dieta.

As análises foram realizadas no software R versão 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing), considerando significância de 5%.

Resultados

A doença arterial coronariana foi a doença cardiovascular com maior frequência entre participantes do estudo. A maioria dos participantes eram homens (59,5%) com idade média de 62,9 anos, sendo que mais da metade dos tinha menos de 5 anos de escolaridade e renda entre US\$483 e US\$2414 (classe C) por mês (Tabela 1). Não foram observadas diferenças entre características dos indivíduos (sexo, idade, doença cardiovascular e socioeconômicas, escolaridade, classe social e região de moradia) e escores de adesão ao índice de qualidade da alimentação. O custo direto médio da alimentação dos participantes no início do estudo e antes da intervenção foi US\$3,89 por dia por pessoa e não foram identificadas diferenças no custo direto da alimentação entre os tercis de adesão (Tabela 2).

Foi testada correlação entre adesão à dieta de maior qualidade (maior IQD-R) e custo da alimentação, sendo feito um teste de correlação para totalidade dos recordatórios coletados (n=1870) (Figura 1, quadrante 1a) e outros para cada tercil de adesão à dieta de maior qualidade (Figura 1, quadrantes 1b, 1c e 1d). Em qualquer um dos cenários, a correlação identificada foi baixa.

Discussão e Conclusão

O artigo analisou a associação entre a qualidade nutricional e o custo direto da alimentação de brasileiros com doença cardiovascular (n=1160), em uma amostra de 35 centros de pesquisas das cinco regiões brasileiras. A qualidade da alimentação não apresentou associação com custo direto e também não houve diferença entre o custo direto e grupos de indivíduos classificados com relação aos escores de adesão ao Índice de Qualidade da Dieta Revisado. Os resultados do estudo contribuem à discussão quanto ao efeito dos preços dos alimentos na decisão de compra e consumo de dietas saudáveis, especialmente considerando indivíduos em um país em desenvolvimento.

A comparabilidade dos resultados obtidos em relação às evidências identificadas na literatura é bastante complexa, em decorrência da diversidade de métodos empregados para análise da qualidade da dieta, assim como em termos de comparação de preços de alimentos e custos das dietas entre países, dadas diferenças na composição da alimentação e variabilidade de preços em nível local e internacional, incluindo nível de produtividade, salários e poder de

compra, taxas de câmbio e inflação, impostos e/ou subsídios, sazonalidade, importação de alimentos, entre outros fatores⁽¹⁸⁾.

Em relação à qualidade nutricional da dieta, é importante mencionar que o método selecionado para avaliação da alimentação influencia significativamente os resultados, pois é possível compor indicadores de qualidade nutricional baseados em métodos, componentes e características bastante distintas, a depender do aspecto a ser considerado⁽¹⁹⁾.

A utilização de índices sintéticos de qualidade nutricional da alimentação baseados em várias dimensões de interesse em termos de desfechos em saúde é uma entre várias formas de avaliar qualidade da dieta. Tais índices refletem a adequação da dieta do indivíduo e/ou da população segundo uma recomendação nutricional estabelecida por diretrizes ou guias, que devem ser adaptados em nível local para contemplar características socioculturais, econômicas e climáticas específicas. Considerando a enorme variedade de alimentos, preparações e nutrientes, os índices sintéticos constituem uma medida resumo para refletir o padrão alimentar do indivíduo e/ou da população a ser avaliada. O índice escolhido no presente estudo foi o IQD-R validado para aplicação na população brasileira, que constitui uma adaptação do Healthy Eating Index (HEI-2005), elaborado para população norte-americana⁽¹⁷⁾.

A adesão a qualidade da dieta não foi melhor em nenhuma das categorias exploradas (idade, sexo, escolaridade, classe socioeconômica, região de moradia e doenças cardiovascular prévia). Diferente do encontrado em outros estudos que identificaram qualidade alimentar melhor entre mulheres, indivíduos maior renda e escolaridade^(20,21).

Em relação ao custo, estudos que avaliaram o custo direto e a qualidade nutricional da alimentação a partir do HEI-2005 já foram conduzidos anteriormente, sendo que uma meta-análise não identificou diferenças nos custos das dietas consideradas mais e menos saudáveis (1.61 dólar PPP por dia por pessoa, IC95%=-0.61;3.84)⁽²²⁾. Carlson e colaboradores também não confirmaram correlação entre os escores de adesão à qualidade da dieta e os custos diretos⁽²³⁾. Tais resultados corroboram com as evidências do presente artigo, podendo ser utilizados como argumento para incentivo à adesão a uma alimentação saudável.

Por outro lado, a mesma meta-análise citada anteriormente identificou diferenças de custos pela avaliação da qualidade da alimentação segundo padrões da dieta mediterrânea, que tornaram a alimentação diária mais cara (1.18 dólar PPP por dia por pessoa, IC95%=0.01;2.36)⁽²²⁾. Mais recentemente, um estudo espanhol realizado com a população jovem verificou que, quanto maior a adesão à dieta mediterrânea, maior o gasto com alimentação entre indivíduos mais jovens⁽²⁴⁾. No caso, o custo direto da alimentação diária foi \$0.72 euros superior no nível

de maior adesão ao escore de qualidade nutricional. Os indivíduos mais aderentes à dieta mediterrânea dispenderam maiores valores com consumo de peixes, leite e derivados, frutas e vegetais.

Apesar das evidências clínicas quanto ao efeito protetor para doenças cardiovasculares decorrente do consumo de uma dieta mediterrânea⁽⁷⁾, não foram identificados estudos que relacionam o custo direto e a qualidade nutricional da dieta mediterrânea em nível populacional no Brasil.

O presente artigo constitui o primeiro estudo que avaliou o custo direto da alimentação de indivíduos adultos brasileiros com doença cardiovascular, utilizando estimativa de custos diários obtidos a partir do relato individual do consumo alimentar em associação com preços médios de mercado coletados em supermercados das cinco regiões brasileiras.

O custo direto médio com alimentação foi de US\$3.89 por dia, valor superior ao identificado em um estudo baseado em dados de pesquisa transversal de representatividade populacional conduzida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, que estimou custo da alimentação de indivíduos adultos brasileiros em torno de US\$2.16 por dia por pessoa⁽¹⁰⁾. Destacam-se diferenças substanciais na metodologia utilizada para estimativa de custos da alimentação e no delineamento do estudo, assim como heterogeneidade em termos de grupo populacional em investigação de ambos estudos.

Enquanto o estudo de Verly Jr. e colegas⁽¹⁰⁾ utilizou dados de consumo alimentar individual em uma sub amostra de domicílios da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008-2009 (POF) para estimativa do custo direto da alimentação com base em preços dos alimentos extraídos de dados do gasto domiciliar com alimentação relatado pela família em uma semana, o presente estudo utilizou dados de indivíduos em uma coorte de 36 meses sob acompanhamento por evento cardiovascular. Adicionalmente, os estudos baseiam-se em preços de mercado coletados em períodos distintos da economia brasileira (período de crescimento econômico em 2008-2009 em comparação com período de estagnação econômica entre 2012-2018) e convertidos em dólares com base em taxas de câmbio de diferentes datas no contexto de uma economia volátil.

Em relação ao método de estimativa dos custos diretos com alimentação, há discussão acerca de obtenção dos dados de consumo alimentar por meio de questionários de frequência alimentar (em lugar de recordatórios de 24 horas) e uso de preços de mercado coletados diretamente em equipamentos de varejo locais (por exemplo, supermercados e outros), que seriam mais representativos da realidade populacional do que outras técnicas de estimativa de

custos baseadas em gastos relatados pelos indivíduos ou famílias em um domicílio⁽²⁵⁾.

O estudo avaliou a qualidade da dieta pelo IQD-R, que para essa função incorporou recomendações nutricionais internacionais e nacionais vigentes no momento de elaboração da ferramenta⁽¹⁶⁾. No entanto, atualmente, a principal diretriz nacional para orientação alimentar da população é o Guia Alimentar para a População Brasileira⁽²⁶⁾. O qual recomenda o consumo de alimentos segundo o grau de processamento, natureza e finalidade (alimentos: in natura, minimamente processados, processados e ultraprocessados)⁽²⁷⁾. No Brasil, a participação calórica dos alimentos ultraprocessados na alimentação diária é cerca de 2 vezes menor que no Reino Unido e também é mais caro quando comparado aos demais alimentos^(11,28). Nesta direção no presente estudo, o custo médio no tercil mais alto de adesão ao IQD-R foi ligeiramente mais barato, apesar de não significativo.

Em conclusão, esta investigação fornece subsídios para o estímulo ao consumo de alimentos saudáveis em termos de melhoria da qualidade da dieta de indivíduos adultos de baixa renda em um país em desenvolvimento, tendo em vista a baixa influência no custo diário com alimentação, a partir da identificação de dietas com diferentes níveis de qualidade nutricional a preços semelhantes nas cinco regiões brasileiras.

Referências

1. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm J-D, Teo K, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1. *Circ Res* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Jul 6];121(6):677–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28860318>
2. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil. *Circulation* [Internet]. 2016;133(4):422–33. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>
3. World Health Organization. Health Promotion: Bridging the Equity Gap. Fifth Glob Conf Heal Promot – Heal Promot Bridg Equity Gap. 2000;(June):1–49.
4. Davis C, McMurry K, McMurry M. American Heart Association 2010 Dietary Guidelines January 23, 2009 Page. 2009;(202). Available from: http://americanheart.biz/idc/groups/heart-public/@wcm/@adv/documents/downloadable/ucm_312853.pdf
5. Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation*. 2002;105(7):893–8.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Jul 6];37(29):2315–81. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw106>
7. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279–90.
8. Glanz K, Basil M, Maibach E, Goldberg J, Snyder D. Why Americans eat what they do: Taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. Vol. 98, *Journal of the American Dietetic Association*. 1998. p. 1118–26.
9. Darmon N, Drewnowski A. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: A systematic review and analysis. *Nutr Rev* [Internet]. 2015 [cited 2018 Mar 17];73(10):643–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586446/pdf/nuv027.pdf>
10. Verly-Jr E, Sichieri R, Darmon N, Maillot M, Sarti FM. Planning dietary improvements without additional costs for low-income individuals in Brazil: linear programming optimization

- as a tool for public policy in nutrition and health. *Nutr J* [Internet]. 2019 Jul 20 [cited 2019 Aug 11];18(1):40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31325970>
11. Claro RM, Maia EG, Costa BV de L, Diniz DP. Food prices in Brazil: prefer cooking to ultra-processed foods. *Cad Saude Publica*. 2016 Aug 29;32(8):e00104715.
 12. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Marcadenti A, Lara ES, da Silva JT, et al. Implementation of a Brazilian Cardioprotective nutritional (BALANCE) program for improvement on quality of diet and secondary prevention of cardiovascular events: A randomized, multicentre trial. *Am Heart J* [Internet]. 2019 Jun 21 [cited 2019 Jul 2]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870319301553>
 13. Pesquisa. AB de E de. Critério de Classificação Econômica Brasil. [Internet]. São Paulo, SP: ABEP. 2012 [cited 2020 Jan 4]. Available from: <http://www.abep.org/criterio-brasil>
 14. Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas. [Internet]. Índice de Preços ao Consumidor Amplo. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=o-que-e>
 15. BENZECRY, E.H.; PINHEIRO, A.B.V.; LACERDA, E.M.A.; GOMES MCS. DA, COSTA V. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseira. Atheneu, editor. Rio de Janeiro; 2008.
 16. Previdelli AN, Andrade SC De, Pires MM, Ferreira SRG, Fisberg RM, Marchioni DM. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(4):794–8.
 17. Guenther PM, Reedy J, Krebs-Smith SM. Development of the Healthy Eating Index-2005. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2008 Nov [cited 2019 Jul 6];108(11):1896–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954580>
 18. Lee A, Mhurchu CN, Sacks G, Swinburn B, Snowdon W, Vandevijvere S, et al. Monitoring the price and affordability of foods and diets globally. 2013 [cited 2018 Oct 12]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/obr.12078>
 19. Liese AD, Krebs-Smith SM, Subar AF, George SM, Harmon BE, Neuhouser ML, et al. The Dietary Patterns Methods Project: Synthesis of Findings across Cohorts and Relevance to Dietary Guidance. *J Nutr*. 2015 Mar 1;145(3):393–402.
 20. Pinto D, Fernandes S, Sônia M, Duarte L, Pessoa C, Do S, et al. Evaluation of diet quality of the elderly and associated factors. 2017 [cited 2020 Mar 8]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2017.05.006>
 21. Moreira PRS, Rocha NP, Milagres LC, de Novaes JF. Critical analysis of the diet quality

of the Brazilian population according to the Healthy Eating Index: A systematic review. *Cienc e Saude Coletiva*. 2015 Dec 1;20(12):3907–23.

22. Rao M, Afshin A, Singh G, Mozaffarian D. Do healthier foods and diet patterns cost more than less healthy options? A systematic review and meta-analysis [Internet]. *BMJ Open* 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>

23. Carlson A, Dong D, Lino M. Association between Total Diet Cost and Diet Quality Is Limited. *J Agric Resour Econ* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 9];39(1):47–68. Available from: www.choosemyplate.gov

24. Schröder H, Gomez SF, Ribas-Barba L, Pérez-Rodrigo C, Bawaked RA, Fíto M, et al. Monetary Diet Cost, Diet Quality, and Parental Socioeconomic Status in Spanish Youth. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 11];11(9):e0161422. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622518>

25. Monsivais P, Perrigue MM, Adams SL, Drewnowski A. Measuring diet cost at the individual level: a comparison of three methods. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2013 [cited 2018 Oct 4];67(11):1220–5. Available from: www.nature.com/ejcn

26. Brasileira M da SG alimentar para a popu-lação. Guia Alimentar Para a. [cited 2020 Mar 7]; Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf

27. Monteiro CA, Levy RB. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing Uma nova classificação de alimentos baseada na extensão e propósito do seu processamento. 2010;26(11):2039–49.

28. Moubarac JC, Claro RM, Baraldi LG, Levy RB, Martins APB, Cannon G, et al. International differences in cost and consumption of ready-to-consume food and drink products: United Kingdom and Brazil, 2008-2009. *Glob Public Health* [Internet]. 2013;8(7):845–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2013.796401>

Tabela 1: Características dos indivíduos com doença cardiovascular participantes do estudo *BALANCE Program*. Brasil, 2013 a 2015.

Características	Amostra (n=1.161)	
Idade (média, DP)*	62.9	8.0
Sexo (n, %)		
Feminino	470	40.5
Masculino	691	59.5
Classe socioeconômica (n, %)		
Classe A	41	3.6
Classe B	327	28.8
Classe C	648	57.1
Classe D e E	119	10.5
Escolaridade (n, %)		
Analfabeto	290	25.6
Ensino fundamental 1	379	33.4
Ensino fundamental 2	147	13.0
Ensino médio	215	18.9
Ensino superior	104	9.2
Região de moradia no Brasil (n, %)		
Nordeste	257	22.2
Norte	79	6.8
Centro Oeste	67	5.8
Sudeste	433	37.4
Sul	322	27.8
Doença cardiovascular (n, %)		
Doença arterial periférica	106	8.1
Doença arterial coronariana	1089	83.4
Doença cerebrovascular	110	8.4

Obs.: (*) Dados referentes ao início do programa.

Tabela 2: Associação entre escores do Índice de Qualidade da Dieta Revisado e características de indivíduos e custo direto da alimentação de participantes do estudo BALANCE *Program*. Brasil, 2013 a 2015.

Características	IQD-R			p
	Tercil 1 (Até 47.7)	Tercil 2 (De 47.8 a 58.0)	Tercil 3 Tercil 3 (58.1 ou mais)	
Idade (média, DP)	62.4 ± 8.2 (n=387)	63.2 ± 8 (n=386)	63.2 ± 7.7 (n=387)	0.259 ⁽¹⁾
Sexo (n, %)				
Feminino	150/387 (38.8%)	154/386 (39.9%)	165/387 (42.6%)	0.528
Masculino	237/387 (61.2%)	232/386 (60.1%)	222/387 (57.4%)	
Classe socioeconômica (n, %)				
Classe A	16/379 (4.2%)	10/378 (2.6%)	15/379 (4%)	0.172
Classe B	101/379 (26.6%)	119/378 (31.5%)	106/379 (28%)	
Classe C	214/379 (56.5%)	207/378 (54.8%)	229/379 (60.4%)	
Classe D e E	48/379 (12.7%)	42/378 (11.1%)	29/379 (7.7%)	
Escolaridade (n, %)				
Analfabeto/Fundamental incompleto	105/382 (27.5%)	99/375 (26.4%)	86/378 (22.8%)	0.483
Ensino fundamental 1	131/382 (34.3%)	118/375 (31.5%)	130/378 (34.4%)	
Ensino fundamental 2	55/382 (14.4%)	46/375 (12.3%)	46/378 (12.2%)	
Ensino médio	62/382 (16.2%)	77/375 (20.5%)	76/378 (20.1%)	
Ensino superior	29/382 (7.6%)	35/375 (9.3%)	40/378 (10.6%)	
Região de moradia no Brasil (n, %)				
Nordeste	96/387 (24.8%)	89/386 (23.1%)	87/387 (22.5%)	0.347
Norte	20/387 (5.2%)	24/386 (6.2%)	20/387 (5.2%)	
Centro Oeste	27/387 (7%)	27/386 (7%)	13/387 (3.4%)	
Sudeste	144/387 (37.2%)	144/386 (37.3%)	148/387 (38.2%)	
Sul	100/387 (25.8%)	102/386 (26.4%)	119/387 (30.7%)	
Doença cardiovascular (n, %)				
Doença arterial periférica	27/387 (7%)	38/386 (9.8%)	41/387 (10.6%)	0.183
Doença arterial coronariana	364/387 (94.1%)	361/386 (93.5%)	363/387 (93.8%)	0.954
Doença cerebrovascular	42/387 (10.9%)	34/386 (8.8%)	34/387 (8.8%)	0.53
Custo direto (média, DP)	3.9 ± 2.3 (n=387)	3.9 ± 2.0 (n=386)	3.8 ± 1.8 (n=387)	0.68 ⁽²⁾

Valor de p: Teste qui-quadrado.

(1) Comparação das médias através da análise de variância (ANOVA)

(2) Comparação das médias pelo modelo linear generalizado com distribuição gama.

Obs.: (*) Dados referentes ao início do programa.

Figura 1: Correlação entre escores do IQD-R e custo direto do dia alimentar de indivíduos com doença cardiovascular participantes do estudo *BALANCE Program*, segundo tercis do IQD-R. Brasil, 2013 a 2015.

Artigo 2: Submetido para a BMC Journal of Health, Population and Nutrition em 25/07/2020.

Título: Cost-effectiveness and diet quality in a 3-year follow-up of a randomised controlled trial (The BALANCE trial).

Abstract

Background: A healthy diet is essential to reduce cardiovascular disease (CVD) risk and mortality. However, recent studies lack conclusive evidence on the affordability of cardioprotective diets worldwide. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial (BALANCE Program) is a randomized multicenter clinical trial that proposes regionally adapted cardioprotective diet that achieves nutritional recommendations and incorporates accessible and affordable foods. The study aim is to analyze cost-effectiveness of the BALANCE Program in comparison to generic dietary advice for individuals, based on diet costs and nutritional quality among patients with high adherence to the study protocol in both control and intervention groups.

Methods: A cost-effectiveness analysis of subsample from the BALANCE Program was conducted with 1,161 individuals with previous event of CVD and high adherence to study protocol enrolled in 35 research sites throughout Brazil) after a 3-year follow-up. Direct costs and nutritional quality of diets reported by participants were estimated at the individual level. Diet costs were based on market prices collected from five major supermarket chains. Effectiveness was measured in terms of diet quality, according to adherence to the Brazilian Health Eating Index Revised (BHEI-R). Mean differences were compared between groups using generalized estimating equation. Monte Carlo simulations were performed to comprise probabilistic sensitivity analysis regarding trends in the comparison between groups.

Results: At baseline, mean direct diet costs were equal (US\$3.9/day), and there were small differences in BHEI-R between groups (53.5 points in BALANCE Program, and 51.8 points in control group). After the 3-year follow-up, the intervention was associated with a mean cost

saving of U\$0.31/day (95%CI: -0.59; -0.04) and mean BHEI-R increase of 4.38 (95%CI: 2.81; 5.95). The intervention was dominant strategy in terms of cost-effectiveness due to higher effectiveness at lower costs in comparison with the control group.

Conclusions: There was a statistically significant effect of the intervention regarding increase in diet quality and reduction in cost after 3 years compared to the control group. The BALANCE intervention may be an option to improve diet quality with lower costs among Brazilians with CVD.

Trial registration NCT01620398

Background

Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of death and disability worldwide, and also in Brazil(1,2). Secondary prevention programs with focus on management of cardiovascular risk factors have been associated with substantially lower risk of recurrent cardiovascular events(65,66). Additionally, the adoption of healthy behaviors (e.g., diet, exercise, smoking cessation, etc.) is recommended by international guidelines(10,67). There are many studies indicating that specific combinations of foods and dietary patterns contribute to prevent new events and to control CVD risk factors(68,69).

According to current epidemiologic evidence, food-based measures to reduce CVD risk and mortality include an optimal intake of whole grains, fruits, vegetables, legumes, nuts, seeds, fish and reduced consumption of red and processed meat(70,71). Although this is considered the best nutritional recommendation, health professionals must ponder that food availability is highly diverse worldwide, so dietary advice might fail without personal tailoring. One potential explanation for that failure could be the high food expenditures resulting from the intake of non-locally-produced foods(27). Furthermore, food prices directly influence food choice and are among the main barriers to dietary changes(28).

Overall, whether the cost of a cardioprotective diet is higher or lower compared with a conventional diet remains unclear. Observational studies have shown that cardioprotective dietary patterns (DASH or Mediterranean diet) are more expensive than usual local diets(47–49). In addition, the adherence to a Mediterranean dietary pattern in non-Mediterranean population could cost 24% more(48). Recently, there have been efforts to develop a regional adaptations of the Mediterranean diet in studies with non-Mediterranean populations(20,50,51). Once the diet is adapted, it is possible to increase its affordability, reaching the same price as the conventional diet(50,51).

Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial (BALANCE Program) is a

multicentre randomised controlled trial designed to investigate the effects of an educational intervention aimed at improving dietary habits of patients with previous CVD. The intervention has the main purpose of developing a Brazilian cardioprotective diet that achieves standard nutritional recommendations for treatment of CVD and, concurrently, incorporates local food products to respect regional habits, multi-cultural factors and affordability. The proposal was to create menus, a food substitution list, and a cookbook that includes regional foods. Thus, subjects could choose their own foods that better were affordable for them. The main results of the BALANCE Program were previously published (17,30,31) showing diet quality improvement after a 48-months follow-up, but no differences in mortality or cardiovascular events.

In this study, the objective was to analyze cost and diet quality and to perform a cost-effectiveness analysis of the BALANCE Program in comparison with generic dietary advice (control group) in individuals with high adherence to study protocol.

Methods

Study design and participants

The study design is a retrospective analysis of 24-hour recalls from participants of the BALANCE program study (<https://www.clinicaltrials.gov/>; NCT01620398). A description of the original study has been published elsewhere(30).

Briefly, between March 2013 and January 2015, 2534 individuals who experienced one or more indicators of established CVD in the preceding 10 years were enrolled in the trial and followed until December 2017 in one of the 35 research sites in Brazil. They were then randomised to either the control group or the intervention group (BALANCE Program). The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital do Coração de São Paulo and all participants signed an informed consent form.

The participants in the control group received generic nutritional advice on low-fat, low-energy, low-sodium, and low-cholesterol diet. The participants in the intervention group had frequent contact with registered dietitians and received diet prescriptions based on the Brazilian dietary guidelines for treatment of CVD (72), including specific educational intervention for improvement in dietary patterns, especially regarding the consumption of locally-available foods with cardioprotective role (i.e., 50% to 60% of energy from carbohydrate, 10% to 15% from protein, 25% to 35% from total fat, 7% from saturated fatty acids, 10% polyunsaturated fatty acids, 20% monounsaturated fatty acids, 1% trans fats, 200 mg/day cholesterol, 20 to 30 g/d fiber, and 2400 mg/d sodium). Trained registered dietitians provided individualized dietary advice (face-to-face or telephone sessions) for each participant.

For the present study, per-protocol analysis was carried out with adherence to protocol being defined as 80% presence in the individual sessions and telephone calls during the 36 months of follow-up. The adherence cut-off was defined considering prior studies that demonstrated higher treatment compliance due to closer contact with health professionals(73,74). The final sample consisted of 1,161 individuals (576 in the intervention group and 585 in the control group, 40.2% of the original sample).

Dietary intake data from 24-hour recalls were used to estimate diet costs and quality. Trained researchers collected five 24-hour recall during the 36 follow-up months: two at the beginning of the study (before the intervention with a 15-day interval between them), and three in the following years, once a year.

Cost-effectiveness analysis

The economic assessment for comparison of the two strategies (control and BALANCE Program) was performed based on cost-effectiveness ratios (CER) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). The analyses were conducted using the perspective of the patients.

This perspective was adopted because patients are directly affected by the intervention, and decide to follow or not the prescribed diet. The time horizon was established in 36 months, based on health outcomes presented in the trial paper previously published. (31) Costs were valued in the same time period so the discount rate was not applied

Effectiveness was assessed using diet quality from the Brazilian Health Eating Index Revised (BHEI-R)(63), and direct costs were calculated from food items reported during the 24-hour recall interviews. The direct costs to perform the intervention (e.g., researchers wages, transport of subjects to study centers, biochemical analyses, etc.) were not included in the analysis, considering that the program was designed to comprise a strategy for secondary prevention at primary health care level; therefore, should be implemented in local settings near individuals' residence.

Estimation of diet costs

The cost of the diet was assessed at individual level, based on a dataset of food items reported by the participants. The dataset was constructed by compiling a full list of food items from each of the 24-hour recalls, resulting in 1,103 standardized food items and recipes.

Prices of food items were collected between October and December 2018 in three local supermarkets located in the Northeast, Midwest and South of Brazil, and two nationwide supermarket chains with online stores. Prices were registered for usual retail purchase of food items, promotions referring to sales or bulk acquisition were discarded during consistency analysis. In the case of more than one product available of the same food, data were collected from up to three items, and the average price of the items was used as the final price.

The price of each raw food was converted into price per gram of food ready to eat by applying correction and cooking factors. The recipes were obtained from the BALANCE Program recipes book or a Brazilian standard book for recipes(31), using the amount of main

ingredients in the recipes, and including standardized amounts of seasonings (e.g., 5% of sugar, 1% of salt and 2% of soy oil for cooked or 10% for fried foods), in order to allow its inclusion in costs. Prices of food items were deflated to the period of 24-hour recall interviews using official data on specific inflation rates for each item at local level, in order to properly represent relative prices of purchase at the time of the interview, as published by the Brazilian Institute for Geography and Statistics (IBGE)(61).

Finally, the cost of the diet was estimated by multiplying the mean price per gram of the food item by the amount reported in the 24-hour recall for each participant. The cost of the diet was updated and converted into U.S. dollars using the official exchange rate published by the Brazilian Central Bank at the reference date of December, 2018 (1 US dollar = 3.88 Brazilian Reais).

Assessment of diet quality

The BHEI-R(63) is a validated adaptation of the Healthy Eating Index 2005 for the Brazilian population(64), based on nutrition recommendations from the Brazilian Ministry of Health Food Guide, the World Health Organization, the Institute of Medicine, and the guidelines of the Brazilian Society of Cardiology(64).

The BHEI-R score for each 24-hour recall was obtained by the sum of scores referring to twelve components: nine based on the consumption of food groups (total cereals; whole grains; total fruits; whole fruits; vegetables; dark green and orange vegetables and legumes; milk and dairy products; meats, eggs and legumes and oils), two based on the intake of nutrients (saturated fat and sodium), and one resulting from the energy intake from solid fat, alcohol, and added sugar (SoFAAS). Each component can contribute from 0 to 20 points to the total score, depending on component type (food group or nutrient intake). Minimum to maximum values were determined according to the nutritional recommendations of each component based on

national and international guidelines; e.g., in the case of the group “total fruit”, dietary intake equal to or greater than the recommended per 1,000 kcal was given the maximum score of the item (five points).

Nutritional values of 24-hour recalls were calculated using the Vivanda software, and BHEI-R score, ranging from 0 to 100 points, was considered the outcome variable in the economic assessment and in the statistical analysis. Higher BHEI-R values indicate better dietary quality, whereas low scores indicate less adherence to recommendations.

Statistical analysis

Between-group differences in baseline characteristics were analyzed with the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables and chi-square for categorical variables. Regarding costs and diet quality, mean differences at baseline and post-intervention (1, 2 and 3 years later) were compared between groups using generalized estimating equation (GEE) models with unstructured and exchangeable correlation matrix, adopting time, treatment, and interaction between time and treatment as predictors.

Differences in scores of BHEI-R components, total energy, total amount of food, amount of food group, costs, energy density, and macronutrients between the intervention and control groups at end point were analysed using ANCOVA, with baseline variables as covariates. Mean difference was presented as difference between the BALANCE and the control group.

Analyses considered a 2-tailed statistical significance level of $\alpha=0.05$, and were performed using R software, version 3.6.0 (R Foundation for Statistical Computing).

Economic analyses were conducted with data from baseline and 36 month 24-hour recall only. The cost-effectiveness ratios (CER) were calculated with the following equations:

$$CER_i^Z = \frac{C_i^Z}{E_i^Z} \quad \text{Equation [1]}$$

Where CER_i^Z = cost-effectiveness ratio of patient i in group Z ; C_i^Z = direct cost of the patient's i diet; E_i^Z = diet quality index of the patient's i diet (BHEI-R). Direct cost was defined as:

$$C_i^Z = \sum_{j=1}^n p_{ij}^R \times q_{ij}^R \quad \text{Equation [2]}$$

Where p_{ij}^R = means price of food item j in region of residence R of the patient i ; q_{ij}^R = amount consumed of food item j of the patient i living in region R . Finally:

$$ICER = \frac{C_m^I - C_m^C}{E_m^I - E_m^C} \quad \text{Equation [3]}$$

Where $ICER$ = incremental cost-effectiveness ratio of group intervention in comparison to group control; C_m^I = mean direct diet cost in intervention group; C_m^C = mean direct diet cost in control group; E_m^I = mean diet quality in intervention group; E_m^C = mean diet quality in control group.

In addition, Monte Carlo simulations were performed to confirm trends in the comparison between control and intervention groups, resulting in 10,000 cases of patients in the intervention group and 10,000 cases of patients in the control group. Estimations on costs and effectiveness were based on mean and variance of direct costs and diet quality within each group using gamma distribution. The average of expected costs and effects were used to estimate different ICER for diverse scenarios, plotted onto incremental cost-effectiveness

diagrams, with costs plotted in the horizontal axis and effects in the vertical axis.

Results

Baseline characteristics

Costs and BHEI-R were assessed for 1,161 participants (BALANCE Program n=576, Control n=585) of the study at baseline. Baseline characteristics were similar in both groups, as presented in Table 1. Overall, coronary artery disease was by far the most present cardiovascular disease. On average, participants were 63.5 years old and 59.1% were male. More than half of participants had less than 5 years of education and low household income (socio-economic classes between low and lower middle).

(HERE TABLE 1)

Diet quality and costs

At baseline, diet mean costs were identical (US\$3.7 per capital per day; p-value=0.859) and BHEI-R were 53.5 and 51.8 points (p=0.008) for intervention and control groups, respectively. After a three-year period, the intervention was associated with mean cost saving of US\$0.31 per capita per day (95%CI -0.59; -0.04) and mean BHEI-R increase of 4.38 points (95%CI 2.81;5.95) (Table 2).

Table 3 shows that there were increases in diet quality scores for the BALANCE group regarding total and whole fruits, total and dark green and orange vegetables; oil; saturated fat and solid fat; alcohol and added sugar (SoFAAS). Additionally, there were decreases in total energy, energy density and macronutrients, fat and carbohydrates without significant modifications in the amount consumed.

(HERE TABLE 2 AND 3)

Cost-effectiveness analysis

Regarding cost differences and BHEI-R improvements, the intervention was the dominant strategy in comparison with the control group, as it delivered higher effectiveness at lower cost. The ICER of the intervention compared to the control group was -US\$0.08 per BHEI-R point after three years of follow-up.

The probabilistic scenarios showed that the intervention increased effectiveness (higher score in the Brazilian Healthy Eating Index Revised) at a lower cost, increasing from 27.8% of cases at baseline to 33.6% at 36 months, positioning the ICER in the lower right quadrant of the cost-effectiveness diagram (Figures 1 and 2).

However, there is considerable uncertainty regarding the existence and extent of differences in effectiveness between BALANCE and the control group (95% confidence interval ranges produced in the probabilistic sensitivity analysis ranged from -26.68 to 35.07 for differences in effectiveness and from -5.77 to 5.16 for differences in costs) (Figure 2).

Figure 1

(1)
<p>Figure 1: Incremental cost-effectiveness diagram at baseline. Brazil, 2013-2015.</p> <p>Simulation: ICER = incremental cost-effectiveness of intervention group versus control group (10,000 cases for each group); Original value: ICER = incremental cost-effectiveness ratio (-US\$0.01 per BHEI-R point).</p>

Figure 2

(2)
<p>Figure 2: Incremental cost-effectiveness diagram at 36 months of follow up. Brazil, 2013-2017.</p> <p>Simulation: ICER = incremental cost-effectiveness of intervention group versus control group (10,000 cases for each group); Original value: ICER = incremental cost-effectiveness ratio (-US\$0.08 per BHEI-R point).</p>

Discussion

This study presented a cost-effectiveness analysis of a randomised clinical trial, to assess the economic feasibility of nutritional intervention (BALANCE Program) designed for secondary prevention focusing on the adoption of regional foods in dietary prescription. After three years of follow-up participants from the intervention group of BALANCE program presented a significant improvement in diet quality (+4.38 points in BHEI-R) while saving US\$0.31 per day.

Dietary scores assess the adherence of individuals' or populations' intake to a certain nutritional recommendation. The index chosen in the study, the BHEI-R, comprises an adaptation of the Health Eating Index (HEI-2005) developed in the U.S. for the Brazilian population. Several studies assessed the association between HEI scores and diet costs. A recent meta-analysis found no significant differences in prices (\$1.61 international per capita per day, 95% CI -0.61;3.84) between diets considered healthy and unhealthy according to the HEI-2005 score(49). Our study found opposite results for the Brazilian diet quality indicator, showing that

participants with higher BHEI-R score spent less money during the follow-up.

On the other hand, the same meta-analysis found that food intake according to Mediterranean dietary patterns became more expensive (\$1.18 international per capita per day, 95% CI 0.01;2.36)(49). A Spanish study found that a greater adherence to a Mediterranean dietary pattern was associated with higher spending on foods: daily cost was +\$0.72 euros for the highest diet scores(75). Individuals who adhered to the Mediterranean diet spent more on fish, milk and dairy products, fruits and vegetables(75). Monsivais et al. indicated that Americans with higher adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) pattern had an additional 20% in food spending(47).

BHEI-R index does not permit a detailed analysis that shows which specific food or food group was able to contribute to the reduction in cost observed in BALANCE group. This is because scores of BHEI-R components are not directly correspondent to food amounts(64). Thus, we conducted an exploratory analysis (**supplementary table 4**) to investigated which food group may have contributed to the reduction in food cost. There was a significant increase in intake (in grams) of milk, vegetables, fruits and a reduction in meat intake in the BALANCE group. However, the difference in cost was not significant in any cited groups. Highlighting, the average daily spending on meat (beef, pork, chicken and fish) and eggs that were lower - US\$ 0.15; 95% CI -0.33 to 0.03) in the BALANCE group. Indeed, meat and fish are among the highest-priced foods in an analysis of the food purchase price in Brazil (44).

This randomized clinical trial is the first economic evaluation of longitudinal data considering food expenditures estimated from 24-hour recalls from participants with established cardiovascular disease in a developing country. There is a lack of economic assessment studies including intermediate clinical outcomes (e.g., diet quality, fruit and vegetable intake, weight or BMI) as parameters for effectiveness in cost-effectiveness analysis due to limitations regarding comparison with other interventions(76). However, the purpose of

this study was to compare intervention and control groups to analyse if adherence to a cardioprotective diet in the Brazilian context can be affordable for low-middle income patients.

The study has some limitations regarding data representativeness. The main limitation was the use of only one 24-hour food recall per period of follow-up, which may not reliably estimate the usual intake of a single individual. However, it is important to notice that it represents a valid estimate of the average dietary intake of a population (77). A second limitation refers to the utilization of data from a subsample of the main research, comprising of a randomised controlled trial at the national level. In the present study, the objective was to analyze data from participants who engaged in at least 80% of the study protocol for both groups (intervention and control).

The guidelines for economic evaluations of clinical trials recommend considering intention-to-treat analyses (datasets from the original trial) to perform cost-effectiveness analysis(37). However, considering real world scenarios, neither costs nor benefits are incurred by non-participants(74). In addition, the perspective adopted in the current study aimed to provide economic information useful at the patient level, considering that patients decide whether to adopt dietary prescription or not. Furthermore, the selection of a subsample including only individuals with higher adherence for the economic analysis was performed to allow the comparison of information throughout the period of follow-up, in order to exclude individuals with incomplete data. The descriptive analyses showed that the random effect was maintained in the subsample because the characteristics of individuals regarding the eligibility criteria remained the same between groups.

Conclusion

The BALANCE program intervention group showed statistically significant improvements in diet quality with lower costs following three-year dietary guidance, indicating that the intervention is dominant in terms of cost-effectiveness in comparison to the control

group (traditional counseling). The findings may be used by health professionals to encourage the adherence and recommendations of BALANCE nutritional education strategy, which showed higher diet quality with lower costs in comparison to the typical Brazilian diets for low-income individuals in secondary prevention programs at the primary health care level.

List of abbreviations

CVD -Cardiovascular disease

BALANCE Program -Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial

CER- cost-effectiveness ratios

ICER- incremental cost-effectiveness ratios

BHEI-R-Brazilian Health Eating Index Revised

IBGE- Brazilian Institute for Geography and Statistics

SoFAAS- solid fat, alcohol, and added sugar

GEE -generalized estimating equation

HEI-2005 -Health Eating Index

DASH- Dietary Approaches to Stop Hypertension

References

1. Leong DP, Joseph PG, McKee M, Anand SS, Teo KK, Schwalm J-D, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 2. *Circ Res* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Jul 6];121(6):677–94. Available from:
<http://circres.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCRESAHA.117.311849>
2. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil. *Circulation* [Internet]. 2016;133(4):422–33. Available from:
<http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>
3. Schlatter RP, Hiraakata VN, Polanczyk CA. Estimating the direct costs of ischemic heart disease: evidence from a teaching hospital in BRAZIL, a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;
4. Nichols GA, Bell timothy J, Pedula KL. Medical Care Costs Among Patients With Established Cardiovascular Disease. Available from: www.ajmc.com
5. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study*. *Jt Sess Epidemiol Heal Off Med Care Stat Sect APHA* [Internet]. 1951;41:279–89. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525365/pdf/amjphnation00421-0020.pdf>
6. Santos Filho RD, Martinez TLDR. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas ! *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2002;46(3):212–4. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
7. World Health Organization. Health Promotion: Bridging the Equity Gap. Fifth Glob Conf Heal Promot – Heal Promot Bridg Equity Gap [Internet]. 2000;(June):1–49.

- Available from: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/mxconf_report_en.pdf
8. Davis C, McMurry K, McMurry M. American Heart Association 2010 Dietary Guidelines January 23, 2009 Page. 2009;(202). Available from: http://americanheart.biz/idc/groups/heart-public/@wcm/@adv/documents/downloadable/ucm_312853.pdf
 9. Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation*. 2002;105(7):893–8.
 10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Jul 6];37(29):2315–81. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw106>
 11. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(14):1279–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200303>
 12. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2017 Nov 14 [cited 2021 Jan 11];359:j4849. Available from: [/pmc/articles/PMC5682593/?report=abstract](https://pmc/articles/PMC5682593/?report=abstract)
 13. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-LL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N, et al. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction : Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* [Internet]. 1999 Feb 16 [cited 2018 Feb 4];99(6):779–85. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.99.6.779>

14. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [Internet]. Vol. 2019, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2019 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864165/>
15. Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. The major European dietary patterns and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Jul 19];14(3):265–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979531>
16. Bellisle F. Infrequently asked questions about the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* [Internet]. 2009;12(9A):1644–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689834>
17. Weber B, Galante AP, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Carvalho VO, Victor E da S, et al. Effects of Brazilian Cardioprotective Diet Program on risk factors in patients with coronary heart disease: A Brazilian Cardioprotective Diet randomized pilot trial. *Clinics*. 2012;67(12):1407–14.
18. Adamsson V, Reumark A, Cederholm T, Vessby B, Risérus U, Johansson G. What is a healthy Nordic diet? Foods and nutrients in the NORDIET study. *Food Nutr Res*. 2012;56(6):1–8.
19. Singh RRB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh RRB, Ghosh S, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *Br Med J*. 1992;304:1015–9.
20. Thomazella MCD, Goes MFS, Andrade CRCRCR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, et al. Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2019 Dec 8];108(11):1523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890081>
21. Da Diretriz A. V Diretriz Da SocieDaDe BraSileira De carDiologia SoBre tratamento

- Do infarto agudo do miocárdio com supra-ventricular do segmento ST [Internet]. [cited 2020 Feb 3]. Available from: www.arquivosonline.com.br
22. Bacal F, Ioschpe Z, Zimmerman L, Ricardo Avancini Caramori Pedro Alves Lemos Neto P, Bertolim Prêcoma D, Maria Moraes de Oliveira G, Felipe Simão Oscar Pereira Dutra A, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019.
 23. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* [Internet]. 2002 Dec 17 [cited 2021 Jan 13];106(25):3143–421. Available from: <http://ahajournals.org>
 24. da Diretriz A, Acm G. I Diretriz sobre o Consumo De Gorduras e saúde Cardiovascular [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: www.arquivosonline.com.br
 25. Astrup A, Bertram HC, Bonjour J-P, de Groot LC, de Oliveira Otto MC, Feeney EL, et al. WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? 2019 [cited 2021 Jan 13]; Available from: <http://www.bmj.com/permissions>
<http://www.bmj.com/subscribe>
<http://www.bmj.com/>
 26. De M da SS de A à SD. Alimentação cardioprotetora: manual de orientações para profissionais de saúde da atenção básica. 2018 [cited 2021 Jan 20]; Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/alimentacao_cardioprotetora_orientacoes_pro_saude_ab.pdf
 27. Lee A, Mhurchu CN, Sacks G, Swinburn B, Snowdon W, Vandevijvere S, et al. Monitoring the price and affordability of foods and diets globally. 2013 [cited 2018 Oct 12]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/obr.12078>

28. Mozaffarian D, Angell SY, Lang T, Rivera JA. Role of government policy in nutrition-barriers to and opportunities for healthier eating. *BMJ* [Internet]. 2018 Jun 13 [cited 2019 Jul 6];361:k2426. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29898890>
29. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WGO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2020. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WGO, editors. The State of Food Security and Nutrition in the World 2020. Rome: FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO; 2020. 320 p.
30. Weber B, Bersch-Ferreira ÂCÂCÂC, Torreglosa CRCRCR, Ross-Fernandes MBMB, Da Silva JTJTJTJT, Galante APAP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 9];171(1):73-81.e2. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.010>
31. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Marcadenti A, Lara ES, da Silva JT, et al. Implementation of a Brazilian Cardioprotective nutritional (BALANCE) program for improvement on quality of diet and secondary prevention of cardiovascular events: A randomized, multicentre trial. *Am Heart J* [Internet]. 2019 Jun 21 [cited 2019 Jul 2]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870319301553>
32. BRASIL. No Title [Internet]. Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos 2015 p. 1689–99. Available from:
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
33. Moraz G, Garcez A da S, Assis EM de, Santos JP dos, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *Cien Saude*

- Colet [Internet]. 2015;20(10):3211–29. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001003211&lng=pt&tlng=pt
34. Muenning P, Bounthavong M. Cost-Effectiveness Analysis in Health: A Practical Approach - Peter Muennig, Mark Bounthavong - Knihy Google [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 15]. Available from:
[https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=P14BCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP9&dq=cost+effectiveness+analysis+&ots=mkbFG2RPsu&sig=uztbV95GR2Yd0UOxXyX8Z3KXwB0&redir_esc=y#v=onepage&q=cost effectiveness analysis&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=P14BCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP9&dq=cost+effectiveness+analysis+&ots=mkbFG2RPsu&sig=uztbV95GR2Yd0UOxXyX8Z3KXwB0&redir_esc=y#v=onepage&q=cost%20effectiveness%20analysis&f=false)
 35. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices - Overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Heal*. 2012 Sep 1;15(6):796–803.
 36. Gray AM. Cost-effectiveness analyses alongside randomised clinical trials [Internet]. *Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials* Sage PublicationsSage CA: Thousand Oaks, CA; Dec 30, 2006 p. 538–42. Available from:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1740774506073108>
 37. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II - An ISPOR good research practices task force report. *Value Heal*. 2015 Mar 1;18(2):161–72.
 38. Departamento de Ciência e Tecnologia - Decit [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <http://rebrats.saude.gov.br/noticias/59DECIT>
 39. Darmon N, Drewnowski A. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: A systematic review and analysis. *Nutr Rev* [Internet]. 2015 [cited 2018 Mar 17];73(10):643–60. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586446/pdf/nuv027.pdf>

40. Monteiro CA, Levy RB. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing Uma nova classificação de alimentos baseada na extensão e propósito do seu processamento. 2010;26(11):2039–49.
41. NOVA. The star shines bright | World Nutrition [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://worldnutritionjournal.org/index.php/wn/article/view/5>
42. Moubarac JC, Claro RM, Baraldi LG, Levy RB, Martins APB, Cannon G, et al. International differences in cost and consumption of ready-to-consume food and drink products: United Kingdom and Brazil, 2008-2009. Glob Public Health [Internet]. 2013;8(7):845–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2013.796401>
43. Ricardo CZ, Claro RM. Custo da alimentação e densidade energética da dieta no Brasil, 2008-2009. Cad Saude Publica [Internet]. 2012;28(12):2349–61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001400013&lng=pt&tlng=pt
44. Claro RM, Maia EG, Costa BV de L, Diniz DP. Food prices in Brazil: prefer cooking to ultra-processed foods. Cad Saude Publica. 2016 Aug 29;32(8):e00104715.
45. Verly-Jr E, Sichieri R, Darmon N, Maillot M, Sarti FM. Planning dietary improvements without additional costs for low-income individuals in Brazil: linear programming optimization as a tool for public policy in nutrition and health. Nutr J [Internet]. 2019 Jul 20 [cited 2019 Aug 11];18(1):40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31325970>
46. Borges CA, Claro RM, Martins APB, Villar BS. Quanto custa para as famílias de baixa renda obterem uma dieta saudável no Brasil? Cad Saude Publica [Internet]. 2015;31(1):137–48. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000100137&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

47. Monsivais P, Rehm CD, Drewnowski A. The DASH diet and diet costs among ethnic and racial groups in the United States. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Nov 11 [cited 2019 Jul 6];173(20):1922–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999924>
48. Tong TYN, Imamura F, Monsivais P, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, et al. Dietary cost associated with adherence to the Mediterranean diet, and its variation by socio-economic factors in the UK Fenland study Europe PMC Funders Group. *Br J Nutr* [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 12];119(6):685–94. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0007114517003993>
49. Rao M, Afshin A, Singh G, Mozaffarian D. Do healthier foods and diet patterns cost more than less healthy options? A systematic review and meta-analysis [Internet]. *BMJ Open* 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
50. Reidlinger DP, Sanders TA, Goff LM. How expensive is a cardioprotective diet? Analysis from the CRESSIDA study. *Public Health Nutr* [Internet]. 2017;20(08):1423–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28095936> https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980016003529/type/journal_article
51. Jensen JD, Poulsen SK. The new nordic diet - Consumer expenditures and economic incentives estimated from a controlled intervention. *BMC Public Health*. 2013;
52. Thomazella MCD, Góes MFS, Andrade CR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, et al. Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2019 Dec 8];108(11):1523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890081>
53. Chu P, Pandya A, Salomon JA, Goldie SJ, Hunink MGM. Comparative Effectiveness of Personalized Lifestyle Management Strategies for Cardiovascular Disease Risk

- Reduction. J Am Heart Assoc [Internet]. 2016;5(3):e002737. Available from:
<http://jaha.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/JAHA.115.002737>
54. Sun Y, You W, Almeida F, Estabrooks P, Davy B. The Effectiveness and Cost of Lifestyle Interventions Including Nutrition Education for Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Acad Nutr Diet [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Sep 28];117(3):404-421.e36. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2016.11.016>
 55. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT, Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). Am Heart J. 2016;171(1).
 56. T XH, C IM, Neto R FJ, H AM, Z R V, C SA, et al. V Diretriz Brasileira De Dislipidemias e prevenção Da aterosclerose [Internet]. [cited 2019 Jul 6]. Available from: www.arquivosonline.com.br
 57. Pinheiro de Andrade J, Nobre F, Tavares A, Brandão AA, Felipe Sanjuliani A, da Rocha Nogueira A, et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Coordenador de normatizações e diretrizes da SBC Coordenador Geral Participantes da reunião Plenária [Internet]. [cited 2019 Jul 6]. Available from:
<http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n1s1/v95n1s1.pdf>
 58. Critério Brasil - ABEP [Internet]. [cited 2020 Jan 4]. Available from:
<http://www.abep.org/criterio-brasil>
 59. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Vol. 854, World Health Organization technical report series. 1995. p. 1–452.
 60. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al.

- Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estupo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. Rev Bras Atividade Física Saúde [Internet]. 2012;6(2):5–18. Available from:
<https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/RBAFS/article/view/931>
61. E IB de G e E. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA e Índice Nacional de Preços ao Consumidor – INPC [Internet]. Índice de Preços ao Consumidor Amplo. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=o-que-e>
 62. BENZECRY, E.H.; PINHEIRO, A.B.V.; LACERDA, E.M.A.; GOMES MCS. DA, COSTA V. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseira. Atheneu, editor. Rio de Janeiro; 2008.
 63. Previdelli ÀN, Andrade SC De, Pires MM, Fereira SRG, Fisberg RM, Marchioni DM. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian. Rev Saúde Pública. 2011;45(4):794–8.
 64. Guenther PM, Reedy J, Krebs-Smith SM. Development of the Healthy Eating Index-2005. J Am Diet Assoc [Internet]. 2008 Nov [cited 2019 Jul 6];108(11):1896–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954580>
 65. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery Disease. Ann Intern Med [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2019 May 5];143(9):659. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00010>
 66. Clara K. Epidemiology and Prevention Association of Diet, Exercise, and Smoking Modification With Risk of Early Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndromes. 2010 [cited 2019 Feb 9]; Available from: <http://circ.ahajournals.org>
 67. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al.

- AHA/ACCF Guideline AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. 2011 [cited 2019 Feb 9]; Available from: <http://circ.ahajournals.org>
68. Cole JA, Smith SM, Hart N, Cupples ME. Systematic review of the effect of diet and exercise lifestyle interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2010 Dec 19 [cited 2019 May 6];2011:232351. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197445>
 69. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity – A Comprehensive Review. *Circulation* [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2019 Jul 6];133(2):187. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746178>
 70. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi A-M, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Apr 26 [cited 2019 Jul 6];105(6):ajcn153148. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/105/6/1462-1473/4569801>
 71. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Nov 4 [cited 2019 Jul 6];390(10107):2050–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864332>
 72. Brasileira De Cardiologia S. I BRAZILIAN GUIDELINES ON CARDIOVASCULAR PREVENTION [Internet]. Vol. 101. 2013 [cited 2019 Jul 6]. Available from: www.arquivosonline.com.br
 73. Bouchard DR, Baillargeon JP, Gagnon C, Brown C, Langlois MF. Impact of health

- professionals' contact frequency on response to a lifestyle intervention with individuals at high risk for diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Mar 29];96(2):129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245692>
74. Herman WH, Edelstein SL, Ratner RE, Montez MG, Ackermann RT, Orchard TJ, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of diabetes prevention among adherent participants. *Am J Manag Care*. 2013 Mar;19(3):194–202.
 75. Schröder H, Gomez SF, Ribas-Barba L, Pérez-Rodrigo C, Bawaked RA, Fito M, et al. Monetary Diet Cost, Diet Quality, and Parental Socioeconomic Status in Spanish Youth. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 11];11(9):e0161422. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622518>
 76. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford University Press; 2016.
 77. Baranowski T. 24-Hour Recall and Diet Record Methods. In: *Nutritional epidemiology*. 3 ed. Oxford University Press; 2013.

Table 1: Baseline characteristics of BALANCE Program study participants. Brazil, 2013-2015.

Characteristics	BALANCE Program (<i>n</i> =576)		Control (<i>n</i> =585)		<i>P</i> <i>value</i>
	%	N	%	N	
Age (mean, SD)	63·0/7·93		62·8/7·99		0·565
Male	59·7	344	59·3	347	0·935
Socioeconomic class*					0·106
High	3·53	20	3·68	21	
Upper middle	27·16	154	30·35	173	
Lower middle	56·97	323	57·37	327	
Low	12·35	70	8·6	49	
Years of study					0·540
≤4 years	27·1	152	24·0	138	
5 years	32·1	180	34·8	200	
9 years	12·1	68	13·7	79	
12 years	20·0	112	17·9	103	
≥12 years	8·73	49	9·57	55	
Region of Brazil					0·427
Northeast	23·8	137	20·5	120	
North	6·08	35	7·52	44	
Midwest	5·56	32	5·98	35	
Southeast	35·8	206	39·3	230	
South	28·8	166	26·7	156	
Cardiovascular disease					
Peripheral arterial disease	8·5	49	9·7	57	0·529
Coronary artery disease	94·1	542	93·5	547	0·766
Cerebrovascular disease	10·1	58	8·9	52	0·557
Physical activity					0·341
Sedentary	63	361	59·79	348	
Active	37	212	40·21	234	
Smoking					0·764
Current	5·21	30	6·15	36	
Former	56·6	326	55·4	324	
Never	38·2	220	38·5	225	
Weight (mean, SD)	76·19/14·69		76·15/14·91		0·871
BMI (mean, SD)	29·09/4·66		28·98/4·86		0·565
Waist circumference (mean, SD)	99·81/11·94		99·65/11·84		0·788

*Socioeconomic status defined by Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), 2012(58)

Table 2: Direct cost and Brazilian Healthy Eating Index Revised score per intervention period during follow-up. Brazil, 2013-2017.

	BALANCE Program		Control		Difference BALANCE - Control	95% CI	<i>P value</i> *
	Mean	SD	Mean	SD			
Cost (US\$)							
Baseline	3·7 (n=575)	1·7	3·7 (n=585)	2·0	-0·02	-0·23; 0·19	0·859
12 months	3·5 (n=551)	2·1	3·6 (n=553)	2·5	-0·08	-0·35; 0·19	0·547
24 months	3·4 (n=498)	1·9	3·6 (n=510)	2·1	-0·26	-0·5; -0·01	0·041
36 months	3·5 (n=471)	1·9	3·8 (n=472)	2·5	-0·31	-0·59; - 0·04	0·027
BHEI-R							
Baseline	53·5 (n=575)	10·7	51·8 (n=585)	11·3	1·71	0·44;2·9	0·008
12 months	56·8 (n=551)	11·5	51·5 (n=553)	12·5	5·33	3·92;6·74	<0·001
24 months	55·7 (n=498)	12·4	51·4 (n=510)	13	4·34	2·79;5·89	<0·001
36 months	55·9 (n=471)	12·5	51·7 (n=472)	12·5	4·38	2·81;5·95	<0·001

SD, standard deviation; 95% CI, 95% confidence interval; BHEI-R, Brazilian Health Eating Index- Revised.

*P value for between-group difference using generalized estimating equation (GEE) models.

Table 3: Baseline, 36 months follow-up, and mean differences in Brazilian Healthy Eating Index Revised (BHEI-R) components scores and diet compositions per intervention of BALANCE Program study. Brazil, 2013-2017.

Components of BHEI-R	Maximum score	Baseline				36 month				Mean difference	95%CI ^b	<i>P Value</i>
		BALANCE Program (n=569)		Control (n=580)		BALANCE Program (n=471)		Control (n=472)				
		Mean	SD ^a	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
Total fruit ^c	5	3.23	2.09	3.16	2.11	3.71	1.93	3.24	2.08	0.48	0.22 to 0.74	<0.001
Whole fruit ^d	5	1.0	1.48	0.74	1.3	1.21	1.69	0.88	1.44	0.33	0.14 to 0.51	<0.001
Total vegetable ^e	5	3.37	2.09	3.04	2.18	3.79	1.96	3.26	2.17	0.56	0.3 to 0.83	<0.001
Dark green and orange vegetables and legumes	5	2.09	2.3	1.66	2.18	2.18	2.36	1.8	2.27	0.39	0.1 to 0.68	0.008
Total grain ^f	5	4.27	1.18	4.31	1.15	4.4	1.04	4.31	1.14	0.08	-0.06 to 0.23	0.257
Whole grain	5	0.16	0.7	0.16	0.67	0.1	0.49	0.17	0.75	-0.08	-0.16 to 0.01	0.075
Milk and dairy ^g	10	4.22	3.49	4.44	3.61	4.46	3.45	4.25	3.45	0.23	-0.21 to 0.68	0.303
Meat, eggs and beans	10	8.19	2.76	8.15	2.76	8.13	2.82	8.15	2.78	-0.03	-0.38 to 0.33	0.88
Oils ^h	10	4.28	4.54	3.76	4.46	4.1	4.6	3.45	4.46	0.66	0.09 to 1.23	0.024
Saturated fat	10	7.59	3	7.46	3.14	7.72	3.09	7.25	3.18	0.46	0.07 to 0.86	0.022
Sodium	10	2.01	2.59	1.99	2.42	1.84	2.57	1.75	2.38	0.1	-0.21 to 0.42	0.524
SoFAASi	20	12.93	6.29	12.63	6.47	14.27	5.82	13.15	6.22	1.1	0.31 to 1.9	0.006
Macronutrients												
Kcal		1454.74	593.21	1441.43	584.77	1297.36	502.15	1408.28	543.22	-104.6	-175.31;-33.89	0.004
Total (g/d)		1414.01	564.85	1514.34	743.29	1355.92	479.77	1400.67	609.18	-43.25	-120.62;34.12	0.273
Energy density (kcal/g)		1.06	0.29	1.02	0.32	0.99	0.28	1.06	0.3	-0.07	-0.11;-0.03	<0.001
Fatty acids (%)		27.55	8.08	27.46	8.38	26.58	8.32	27.89	8.48	-1.33	-2.39;-0.27	0.014
Carbohydrates (%)		53.71	10.97	53.58	11.86	54.99	10.94	53.05	11.97	2.04	0.59;3.5	0.006

Proteins (%)	19.76	6.59	20.07	6.79	20.17	6.49	20.12	6.61	-0.03	-0.87;0.82	0.952
--------------	-------	------	-------	------	-------	------	-------	------	-------	------------	-------

^a Standard deviation.

^b 95% confidence interval.

^c Includes fruit and natural fruit juices.

^d Excludes fruit juices.

^e Legumes counted as vegetables only after Meat and Beans standard is met.

^f Includes grains, roots and tubers

^g Includes milk and dairy products and soy milk.

^h Includes mono- and polyunsaturated fats, from vegetable oils, nuts and fish oils.

ⁱ Calories from solid fats, alcoholic beverages and added sugars; food components used in energy density (Kcal/1000 Kcal of diet).

Figure 1: Incremental cost-effectiveness diagram at baseline. Brazil, 2013-2015.

Simulation: ICER = incremental cost-effectiveness of intervention group versus control group (10,000 cases for each group); **Original value:** ICER = incremental cost-effectiveness ratio (-US\$0.01 per BHEI-R point).

Figure 2: Incremental cost-effectiveness diagram at 36 months of follow up. Brazil, 2013-2015.

Simulation: ICER = incremental cost-effectiveness of intervention group versus control group (10,000 cases for each group); **Original value:** ICER = incremental cost-effectiveness ratio (-US\$0.08 per BHEI-R point).

Supplementary material

Table 4: Baseline, 36 months follow-up, and mean differences of food groups and costs for participants in the BALANCE and control groups. Brazil, 2013-2017.

Food groups of BHEI-R		Baseline		36 month		Mean difference (95% CI)	P Value
		BALANCE Program (n=569)	Control (n=580)	BALANCE Program (n=471)	Control (n=472)		
Milk and dairy	g/d	165.28 ± 197.48	188.12 ± 215.69	211.46 ± 202.56	189.77 ± 181.4	22.84 (-2.49 to 48.17)	0,077
	\$/d	0.48 ± 0.48	0.49 ± 0.41	0.48 ± 0.42	0.44 ± 0.37	0.04 (-0.02 to 0.1)	0.231
Whole grain	g/d	2.26 ± 11.66	2 ± 8.74	1.11 ± 5.04	2.1 ± 9.33	-1.04 (-2.2 to 0.13)	0,081
	\$/d	0.19 ± 0.16	0.14 ± 0.1	0.14 ± 0.1	0.19 ± 0.12	-0.04 (-0.1 to 0.02)	0.143
Total grain ^a	g/d	271.93 ± 172.65	267.98 ± 177.9	258.67 ± 166.17	261.39 ± 165.38	-2.3 (-24.05 to 19.45)	0,836
	\$/d	0.47 ± 0.65	0.45 ± 0.45	0.44 ± 0.61	0.5 ± 0.71	-0.05 (-0.13 to 0.02)	0.169
Beans, Legumes	g/d	89.33 ± 108.66	87.68 ± 101.93	98.71 ± 110	99.88 ± 124.66	-1.57 (-15.66 to 12.52)	0,827
	\$/d	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.17	0.15 ± 0.17	0.21 ± 0.44	-0.06 (-0.1 to -0.03)	<0.001
Total vegetable	g/d	120.43 ± 171.86	99.57 ± 147.84	127.71 ± 140.39	99.43 ± 123.15	29.02 (10.13 to 47.9)	0.003
	\$/d	0.35 ± 0.5	0.3 ± 0.49	0.48 ± 0.53	0.44 ± 0.49	0.04 (-0.03 to 0.11)	0.279
Dark green and orange							
vegetables and legumes	g/d	39.96 ± 64.48	28.7 ± 51.98	32.33 ± 58.71	23.99 ± 48.99	8.44 (1.22 to 15.65)	0.022
	\$/d	0.3 ± 0.42	0.26 ± 0.33	0.33 ± 0.45	0.28 ± 0.34 (n=196)	0.04 (-0.03 to 0.12)	0.239
Total fruit ^b	g/d	246.86 ± 251.64	245 ± 270.82	291.23 ± 272.73	251.34 ± 254.28	39.43 (6.15 to 72.7)	0.02
	\$/d	0.43 ± 0.6	0.45 ± 0.76	0.49 ± 0.73	0.43 ± 0.63	0.06 (-0.02 to 0.13)	0.161

Whole fruit ^c	g/d	191.32 ± 222.11	177.92 ± 218.48	179.84 ± 229.63	149.2 ± 211.82	30.72 (2.69 to 58.76)	0.032
	\$/d	0.52 ± 0.62	0.5 ± 0.79	0.63 ± 0.75	0.58 ± 0.62	0.05 (-0.05 to 0.15)	0.319
Oils	g/d	7.45 ± 15.63	5.47 ± 10.33	5.36 ± 11.26	4.88 ± 9.29	0.44 (-1.09 to 1.97)	0,571
	\$/d	0.04 ± 0.11	0.03 ± 0.09	0.08 ± 0.19	0.08 ± 0.22	0 (-0.02 to 0.02)	0.663
Meat, eggs ^d	g/d	147.16 ± 120.24	153.85 ± 141.79	137.31 ± 121.23	156.68 ± 135.96	-20.16 (-36.75 to -3.57)	0.017
	\$/d	0.89 ± 1	0.96 ± 1.77	1.15 ± 1.16	1.3 ± 1.31	-0.15 (-0.33 to 0.03)	0.102

^a Includes grains, roots and tubers

^b Includes fruit and natural fruit juices.

^c Excludes fruit juices.

^d Include all source of meat, egg and soy products

Artigo 3: não submetido.

Título Cost-effectiveness of a diet-based educational program for secondary prevention of cardiovascular disease: Results from a randomised controlled trial (BALANCE Program)

Abstract

Background: Inadequate dietary pattern is associated with mortality and cardiovascular diseases, which increases healthcare expenditures at governmental and individual levels. The adoption of a regional, healthy, accessible, and culturally adequate diet could be an economically viable alternative. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial (BALANCE Program) is a randomized clinical study that proposed a potential cardiovascular-protector diet suited for the Brazilian population. This study aims to assess the cost-effectiveness BALANCE trial.

Methods: From March 2013 to January 2015, 2534 participants were randomly assigned to the BALANCE program or control group. This cost-effectiveness assessment was based on the perspective of society and a time horizon of 36 months. Direct medical costs (hospitalizations, procedures and exams) and direct non-medical costs (patient expenses) were considered. Costs were expressed in monetary units and effectiveness in life of years gained (LYG). The incremental cost-effectiveness ratio (cost per LYG) was obtained using the non-parametric bootstrap method with 10,000 replications.

Results: Baseline characteristics were similar in two groups, except from socio economic status where low and high economic class were more prevalent in the control and BALANCE group, respectively. After 36 months, difference in total interventions cost was -R\$151.9 (CI 95%: -R\$ 493.3; R\$190.50). The diet adopted by BALANCE group was associated with a mean cost saving of R\$415.53 (CI95% -687.79; -139.78). Difference in LYs was 0.011 years (CI 95%: -0.025; 0.046) of LYGs. The incremental cost-effectiveness ratio was - R\$ 14.098,63 per LYG

(95% confidence interval: -156.178; 154.864).

Conclusions: Cost-effectiveness analysis from the BALANCE study showed neutrality compared to the control group. However, the diet adopted in the BALANCE group saved money after 36 months. This finding may encourage the adherence and recommendations of BALANCE nutritional education strategy in a public health scenario.

Trial registration: NCT, NCT01620398. Registered June 15, 2012.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01620398>

Keywords: cost-effectiveness, cardiovascular disease, life style change, secondary prevention, diet.

Background

Cardiovascular disease (CVD) is a leading cause of death and disability in Brazil and other countries(1,2). Long-term management of CVD behavioral risk factors (e.g., inadequate diet, physical inactivity, smoking cessation, among others) has been recommended as key strategy for reducing levels of CVD(3–6).

Unhealthy food consumption pattern is among the main risk factors contributing to cardiovascular disease mortality (approximately 10 million deaths worldwide in 2017)(7). According to current epidemiologic evidence, diet-based measures to reduce CVD risk and mortality should include optimal intake of whole grains, fruits, vegetables, legumes, nuts, seeds, fish, and reduced consumption of red and processed meat(7,8).

The economic burden associated with CVD hospitalization in Brazil was estimated to be US\$1,976 per patient in 2015(10), and projections indicate that expenditures of the Brazilian health system may potentially achieve US\$40 billion until 2035(11). Treatment after the second cardiovascular event increases the economic burden up to 4.5 times more than the first event, according to a study conducted in the United States encompassing 12,278 patients(12).

However, its economic burden could be reduced in approximately 70% through lower exposure to CVD risk factors(11).

Dietary patterns that may contribute to secondary prevention of CVD events include the Mediterranean diet and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)(13–15). However, considering the huge sociodemographic and economic disparities in Brazil(16), the challenge of promoting adherence to these healthy eating patterns relies on nutritional education adapted to encompass a sensible list of food substitutions that encourage lifestyle changes whilst maintaining or reducing diet costs for patients(17–20).

The typical Brazilian diet is currently marked by high consumption of processed foods, especially ready to eat meals, fast foods, and snacks (9,21). There is low intake of whole foods, and consumption of foods with high content of simple carbohydrates is considered a proxy of poverty in this population(7,9,22). Meanwhile, cultural diversity and differences in weather conditions throughout the country lead to significant variance in Brazilian dietary pattern, and influence price and availability of foods that comprise the Mediterranean diet recommended for CVD prevention. Therefore, analyzing the potential for food substitutions according to Brazilian regions may lead to higher adherence to healthy food consumption patterns (23).

The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial (BALANCE Program) comprises a multicentre randomised controlled trial designed to investigate the effects of educational intervention aimed at improving dietary habits of patients with previous CVD. The main purpose of the intervention was to develop a Brazilian cardioprotective diet that achieves standard nutritional recommendations for treatment of CVD and, concurrently, incorporates local food products to adhere to regional habits, multi-cultural factors and affordability. The first results of the BALANCE Program were previously published(23–25), showing diet quality improvements after 48-month follow-up, although there were no differences in mortality or cardiovascular events during the intervention.

Decisions regarding the adoption of healthcare programs in resource-constrained health systems depend upon its expected cost-effectiveness, i.e., whether it generates improvements in patients' health at acceptable costs(26). Therefore, the objective of the present study was to assess cost-effectiveness of the BALANCE program in comparison with generic diet advice for patients with previous CVD event in Brazil.

Methods

Study design and participants

The study comprises an economic assessment based on participants of the BALANCE program study, a prospective, randomized, clinical trial ([https://www.clinicaltrials.gov/; NCT01620398](https://www.clinicaltrials.gov/;NCT01620398)). Description from the original study has been published elsewhere (24). Briefly, 2,434 individuals who experienced one or more CVD events preceding 10 years were enrolled in the trial between March 2013 and January 2015, and followed until December 2017 in one of the 35 research sites throughout Brazil. They were randomised to either control or intervention group (BALANCE Program). The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital do Coração de São Paulo and all participants signed an informed consent form. Participants in the control group received generic nutritional advice on low-fat, low-energy, low-sodium, and low-cholesterol diet; whilst participants in the intervention group (BALANCE Program) received: (a) diet prescription based on patient risk factors and the nutritional recommendations of Brazilian CVD guidelines; (b) a nutrition education program based on clear strategies and a list of affordably priced food items that values Brazilian food culture; and (c) intensive follow-up including individual visits, group sessions, and telephone calls(25,27).

Time horizon and discount rate

The time horizon of the cost-effectiveness analysis was 36 months, based on health outcomes

presented in the trial paper previously published (25). Considering the absence of prospective estimates on costs and effectiveness in the long run, there was no inclusion of discount rate in the analysis. On the other hand, due to long term follow-up of patients, official inflation rate was applied to prices, updating monetary values to the reference date of December 2019 (28).

Measurement of effectiveness

The health outcomes considered for the economic evaluation were LYG, which were estimated based on the difference of the area of survival curve during the period of follow-up (36 months), expressing the additional number of years of life lived as a result of receiving a treatment.

Cost estimates

The costs were calculated based on utilization of resources for the BALANCE Program during three years, considering intervention and control groups. The main study protocol consisted of participation in at least 10 consultations and 19 telephone calls for patients in the intervention group, and at least 8 consultations and 6 calls in the control group during 36 months of follow-up. Data was obtained from BALANCE program study standard case report forms to perform the economic assessment.

The analysis was conducted using societal perspective, considering direct medical costs (hospitalizations, procedures, exams and intervention costs) and direct non-medical costs (patient expenses). Indirect costs were not considered, e.g. productivity losses, premature death and absenteeism. In accordance with guidelines for economic assessment of randomized clinical trials, the costs referring to data collection, datasets management, and training time of the researchers were excluded from the analysis(29). The use of resources to estimate direct costs of intervention and control groups included:

- (1) Study intervention: sessions with registered dietitians or trained nurse for nutritional

guidance; inputs used for nutritional education sessions;

- (2) Transportation of patients to and from home to participate in the sessions;
- (3) Food items: products purchased and prepared by patients;
- (4) Laboratory tests (total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides and blood glucose);
- (5) Medication (calcium channel blocker, diuretics, thiazide diuretics, inibidor da ieca, angiotensin II receptor blocker, AAS, ticagrelor, warfarin, prasugrel, clopidogrel, fibrates, statins, metformin, sulfonylureas, insulin);
- (6) Hospitalizations for CVD procedures and treatment.

Prices were deflated considering dates for each interview to reference date of December 2019, using official data on specific inflation rates at each location where the Balance Program was implemented, in order to encompass price variations at local level, in order to properly represent relative prices, according to published by the Brazilian Institute for Geography and Statistics (28). Monetary values are expressed in Reais (R\$).

Data analysis

Intervention costs and outcomes were assigned to the groups of patients using an intention-to-treat approach. Missing information were inputted using the last valid record of the patient identified, e.g., if a patient missed one visit, we used the information registered in the previous visit. Cardiovascular events and deaths identified throughout the follow-up are described in percentage of the patients within the group, and differences between groups throughout the 36-month period were analyzed using Fischer exact test. Costs are expressed in mean and standard deviation. The 95% confidence intervals of the mean difference between groups were calculated with the use of bootstrapping, with the application of the percentile method with 10.000 samples.

The cost-effectiveness ratios were estimated using costs and health outcomes of each group,

and the LYG estimated by the difference between the mean restricted survival time (RMST - Restricted Mean Survival Time) of the intervention and control groups. RMST represents the mean free time of an event (death) up to a pre-specified time point (36 months), reflecting the area under the survival curve. RMST was calculated using a non-parametric model (Kaplan-Meier).

In order to incorporate uncertainty, we estimated the ICER 95% confidence interval (CI) through nonparametric bootstrapping. Bootstrapping was conducted in cost and effectiveness simultaneously by resampling without replenishment from the original database. In each of the 10000 iterations, the statistical means of cost and effectiveness for each group were estimated, allowing the calculation of the 10000 corresponding ICERs.

Analyses considered a 2-tailed statistical significance level of $p=0.05$, and were performed using R software, version 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing).

Results

Between March 5, 2013 and April 7, 2015, 2,534 subjects were randomly assigned to either the BALANCE Program or the control group. After assignment, 35 participants were excluded from the analyses: 4 that withdrew consent after randomization; 9 did not consent before randomization characterizing deviation of protocol and 22 that dropped-out soon after baseline. Thus, 1,247 participants in the intervention group and 1,252 in the control group were included in the economic analyses. Baseline characteristics were similar in the two groups, except from socio-economic status where low and high economic class were more prevalent in control and BALANCE group, respectively. Overall, coronary artery disease was by far the most prevalent cardiovascular disease. On average, participants were 63.3 years old and 58.1% were male. More than half of participants had less than 5 years of education and low household

income (socio-economic classes between low and lower middle), as presented in Table 1.

Regarding cardiovascular events and death after intervention period there were no differences either in BALANCE or control group. Moreover, no difference was observed in LYGs (Figure 1). Although the total cost of the BALANCE program was slightly lower, the difference was -R\$151,9 (CI 95%: -R\$ 493,3; R\$190,50), i.e. not statistically significant (Table 3). Nutritional advice and diet were the resources that most increased costs in the control group. The diet adopted by BALANCE group was associated with a mean cost saving of R\$415,53 (CI95% - R\$687,79; -R\$139,78). The ICER of the BALANCE group compared to the control group showed that the intervention increased effectiveness at a lower cost in 55.15% of cases (Figure 2). However, it was not enough to be considered a dominant strategy. The ICER was – R\$ 14.098,63 per LYG (95% CI: -156.178 - 154.864) or -R\$ 38,6 per days gained (95%CI: - 466,21-443,14) (Table 4).

Table 1. Baseline characteristics of BALANCE Program and control group participants. Brazil, 2013-2015.

Characteristics	BALANCE Program (n=1247)	Control (n=1252)	P-value
	n/N (%)	n/N (%)	
Sex (male)	732/1247 (58.7%)	719/1252 (57.4%)	0.546
Age (years)	63.3 ± 9.2 (n=1247)	63.3 ± 8.9 (n=1252)	0.98*
Education level			
None/primary school	677/1155 (58.6%)	702/1107 (63.4%)	0.063
Secondary school	384/1155 (33.2%)	323/1107 (29.2%)	
College or University	94/1155 (8.1%)	82/1107 (7.4%)	
Social position			
Low	133/1147 (11.6%)	187/1110 (16.8%)	0.001
Medium	662/1147 (57.7%)	631/1110 (56.8%)	
High	352/1147 (30.7%)	292/1110 (26.3%)	
Morbidities			
Hypertension	1118/1231 (90.8%)	1102/1234 (89.3%)	0.226
Diabetes	533/1231 (43.3%)	552/1234 (44.7%)	0.49
Dyslipidemia	955/1230 (77.6%)	959/1233 (77.8%)	0.961
Family history of coronary disease	815/1225 (66.5%)	778/1231 (63.2%)	0.091
Previous Cardiovascular disease	1154/1247 (92.5%)	1150/1252 (91.9%)	0.551
Cerebrovascular disease	154/1247 (12.3%)	149/1252 (11.9%)	0.759

Peripheral arterial disease	142/1247 (11.4%)	143/1252 (11.4%)	1
Drugs in use			
Blood pressure-lowering drugs	1174/1229 (95.5%)	1170/1236 (94.7%)	0.351
Lipid-lowering agents	1055/1229 (85.8%)	1064/1236 (86.1%)	0.908
Oral anti-diabetic agents	457/1228 (37.2%)	461/1236 (37.3%)	0.967
Insulin	153/1228 (12.5%)	164/1236 (13.3%)	0.588
Anti-platelet therapy	1107/1229 (90.1%)	1116/1236 (90.3%)	0.892

P value: Fisher's exact test; * T student test

Table 2. Cardiovascular events (including death) from BALANCE program and control groups, according to year. Brazil, 2013-2017.

Health outcome	1 year		2° year		3° year		1-3 accumulated years		P-value*
	I (n 1247)	C (n 1252)	I (n 1207)	C (n 1204)	I (n 1160)	C (n 1157)	I (n 1247)	C (n 1252)	
All causes of death	26 (2.1%)	37 (3%)	27 (2.2%)	23 (1.9%)	25 (2.2%)	17 (1.5%)	78 (6.3%)	77 (6.2%)	0.934
Cardiovascular death	15 (1.2%)	20 (1.6%)	15 (1.2%)	11 (0.9%)	13 (1.1%)	6 (0.5%)	43 (3.4%)	37 (3%)	0.498
Angina unstable									
0	1232 (98.8%)	1240 (99%)	1203 (99.7%)	1195 (99.3%)	1155 (99.6%)	1148 (99.2%)	1223 (98.1%)	1223 (97.7%)	0.778
1	15 (1.2%)	11 (0.9%)	4 (0.3%)	8 (0.7%)	5 (0.4%)	9 (0.8%)	24 (1.9%)	27 (2.2%)	
2	0 (0%)	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	
3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	
Myocardial infarction									
0	1237 (99.2%)	1242 (99.2%)	1198 (99.3%)	1202 (99.8%)	1152 (99.3%)	1149 (99.3%)	1220 (97.8%)	1233 (98.5%)	0.377
1	10 (0.8%)	10 (0.8%)	9 (0.7%)	1 (0.1%)	7 (0.6%)	8 (0.7%)	26 (2.1%)	17 (1.4%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	
Stroke									
0	1243 (99.7%)	1246 (99.5%)	1203 (99.7%)	1197 (99.4%)	1156 (99.7%)	1151 (99.5%)	1236 (99.1%)	1233 (98.5%)	0.06
1	4 (0.3%)	6 (0.5%)	4 (0.3%)	7 (0.6%)	3 (0.3%)	6 (0.5%)	9 (0.7%)	19 (1.5%)	
2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	0 (0%)	2 (0.2%)	0 (0%)	
Myocardial revascularization (surgery)									
0	1234 (99%)	1245 (99.4%)	1203 (99.7%)	1198 (99.5%)	1157 (99.7%)	1156 (99.9%)	1227 (98.4%)	1238 (98.9%)	0.306

1	13 (1%)	7 (0.6%)	4 (0.3%)	6 (0.5%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	20 (1.6%)	14 (1.1%)	
Myocardial revascularization (hemodynamic)									
0	1222 (98%)	1232 (98.4%)	1187 (98.3%)	1191 (98.9%)	1144 (98.6%)	1146 (99%)	1190 (95.4%)	1209 (96.6%)	0.093
1	24 (1.9%)	20 (1.6%)	20 (1.7%)	13 (1.1%)	15 (1.3%)	11 (1%)	51 (4.1%)	42 (3.4%)	
2	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)	0 (0%)	6 (0.5%)	1 (0.1%)	
Reversed cardiac arrest									
0	1246 (99.9%)	1252 (100%)	1207 (100%)	1204 (100%)	1158 (99.8%)	1156 (99.9%)	1244 (99.8%)	1251 (99.9%)	0.374
1	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.2%)	1 (0.1%)	
Amputation									
0	1246 (99.9%)	1252 (100%)	1206 (99.9%)	1203 (99.9%)	1159 (99.9%)	1155 (99.8%)	1244 (99.8%)	1249 (99.8%)	1
1	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.2%)	3 (0.2%)	

*Differences between groups in total events accumulated over the three years. Fisher's exact test

Table 3. Cost of Balance program and control group participants, according to year (in R\$, Brazilian reais). Brazil, 2013-2017.

	1 year		2 year		3 year		1-3 accumulated years		Difference I – C 95% CI
	I (n 1247)	C (n 1252)	I (n 1207)	C (n 1204)	I (n 1160)	C (n 1157)	I (n 1247)	C (n 1252)	
Diet educational sessions									
μ±SD	47.6±14.8	57±18.3	13±10.3	18.8±15.5	12±9.9	18.7±15.9	71.4±29.4	92.4±42.6	-21.05 (-23.83; -18.14)
Transport									
μ±SD	31.7±11	25.2±9	8.2±6.6	7.9±6.7	10.5±9.2	7.8±6.7	49.4±22.4	40±19.2	9.40 (7.74; 11.00)
Telephone follow-up									
μ±SD	26.1±12.9	9.7±7.6	15.4±11.4	8.4±5.2	15.7±11.4	8.5±5.1	55.4±31.3	25.5±14	29.88 (28.00; 31.81)
Laboratory									
μ±SD	28.2±9.8	27.7±10.1	13.1±10.4	12.6±10.4	13.5±10.3	13±10.4	53.4±27.9	51.7±28.2	1.63 (-0.56; 3.83)
Medication									
μ±SD	595.1±381.1	581.9±373.3	595.9±371.2	562.6±344.3	605±367.2	573.9±351.1	1734.7±1028.1	1653.3±958.8	81.39 (3.9; 161.88)
Diet									
μ±SD	5101.9±1081.4	5025.6±1104.1	4789.4±851.8	4991.2±1003.9	4952.5±1001.5	5339.8±1264.1	14344.6±3232	14760.2±3806.1	-415.53 (-687.79; -139.78)
Health outcome									
Angina	3.1±28.9	2.8±29.6	0.9±15.7	2.2±26.8	1.2±18.2	2.1±24.3	5.1±37	7±48.1	-1.9 (-5.38; 1.41)
Stroke	6.6±118.1	9.5±137.7	6.3±109.8	11.1±145.3	8.5±152.1	9.5±131.9	20.6±239.7	28.9±234.1	-8.28 (-26.74; 11.05)
MI	23.4±261.8	23±257.5	20.8±250	5.7±145	19±240.9	15.9±191.4	61.2±424.9	43.2±360.8	17.99 (-13.72; 48.83)
MR (surgery)	139.2±994.6	107.8±847.5	108.7±843.7	69.8±670.5	85.4±745.3	55.6±568.9	323.8±1543.9	226.3±1215.9	97.52 (-10.17; 206.26)
MR (hemodynamic)	109.4±1074.4	56.1±748.6	35.7±623.9	49±697.4	21.2±422.9	7.1±242.9	163.7±1297.8	109.7±1037.4	53.96 (-38.74; 147.59)
Cardiac arrest reversed	0.6±22.6	0±0	0±0	0±0	2.8±68.4	0.5±16.2	3.3±69.7	0.4±15.5	2.85 (-0.44; 7.25)
Amputation	0.8±27.8	0±0	0.8±29.5	0.8±29.5	0.7±23.2	1.3±32.3	2.2±45.9	2.1±42.4	0.18 (-3.3; 3.71)
Total									
μ±DP	6113.7±1947.2	5926.5±1732.9	5608.1±1505.3	5740±1452.9	5748.3±1449	6054±1476.4	16.889,1±4274.2	17.041±4462.9	-151.9 (-493.3; 190.50)

I = intervention group (BALANCE Program); C = control group.

CI = Confidence Interval of the mean difference were calculated with the use of bootstrapping, with the application of the percentile method with 10000 samples

μ = mean; SD = standard deviation;

MI, myocardial infarction; MR-surgery, Myocardial revascularization (surgery); MR- hemodynamic, Myocardial revascularization (hemodynamic);

Figure 1. BALANCE study 36 months survival curve, Brazil, 2013-2017.

Table 4. Cost-effectiveness of BALANCE program, Brazil, 2013-2017.

	BALANCE		Control		Difference (BALANCE - Control)		ICER (R\$/LYs)	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI	Mean	95% CI
LYs	2,903	(2,878; 2,927)	2,892	(2,866; 2,918)	0,011	(-0,025; 0,046)	-14.098,63	(-156.178; 154.864)
Cost	16.889	(16.650; 17.124)	17041	(16.789; 17.291)	-151,9	(-493,3; 190,5)	-	

LYs, life years; ICER, incremental cost effectiveness ratio. CI = Confidence

Interval calculated using bootstrapping, with the application of the percentile method with 10000 samples.

Figure 2 - Incremental cost-effectiveness diagram at 36 months of follow up. Brazil, 2013-2017.

ICER = incremental cost-effectiveness of intervention group versus control group (10000 samples).

Discussion

This study aimed determining the cost-effectiveness of a 36 months diet-based educational program for secondary prevention of cardiovascular disease, which included a Brazilian Cardioprotective diet (BALANCE) and a generic diet advice (control). After three years of follow-up no significant evidence of effectiveness in terms of LYG or cardiovascular event reduction were observed in both treatments. Even though the overall costs were similar in the BALANCE and control groups, the diet adopted in the intervention group was cheaper after follow-up. However, the cost-effectiveness analyses showed neutrality as the ICER was not statistically significant.

Few economic analyses have assessed cost-effectiveness within clinical trials in behavior interventions in cardiovascular disease. Turkstra et al (30) evaluated the cost-

effectiveness of a health-coaching intervention alongside a clinical trial in cardiovascular disease patients. Despite having been effective in lifestyle changes, it was not cost-effective in terms of costs for years of life gained with quality of life after 12 months of follow-up (30). Specifically, with nutritional interventions, an economic analysis carried out by an Australian group in 2007 based on the effect of the Lyon diet Heart Study (randomized clinical trial, 605 patients with cardiovascular disease, randomized to Mediterranean diet delivered by dietitian and cardiologist or a prudent Western diet (13) showed an incremental cost-effectiveness ratio of US \$ 2,500 and US \$ 4,000 for averted AMI and death, respectively (31). Authors included in cost analyse spending on intervention, cardiovascular treatment and food. Food costs were obtained from aggregated data of Lyon diet Heart Study subject's intake and food prices from a one-week food basket of an online Australian grocery (31,32).

Although the clinical benefit of healthy eating over cardiovascular disease prevention is evident there are a small number of economic assessments that address long-term nutrition interventions with clinical or mortality endpoints. In a European cost-effectiveness overview of prevention cardiovascular programs, it was found that nutritional counseling for high-risk cardiovascular groups can be more profitable than other interventions (programs for smoking cessation, health screening, treatment statin, etc.) for LYG (33).

This study has some limitations. First of all, the main study design was not directed towards an economic assessment. Consequently, some variables were not collected during interviews, such as hospitalization period, detailed treatment information, drug doses, etc. We adopted clinical guidelines used for the treatment of cardiovascular diseases to fill the absence of this information. Second, the study follow-up was 36 months which may be insufficient to observe the effects of the intervention

on individual behavioral change and consequently control of cardiovascular risk factors and cardiac events prevention. Lifestyle changes may only prevent cardiovascular event in long-term interventions (13,34). Lastly, we assumed the daily cost with food expenses from a subsample of individuals. However, this was from a representative sample of 1,161 BALANCE study participants (576 in the intervention group and 585 in the control group, or 40.2% of the original sample).

Brazil is a developing country with important socioeconomic challenges, and it is among the most unequal countries in the world, with about 15 million residents living in extreme poverty and 17 million that are illiterate (16). Therefore, economic arguing is necessary for the appropriate allocation of public resources. In addition, encouraging the adoption of a better diet quality does not seem to burden the budget of Brazilians with cardiovascular disease (35).

This study comprises a unique nationwide study involving secondary prevention based on lifestyle changes regarding dietary patterns throughout a 36-month follow-up. The economic analysis refuted the hypothesis of BALANCE Program cost-effectiveness as there were no effects in terms of LYG. However, we highlight that the dietary pattern adopted by the BALANCE group saved money over time. This finding may be used to encourage the adherence and recommendations of BALANCE nutritional education strategy in a public health scenario.

References

1. Leong DP, Joseph PG, McKee M, Anand SS, Teo KK, Schwalm J-D, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 2. *Circ Res* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Jul 6];121(6):677–94. Available from: <http://circres.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCRESAHA.117.311849>

2. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil. *Circulation* [Internet]. 2016;133(4):422–33. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>
3. Brinks J, Fowler A, Franklin BA, Dulai J. Lifestyle modification in secondary prevention: Beyond pharmacotherapy [Internet]. Vol. 11, *American Journal of Lifestyle Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2017 [cited 2019 Dec 1]. p. 137–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30202327>
4. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Guideline AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. 2011 [cited 2019 Feb 9]; Available from: <http://circ.ahajournals.org>
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Jul 6];37(29):2315–81. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw106>
6. Bacal F, Ioschpe Zimerman L, Ricardo Avancini Caramori Pedro Alves Lemos Neto P, Bertolim Précoma D, Maria Moraes de Oliveira G, Felipe Simão Oscar Pereira Dutra A, et al. (No Title) [Internet]. Available from: https://watermark.silverchair.com/ehy178.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKA485ysgAAAmgwggJkBgkqhkiG9w0BBwagggJVMiICUQIBADCCAKoGCSqGSIb3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMJO0PqxUUWFCZlI8AgEQgIICG-o0vtqvIw9yVzoQUJMLUj7YOZVhSXq_94cSXMtL3oiAR7t0
7. Afshin A, Sur PJ, Fay KA, Cornaby L, Ferrara G, Salama JS, et al. Health effects

- of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2019 May 11 [cited 2020 Feb 29];393(10184):1958–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
8. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi A-M, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Apr 26 [cited 2019 Jul 6];105(6):ajcn153148. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/105/6/1462-1473/4569801>
 9. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Nov 4 [cited 2019 Jul 6];390(10107):2050–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864332>
 10. Schlatter RP, Hiraakata VN, Polanczyk CA. Estimating the direct costs of ischemic heart disease: evidence from a teaching hospital in BRAZIL, a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;
 11. Gagnon-Arpin I, Bahia L, Araujo D, Sutherland G, Dobrescu A, Villa G, et al. Modelling The Burden Of Cardiovascular Disease In Brazil And The Impact Of Reducing Modifiable Risk Factors. *Value Heal*. 2017 Oct 1;20(9):A612.
 12. Nichols GA, Bell timothy J, Pedula KL. Medical Care Costs Among Patients With Established Cardiovascular Disease. Available from: www.ajmc.com
 13. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-LL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N, et al. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction : Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* [Internet]. 1999 Feb 16 [cited 2018 Feb 4];99(6):779–85. Available from:

<http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.99.6.779>

14. Cole JA, Smith SM, Hart N, Cupples ME. Systematic review of the effect of diet and exercise lifestyle interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2010 Dec 19 [cited 2019 May 6];2011:232351. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197445>

15. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity – A Comprehensive Review. *Circulation* [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2019 Jul 6];133(2):187. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746178>

16. PNUD Brasil [Internet]. [cited 2020 Mar 1]. Available from: <https://www.br.undp.org/>

17. Reidlinger DP, Sanders TA, Goff LM. How expensive is a cardioprotective diet? Analysis from the CRESSIDA study. *Public Health Nutr* [Internet]. 2017;20(08):1423–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28095936> https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980016003529/type/journal_article

18. Jensen JD, Poulsen SK. The new nordic diet - Consumer expenditures and economic incentives estimated from a controlled intervention. *BMC Public Health*. 2013;

19. Thomazella MCD, Góes MFS, Andrade CR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, et al. Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2019 Dec 8];108(11):1523–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890081>

20. Bellisle F. Infrequently asked questions about the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* [Internet]. 2009;12(9A):1644–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689834>

21. Claro RM, Maia EG, Costa BV de L, Diniz DP. Food prices in Brazil: prefer cooking to ultra-processed foods. *Cad Saude Publica*. 2016 Aug 29;32(8):e00104715.
22. Diet and Nutrition after the PURE study. [cited 2020 Mar 1]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-abstract/39/17/1503/4987029>
23. Weber B, Galante AP, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Carvalho VO, Victor E da S, et al. Effects of Brazilian Cardioprotective Diet Program on risk factors in patients with coronary heart disease: A Brazilian Cardioprotective Diet randomized pilot trial. *Clinics*. 2012;67(12):1407–14.
24. Weber B, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT, Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 9];171(1):73-81.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.010>
25. Weber B, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Marcadenti A, Lara ES, da Silva JT, et al. Implementation of a Brazilian Cardioprotective nutritional (BALANCE) program for improvement on quality of diet and secondary prevention of cardiovascular events: A randomized, multicentre trial. *Am Heart J* [Internet]. 2019 Jun 21 [cited 2019 Jul 2]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870319301553>
26. Hauck K, Thomas R, Smith PC. Departures from Cost-Effectiveness Recommendations: The Impact of Health System Constraints on Priority Setting. *Health Syst Reform* [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2019 Dec 1];2(1):61–70. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23288604.2015.1124170>
27. Weber B, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT,

Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J*. 2016;171(1).

28. IBGE. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA e Índice Nacional de Preços ao Consumidor – INPC [Internet]. Índice de Preços ao Consumidor Amplo. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=o-que-e>

29. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II - An ISPOR good research practices task force report. *Value Heal*. 2015 Mar 1;18(2):161–72.

30. Turkstra E, Hawkes AL, Oldenburg B, Scuffham PA. Cost-effectiveness of a coronary heart disease secondary prevention program in patients with myocardial infarction: Results from a randomised controlled trial (ProActive Heart). *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2018 Oct 1];13(1):33. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/13/33>

31. Dalziel K, Segal L. Time to give nutrition interventions a higher profile: Cost-effectiveness of 10 nutrition interventions. *Health Promot Int* [Internet]. 2007 Dec [cited 2020 Sep 13];22(4):271–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17916604/>

32. Dalziel K, Segal L, de Lorgeril M. A Mediterranean diet is cost-effective in patients with previous myocardial infarction. *J Nutr*. 2006;136(7):1879–85.

33. Brunner E, Cohen D, Toon L. Cost effectiveness of cardiovascular disease prevention strategies: a perspective on EU food based dietary guidelines. [cited 2019 Aug 25]; Available from:

<https://pdfs.semanticscholar.org/14bc/9805397bde141d2636c549f28b6979176c4f.pdf>

34. Spring B, Moller AC, Colangelo LA, Siddique J, Roehrig M, Daviglus ML, et al.

Healthy Lifestyle Change and Subclinical Atherosclerosis in Young Adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study.

35. Torreglosa CR, Sarti FM, Bersch-Ferreira ÂC, Weber B, Santos RHN, Chiavegatto Filho ADP, et al. Qualidade da dieta e despesa diária com alimentação em adultos com doença cardiovascular no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 14];36(10). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020001005003&tlng=pt

36. SINESP - Sindicato dos Nutricionistas do Estado de São Paulo [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Available from: <http://www.sindinutrisp.org.br/2014/site/pisosalarial.asp>

37. Bacal F, Ioschpe Zimerman L, Ricardo Avancini Caramori Pedro Alves Lemos Neto P, Bertolim Précoma D, Maria Moraes de Oliveira G, Felipe Simão Oscar Pereira Dutra A, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019.

38. Pinheiro de Andrade J, Nobre F, Tavares A, Brandão AA, Felipe Sanjuliani A, da Rocha Nogueira A, et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Coordenador de normatizações e diretrizes da SBC Coordenador Geral Participantes da reunião Plenária [Internet]. [cited 2019 Jul 6]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n1s1/v95n1s1.pdf>

Appendix

Trained dietitians attended participants from intervention group throughout three types of study visits (individual in person, group in person and by telephone). The control group was accompanied by nurses over the phone and individual in person visits during the first year, the next in person visits were made by dietitians. We assumed that each presential

session lasted 1 hour each. The hourly wage per professional was considered for costs estimation based on the official list of the Federal Council of Dietitians or Nurse in Brazil (36).

Calls were made from the coordinating center (located in the city of São Paulo) to the entire national territory. In Brazil, the value of the minutes varies according to the type of device used (mobile or landline) and distance connection. However, we consider a single price for long-distance calls from mobile or landline phone. The reason for this is that we did not have a variable for the identification type of device. Costs with telephone sessions were calculated multiplying patient's call time spent per call's minute monetary value and added to the professional's value multiplied by the time spent on the call.

Regarding transportation costs, it was assumed that participants had to purchase two bus tickets (to and from health facilities). The price of each ticket varied according to the municipality, considering differences in bus ticket prices throughout Brazilian municipalities.

The direct costs due to CVD hospitalization, procedures and exams were calculated using Brazilian Unified Health System (SUS) reimbursement values during the period of the study. SUS reimbursement includes standard costs related to the procedure, exams, medication, and human resources applied during hospitalization. The values from myocardial infarction and stroke treatment and myocardial revascularization procedures were obtained from TABNET database (available in Datasus site) (36). The total number of hospitalizations per year, per municipality and per treatment (mentioned above) were extracted from TABNET. On the other hand, the value of hospitalization for the treatment of unstable angina and laboratorial tests were obtained from SIGTAP. SIGTAP reports a fixed amount of reimbursement per procedure so, year and site were not considered for these resources. The cost of cardiovascular events was obtained from the event record

reported in the database and multiplied by the SUS reimbursement amount.

Direct costs referring to medication were estimated using dosage prescribed for treatment in Brazilian clinical protocols for patients with acute myocardial infarction, diabetes mellitus, hyperattention and dyslipidemia (37,38). This is because there was only data from type of the medication prescription, but not the usage dose. Thereby, we considered the standard number of pills used in the treatment of hypertension, diabetes, hyperlipidemia and anti-coagulation therapy. Prices were obtained through online research at two pharmacies.

The annual cost estimates of the program per patient in the intervention group was based on the following equation:

$$C_i^I = P_m^I + [(P_d + P_t) \times A_{ip}^I] + [(P_d + P_t) \times A_{ig}^I] + (P_{cm} \times T_{ic}^I) + \left(P_d \times \frac{T_{ic}^I}{60} \right) + (P_l \times A_{il}^I) + (P_e \times A_{ie}) + (P_d \times A_{id})$$

Where: C_i^I = cost of the intervention for patient i; P_m^I = price of educational material for the patients in the Balance intervention group; P_d = price per hour of dietitian consultation; P_t = price of tickets of public transportation to and from intervention group sessions; A_{ip}^I = amount of personal sessions with participation of patient i in the Balance intervention group; A_{ig}^I = amount of group sessions with participation of patient i in the Balance intervention group; P_{cm} = price of telephone call per minute; T_{ic}^I = total time spent in telephone calls of patient i in the Balance intervention group; P_l = price of laboratory exams performed; A_{il}^I = amount of laboratory exams performed of patient i in the Balance intervention group; P_e = price of treatment for cardiovascular events (myocardial infarction events, stroke events, myocardial revascularization procedures, or

hospitalization for unstable angina); Aie = amount of cardiovascular events of patient i; Pd = price of daily drug treatment of previous disease; Aid = amount of medication used for treatment of previous disease of patient i.

The annual cost estimates of the program per patient in the control group was based on the following equation:

$$C_j^C = P_m^C + [(P_n + P_t) \times A_{jp}^C] + [(P_d + P_t) \times A_{jg}^C] + (P_{cm} \times T_{jc}^C) + \left(P_d \times \frac{T_{jc}^C}{60}\right) + (P_l \times A_{jl}^C) + (P_e \times A_{je}) + (P_d \times A_{jd})$$

Where: CjC = cost of the participation in control group for patient j; PmC = price of educational material for the patients in the Balance control group; Pn = price per hour of nurse consultation; Pd = price per hour of dietitian consultation; Pt = price of tickets of public transportation to and from control group sessions; AjpC = amount of personal sessions with participation of patient j in the Balance control group; AjgC = amount of group sessions with participation of patient j in the Balance control group; Pcm = price of telephone call per minute; TjcC = total time spent in telephone calls of patient j in the Balance control group; Pl = price of laboratory exams performed; AjlC = amount of laboratory exams performed of patient j in the Balance control group; Pe = price of treatment for cardiovascular events (myocardial infarction events, stroke events, myocardial revascularization procedures, or hospitalization for unstable angina); Aje = amount of cardiovascular events of patient j; Pd = price of daily drug treatment of previous disease; Ajd = amount of medication used for treatment of previous disease of patient j.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa tese composta por duas avaliações econômicas do tipo custo-efetividade permitiu observar que o grupo intervenção do estudo BALANCE mostrou ser dominante tanto em relação a RCEI tendo como efetividade a qualidade da dieta quanto para RCEI tendo como efetividade os LYG. Porém, as análises de sensibilidade não confirmaram diferença estatisticamente significativa na dominância. Mesmo assim, a dieta adotada pelos participantes do grupo BALANCE apresentou menores custos em comparação ao grupo controle. Além disso, adotar uma alimentação de melhor qualidade não se associou a maior despesa com alimentos.

A mudança do estilo de vida é um recurso utilizado no tratamento e prevenção das DCV por ser efetivo e amplamente acessível e atingível. Ao mesmo tempo, depende em grande parte da participação ativa do indivíduo no processo. A adesão a uma alimentação saudável é atualmente um desafio global. Seu processo vai além do comprometimento pessoal pois traspassa pela sociedade e governos locais, nacionais e globais. O estudo BALANCE propõe uma intervenção ousada que pretendeu reduzir mortalidade e evento cardiovascular por meio da orientação e adoção de uma alimentação saudável e genuinamente brasileira, contando com alimentos amplamente disponíveis para a população e que respeita a cultura local. Além disso, desestimula o consumo de alimentos industrializados prontos para o consumo.

O efeito da adesão à alimentação no controle ou redução da placa aterosclerótica pode ocorrer após um longo período de adesão. O ensaio clínico BALANCE mostrou ausência de efeito estatisticamente significativo na efetividade em termos de desfecho de eventos cardiovasculares, porém, com apresentou diferenças substanciais na qualidade e custo da alimentação.

Diante dos desafios econômicos do nosso país é necessário argumentar de forma convincente que uma estratégia de promoção a saúde, com diretrizes alimentares como um recurso central, seria uma política apropriada. Este estudo contribui de maneira plausível para a ciência da nutrição no campo da economia e reforça a necessidade estudos complementares, principalmente de promoção ou prevenção em paciente em atenção primária, que subsidiem os técnicos da saúde com informações que auxiliem o estímulo a adesão a alimentos saudáveis e de maior acessibilidade. Assim, os achados desta tese podem ser utilizados pelos profissionais da saúde para estimular a adesão e recomendações da estratégia de educação nutricional BALANCE, que mostrou ser menos dispendiosa à medida que o indivíduo melhorava a qualidade da dieta.

6. REFERENCIAS

1. Leong DP, Joseph PG, McKee M, Anand SS, Teo KK, Schwalm J-D, et al. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 2. *Circ Res* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2019 Jul 6];121(6):677–94. Available from: <http://circres.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCRESAHA.117.311849>
2. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil. *Circulation* [Internet]. 2016;133(4):422–33. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>
3. Schlatter RP, Hiraakata VN, Polanczyk CA. Estimating the direct costs of ischemic heart disease: evidence from a teaching hospital in BRAZIL, a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;
4. Nichols GA, Bell timothy J, Pedula KL. Medical Care Costs Among Patients With Established Cardiovascular Disease. Available from: www.ajmc.com
5. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study*. *Jt Sess Epidemiol Heal Off Med Care Stat Sect APHA* [Internet]. 1951;41:279–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1525365/pdf/amjphnation00421-0020.pdf>
6. Santos Filho RD, Martinez TLDR. Fatores de risco para doença cardiovascular: velhos e novos fatores de risco, velhos problemas ! *Arq Bras Endocrinol Metabol* [Internet]. 2002;46(3):212–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302002000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
7. World Health Organization. Health Promotion: Bridging the Equity Gap. Fifth Glob Conf Heal Promot – Heal Promot Bridg Equity Gap [Internet]. 2000;(June):1–49. Available from: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/mxconf_report_en.pdf

8. Davis C, McMurry K, McMurry M. American Heart Association 2010 Dietary Guidelines January 23, 2009 Page. 2009;(202). Available from: http://americanheart.biz/idc/groups/heart-public/@wcm/@adv/documents/downloadable/ucm_312853.pdf
9. Kromhout D, Menotti A, Kesteloot H, Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies. *Circulation*. 2002;105(7):893–8.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2019 Jul 6];37(29):2315–81. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw106>
11. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(14):1279–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1200303>
12. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2017 Nov 14 [cited 2021 Jan 11];359:j4849. Available from: [/pmc/articles/PMC5682593/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC5682593/?report=abstract)
13. de Lorgeril M, Salen P, Martin J-LL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N, et al. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction : Final Report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* [Internet]. 1999 Feb 16 [cited 2018 Feb 4];99(6):779–85. Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.CIR.99.6.779>
14. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease [Internet]. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30864165/>

15. Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. The major European dietary patterns and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Jul 19];14(3):265–71. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23979531>
16. Bellisle F. Infrequently asked questions about the Mediterranean diet. *Public Health Nutr* [Internet]. 2009;12(9A):1644–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689834>
17. Weber B, Galante AP, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Carvalho VO, Victor E da S, et al. Effects of Brazilian Cardioprotective Diet Program on risk factors in patients with coronary heart disease: A Brazilian Cardioprotective Diet randomized pilot trial. *Clinics*. 2012;67(12):1407–14.
18. Adamsson V, Reumark A, Cederholm T, Vessby B, Risérus U, Johansson G. What is a healthy Nordic diet? Foods and nutrients in the NORDIET study. *Food Nutr Res*. 2012;56(6):1–8.
19. Singh RRB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh RRB, Ghosh S, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *Br Med J*. 1992;304:1015–9.
20. Thomazella MCD, Goes MFS, Andrade CRCRCR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, et al. Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2019 Dec 8];108(11):1523–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890081>
21. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Da SocieDaDe BraSileira De carDiologia SoBre tratamento Do infarto aguDo Do miocárDio com SupraDeSníVel Do Segmento St [Internet]. [cited 2020 Feb 3]. Available from:
www.arquivosonline.com.br
22. Bacal F, Ioschpe Zimerman L, Ricardo Avancini Caramori Pedro Alves Lemos Neto P, Bertolim Précoma D, Maria Moraes de Oliveira G, Felipe Simão Oscar Pereira Dutra A, et al. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia – 2019.

23. National Cholesterol Education Program (NCEP) .Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* [Internet]. 2002 Dec 17 [cited 2021 Jan 13];106(25):3143–421. Available from: <http://ahajournals.org>
24. da Diretriz A, Acm G. I Diretriz sobre o Consumo De Gorduras e saúde Cardiovascular [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: www.arquivosonline.com.br
25. Astrup A, Bertram HC, Bonjour J-P, de Groot LC, de Oliveira Otto MC, Feeney EL, et al. WHO draft guidelines on dietary saturated and trans fatty acids: time for a new approach? 2019 [cited 2021 Jan 13]; Available from: <http://www.bmj.com/permissions>
Subscribe:<http://www.bmj.com/subscribe><http://www.bmj.com/>
26. Ministério da Saúde.Secretaria de Atenção Básica à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Alimentação cardioprotetora: manual de orientações para profissionais de saúde da atenção básica. 2018 [cited 2021 Jan 20]; Available from: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/alimentacao_cardioprotetora_orien_pro_saude_ab.pdf
27. Lee A, Mhurchu CN, Sacks G, Swinburn B, Snowdon W, Vandevijvere S, et al. Monitoring the price and affordability of foods and diets globally. 2013 [cited 2018 Oct 12]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/obr.12078>
28. Mozaffarian D, Angell SY, Lang T, Rivera JA. Role of government policy in nutrition-barriers to and opportunities for healthier eating. *BMJ* [Internet]. 2018 Jun 13 [cited 2019 Jul 6];361:k2426. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29898890>
29. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WGO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2020. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WGO, editors. The State of Food Security and Nutrition in the World 2020. Rome: FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO; 2020. 320 p.

30. Weber B, Bersch-Ferreira ÂCÂCÂC, Torreglosa CRCRCR, Ross-Fernandes MBMB, Da Silva JT, Galante APAP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J* [Internet]. 2016 [cited 2018 Oct 9];171(1):73-81.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.08.010>
31. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Marcadenti A, Lara ES, da Silva JT, et al. Implementation of a Brazilian Cardioprotective nutritional (BALANCE) program for improvement on quality of diet and secondary prevention of cardiovascular events: A randomized, multicentre trial. *Am Heart J* [Internet]. 2019 Jun 21 [cited 2019 Jul 2]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002870319301553>
32. BRASIL. No Title [Internet]. Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos 2015 p. 1689–99. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliao_economica.pdf
33. Moraz G, Garcez A da S, Assis EM de, Santos JP dos, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2015;20(10):3211–29. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001003211&lng=pt&tlng=pt
34. Muenning P, Bounthavong M. Cost-Effectiveness Analysis in Health: A Practical Approach - Peter Muennig, Mark Bounthavong - Knihy Google [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 15]. Available from: [https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=P14BCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP9&dq=cost+effectiveness+analysis+&ots=mkbFG2RPsu&sig=uztbV95GR2Yd0UOxXyX8Z3KXwB0&redir_esc=y#v=onepage&q=cost effectiveness analysis&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=P14BCgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP9&dq=cost+effectiveness+analysis+&ots=mkbFG2RPsu&sig=uztbV95GR2Yd0UOxXyX8Z3KXwB0&redir_esc=y#v=onepage&q=cost%20effectiveness%20analysis&f=false)
35. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices - Overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Heal*. 2012 Sep 1;15(6):796–803.

36. Gray AM. Cost-effectiveness analyses alongside randomised clinical trials [Internet]. *Clinical Trials: Journal of the Society for Clinical Trials* Sage Publications; CA: Thousand Oaks, CA; Dec 30, 2006 p. 538–42. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1740774506073108>
37. Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II - An ISPOR good research practices task force report. *Value Heal*. 2015 Mar 1;18(2):161–72.
38. Departamento de Ciência e Tecnologia - Decit [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <http://rebrats.saude.gov.br/noticias/59DECIT>
39. Darmon N, Drewnowski A. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: A systematic review and analysis. *Nutr Rev* [Internet]. 2015 [cited 2018 Mar 17];73(10):643–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586446/pdf/nuv027.pdf>
40. Monteiro CA, Levy RB. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing Uma nova classificação de alimentos baseada na extensão e propósito do seu processamento. 2010;26(11):2039–49.
41. NOVA. The star shines bright | World Nutrition [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://worldnutritionjournal.org/index.php/wn/article/view/5>
42. Moubarac JC, Claro RM, Baraldi LG, Levy RB, Martins APB, Cannon G, et al. International differences in cost and consumption of ready-to-consume food and drink products: United Kingdom and Brazil, 2008-2009. *Glob Public Health* [Internet]. 2013;8(7):845–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17441692.2013.796401>
43. Ricardo CZ, Claro RM. Custo da alimentação e densidade energética da dieta no Brasil, 2008-2009. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2012;28(12):2349–61. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012001400013&lng=pt&tlng=pt
44. Claro RM, Maia EG, Costa BV de L, Diniz DP. Food prices in Brazil: prefer cooking to ultra-processed foods. *Cad Saude Publica*. 2016 Aug 29;32(8):e00104715.

45. Verly-Jr E, Sichieri R, Darmon N, Maillot M, Sarti FM. Planning dietary improvements without additional costs for low-income individuals in Brazil: linear programming optimization as a tool for public policy in nutrition and health. *Nutr J* [Internet]. 2019 Jul 20 [cited 2019 Aug 11];18(1):40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31325970>
46. Borges CA, Claro RM, Martins APB, Villar BS. Quanto custa para as famílias de baixa renda obterem uma dieta saudável no Brasil? *Cad Saude Publica* [Internet]. 2015;31(1):137–48. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000100137&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
47. Monsivais P, Rehm CD, Drewnowski A. The DASH diet and diet costs among ethnic and racial groups in the United States. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2013 Nov 11 [cited 2019 Jul 6];173(20):1922–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23999924>
48. Tong TYN, Imamura F, Monsivais P, Brage S, Griffin SJ, Wareham NJ, et al. Dietary cost associated with adherence to the Mediterranean diet, and its variation by socio-economic factors in the UK Fenland study Europe PMC Funders Group. *Br J Nutr* [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 12];119(6):685–94. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0007114517003993>
49. Rao M, Afshin A, Singh G, Mozaffarian D. Do healthier foods and diet patterns cost more than less healthy options? A systematic review and meta-analysis [Internet]. *BMJ Open* 2013. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
50. Reidlinger DP, Sanders TA, Goff LM. How expensive is a cardioprotective diet? Analysis from the CRESSIDA study. *Public Health Nutr* [Internet]. 2017;20(08):1423–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28095936%5Cnhttps://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980016003529/type/journal_article
51. Jensen JD, Poulsen SK. The new nordic diet - Consumer expenditures and economic incentives estimated from a controlled intervention. *BMC Public Health*. 2013;

52. Thomazella MCD, Góes MFS, Andrade CR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, et al. Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2019 Dec 8];108(11):1523–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890081>
53. Chu P, Pandya A, Salomon JA, Goldie SJ, Hunink MGM. Comparative Effectiveness of Personalized Lifestyle Management Strategies for Cardiovascular Disease Risk Reduction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016;5(3):e002737. Available from:
<http://jaha.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/JAHA.115.002737>
54. Sun Y, You W, Almeida F, Estabrooks P, Davy B. The Effectiveness and Cost of Lifestyle Interventions Including Nutrition Education for Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Sep 28];117(3):404-421.e36. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2016.11.016>
55. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT, Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J*. 2016;171(1).
56. T Xavier, C Izar, Neto R, Faria J, Assad M et al. V Diretriz Brasileira De Dislipidemias e prevenção Da aterosclerose [Internet]. [cited 2019 Jul 6]. Available from: www.arquivosonline.com.br
57. Pinheiro de Andrade J, Nobre F, Tavares A, Brandão AA, Felipe Sanjuliani A, da Rocha Nogueira A, et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Coordenador de normatizações e diretrizes da sBC Coordenador Geral PartiCiPantes da reunião Plenária [Internet]. [cited 2019 Jul 6]. Available from:
<http://www.scielo.br/pdf/abc/v95n1s1/v95n1s1.pdf>
58. Critério Brasil - ABEP [Internet]. [cited 2020 Jan 4]. Available from:
<http://www.abep.org/criterio-brasil>
59. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a

- WHO Expert Committee. Vol. 854, World Health Organization technical report series. 1995. p. 1–452.
60. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estupo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. *Rev Bras Atividade Física Saúde* [Internet]. 2012;6(2):5–18. Available from: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/RBAFS/article/view/931>
 61. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo - IPCA e Índice Nacional de Preços ao Consumidor – INPC [Internet]. Índice de Preços ao Consumidor Amplo. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidor-amplo.html?=&t=o-que-e>
 62. BENZECRY, E.H.; PINHEIRO, A.B.V.; LACERDA, E.M.A.; GOMES MCS. DA, COSTA V. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseira. Atheneu, editor. Rio de Janeiro; 2008.
 63. Previdelli ÀN, Andrade SC De, Pires MM, Fereira SRG, Fisberg RM, Marchioni DM. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian. *Rev Saúde Pública*. 2011;45(4):794–8.
 64. Guenther PM, Reedy J, Krebs-Smith SM. Development of the Healthy Eating Index-2005. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2008 Nov [cited 2019 Jul 6];108(11):1896–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18954580>
 65. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-Analysis: Secondary Prevention Programs for Patients with Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2019 May 5];143(9):659. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00010>
 66. Clara K. Epidemiology and Prevention Association of Diet, Exercise, and Smoking Modification With Risk of Early Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndromes. 2010 [cited 2019 Feb 9]; Available from:

<http://circ.ahajournals.org>

67. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Guideline AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. 2011 [cited 2019 Feb 9]; Available from: <http://circ.ahajournals.org>
68. Cole JA, Smith SM, Hart N, Cupples ME. Systematic review of the effect of diet and exercise lifestyle interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2010 Dec 19 [cited 2019 May 6];2011:232351. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21197445>
69. Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity – A Comprehensive Review. *Circulation* [Internet]. 2016 Jan 12 [cited 2019 Jul 6];133(2):187. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26746178>
70. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, Lampousi A-M, Knüppel S, Iqbal K, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2017 Apr 26 [cited 2019 Jul 6];105(6):ajcn153148. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/105/6/1462-1473/4569801>
71. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Nov 4 [cited 2019 Jul 6];390(10107):2050–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28864332>
72. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I BRAZILIAN GUIDELINES ON CARDIOVASCULAR PREVENTION [Internet]. Vol. 101. 2013 [cited 2019 Jul 6]. Available from: www.arquivosonline.com.br
73. Bouchard DR, Baillargeon JP, Gagnon C, Brown C, Langlois MF. Impact of health professionals' contact frequency on response to a lifestyle intervention

- with individuals at high risk for diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2012 May [cited 2020 Mar 29];96(2):129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22245692>
74. Herman WH, Edelstein SL, Ratner RE, Montez MG, Ackermann RT, Orchard TJ, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of diabetes prevention among adherent participants. *Am J Manag Care*. 2013 Mar;19(3):194–202.
 75. Schröder H, Gomez SF, Ribas-Barba L, Pérez-Rodrigo C, Bawaked RA, Fito M, et al. Monetary Diet Cost, Diet Quality, and Parental Socioeconomic Status in Spanish Youth. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 11];11(9):e0161422. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622518>
 76. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford University Press; 2016.
 77. Baranowski T. 24-Hour Recall and Diet Record Methods. In: *Nutritional epidemiology*. 3 ed. Oxford University Press; 2013.

ANEXO 1 – Parecer Consubstanciado do CEP

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: um ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Bernardete Weber

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 03218512.0.3002.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.454.980

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto que tem como Centro Coordenador e Patrocinador o Instituto de Pesquisa IP - HCOR. A Faculdade de Saúde Pública da USP foi incluída como instituição coparticipante, em emenda de 01/11/2017, sendo o pesquisador responsável, na FSP, o Prof. Alexandre Chiavegatto Filho. O período de recrutamento foi 06/08/12 a 06/08/13, com seguimento até 30/11/2017.

O estudo é um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, nacional, para avaliar a efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (DICA Br). Serão incluídos 1720 pacientes com doença arterial coronariana, doença arterial periférica ou AVC, de 40 centros de saúde no Brasil. Os participantes serão randomizados para

dois grupos: intervenção) recebe o PABC, 4 visitas presenciais e 10 telefonemas para verificação de desfecho clínico, de modificação na medicação, de dúvidas e de adesão à dieta; controle) orientação nutricional usual para tratamento de DCV, 3 visitas presenciais e 2 telefonemas para verificação de desfecho clínico e de modificação na medicação. Os desfechos de interesse incluem, eventos clínicos (parada cardíaca, IAM, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica, hospitalização por angina, ou óbito). Os grupos serão acompanhados ao longo de 12 meses e as comparações realizadas com o uso de modelos lineares mistos contemplando a dependência entre as medidas do mesmo paciente.

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP

Continuação do Parecer: 2.454.980

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (PABC) na redução de: parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica, angina, ou óbito por todas as causas.

Objetivo Secundário:

Avaliar a efetividade do plano alimentar na redução de óbito cardiovascular e fatores de risco (colesterol total, LDL, glicemia, pressão arterial, IMC, circunferência da cintura; Comparar o padrão alimentar antes e após o Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor; Avaliar a efetividade do plano alimentar na redução do diagnóstico câncer; Avaliar o efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na ingestão calórica da dieta, assim como de ácidos graxos, sódio, fibras e vitaminas e minerais antioxidantes; Comparar a ingestão calórica e de nutrientes do grupo DICA Br com o grupo controle; Avaliar a compreensão da educação nutricional no grupo intervenção.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente projeto de pesquisa não envolve a realização de procedimentos novos, pois a intervenção dietética já é recomendado pelas diretrizes brasileiras para tratamento de doenças cardiovasculares. A dieta para tratamento de DCV já é aprovada e recomendada, sendo que todos os sujeitos do estudo receberão esta orientação dietética. Apenas os pacientes do grupo intervenção receberão essas orientações adaptadas com alimentos brasileiros e de fácil acesso à população. Desde já, confirmamos que os pesquisadores deste estudo estão comprometidos com o sigilo e confidencialidade de todo e qualquer dado obtido, bem como com a privacidade dos sujeitos de pesquisa.

Benefícios:

A comprovação da efetividade de um programa alimentar brasileiro cardioprotetor através da condução de um ensaio clínico randomizado de larga escala, com representatividade nacional, embasado nas políticas públicas de promoção da saúde e hábitos saudáveis de vida, permitirá a elaboração de programas nacionais específicos para a redução de novos eventos cardiovasculares. Ainda, uma vez a efetividade comprovada na prevenção secundária, sugere-se a extrapolação para

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP

Continuação do Parecer: 2.454.980

a prevenção primária, o que pode ser adotado em políticas públicas para prevenção e tratamento das DCV.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa bastante relevante a área e com trabalho de campo já finalizado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os termos obrigatório, já aprovados pelo CEP do HCor.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Avaliacao_IP_DICA_2017_1101.pdf	01/11/2017 17:42:48	Bernardete Weber	Aceito
Outros	Justificativa_Emenda_protocolo_v8.pdf	01/11/2017 17:42:04	Bernardete Weber	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_V8.pdf	01/11/2017 17:41:29	Bernardete Weber	Aceito
Outros	emenda_06_03_2017.pdf	06/03/2017 16:09:40	Bernardete Weber	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_V7.pdf	06/03/2017 16:08:14	Bernardete Weber	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEdieta_Cardio_8_2.pdf	06/03/2017 16:07:30	Bernardete Weber	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEdieta_Cardio_8_1.pdf	06/03/2017 16:06:59	Bernardete Weber	Aceito
Outros	justificativa_adendo_25_04_2016.pdf	25/04/2016 16:01:02	Bernardete Weber	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_V6.pdf	25/04/2016 15:58:04	Bernardete Weber	Aceito
Outros	adendo_12_01_2015.pdf	01/12/2015 12:33:08	Bernardete Weber	Aceito

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

ANEXO 2 – Autorização Centro Coordenador do estudo

São Paulo, 07 de junho de 2016

Autorização para realização de subestudos do DICA Br

Nome do centro: Centro coordenador - HCor

Nome do coordenador do centro DICA Br: Camila Ragne Torreglosa

Nome do autor do estudo: Camila Ragne Torreglosa

Nome da instituição promotora do ~~subestudo~~: Universidade de São Paulo, Programa de Pós-Graduação ~~saúde~~ Global e Sustentabilidade

Orientador: Alexandre ~~Chiavegatto~~ Filho

Título: Análise de custo-efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (DICA-BR): um estudo randomizado de 2.535 indivíduos com doença cardiovascular.

Objetivos: Investigar o custo efetividade do programa alimentar brasileiro cardioprotetor.

Finalidade: tese de doutorado – data prevista para defesa ~~jul~~/2020

AUTORIZAÇÃO: Análise de custo-efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (DICA-BR), utiliza dados baseline e final de todos os participantes do DICA Br. Estudo autorizado.

Dra Bernardete Weber
Pesquisadora Principal
Estudo ~~DICA~~ Br

ANEXO 3 – Coleta de preços dos alimentos

Orientação para coleta de preços

Procure o supermercado mais popular da sua cidade. Você deverá anotar os preços dos alimentos listados de pelo menos duas marcas (quando disponíveis).

Local: Pelotas

Data de início:

Data de término:

Responsável: Olivia S. Farias

Supermercado:

Nome	Tipo	Embalagem de compra	Peso bruto de compra (g)	Preço Marca 1	Nome da Marca 1	Preço Marca 2	Nome da Marca 2	Preço Marca 3	Nome da Marca 3
Abacate, cru	1		300						
Abacaxi	1		750						
Abacaxi em calda	1		340						

Escreva o nome do supermercado

Atenção! Não reescreva ou modifique essas colunas e linhas

- **Embalagem de compra:** selecione como o alimento é vendido no supermercado. Ex. arroz é vendido em pacote; água em garrafa; alface em maço etc.
- **Peso bruto de compra (g):** preencha em gramas (sem vírgulas ou pontos) quanto pesa a embalagem disponível para venda. Ex: o pacote arroz tem 5000 gramas; uma lata de milho 200 gramas.

Para alimentos vendidos a granel anote: 1000 na coluna peso bruto e o preço do kg do alimento. Quando não tiver o preço do kg pese uma unidade, cacho ou maço médios. E preencha o peso e o preço da quantidade que foi pesada.

IMPORTANTE: Os preços das diferentes marcas serão comparados. Então é importante procurar embalagem de mesmo tamanho (pesos iguais).

- **Preço marca:** anotar o preço do produto em reais. Evite produtos em promoção. Quando alimento não tiver marca (Ex. frutas, verduras...), anotar apenas uma opção.
- **Nome da marca:** escreva o nome da marca. Utilize esse espaço para colocar alguma observação sobre o produto.

OBS: Existirão alimentos repetidos. Neste caso basta copiar e colar os valores.

ANEXO 4: Amostra fichas de coleta

DADOS BASAIS

Identificação

n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente DATA / /

1. Antropometria

Peso 1(Kg) Altura (m.) Peso 2(Kg) IMC (Kg/m²) Peso médio(kg) Circunferência da cintura 1 (cm) Circunferência da cintura 2 (cm) Circunferência da cintura média (cm)

1. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg) Pressão arterial diastólica (mmHg)

3. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl) LDL colesterol (mg/dl) HDL colesterol (mg/dl) Triglicérides (mg/dl) Glicemia de jejum (mg/dl)

4. Medicação

Anticoagulantes

AAS ☐ Sim ☐ NaoClopidogrel ☐ Sim ☐ NaoPrasugrel ☐ Sim ☐ NaoTicagrelor ☐ Sim ☐ NaoWarfarina ☐ Sim ☐ NaoOutro anticoagulante ☐ Sim ☐ Nao

Especificar _____

Anti hipertensivos

Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ NaoDiurético tiazídico ☐ Sim ☐ NaoInibidor de ECA ☐ Sim ☐ NaoBloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ NaoBloqueador de Renina ☐ Sim ☐ NaoAntagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ NaoAntilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Nao

Hipoglicemiantes

Metformina ☐ Sim ☐ NaoInsulina ☐ Sim ☐ NaoOutro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Nao

Especificar: _____

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____

DADOS BASAIS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

5. Características clínicas

Hipertensão arterial ☐ Sim ☐ Não

Diabetes Mellitus ☐ Sim ☐ Não

Dislipidemia ☐ Sim ☐ Não

História familiar de DAC ☐ Sim ☐ Não

Fumante ☐ Ex-fumante ☐ Nunca fumou ☐

Com que idade começou a fumar

Números de cigarros/dia

Com que idade parou de fumar

Frequência de exposição a outras pessoas fumando ☐ Nunca ☐ 1-2x/sem ☐ 3-6x/sem ☐ Diário ☐

6. Fator Atividade Física

- ☐ Sedentário
- ☐ Atividade leve
- ☐ Atividade média
- ☐ Atividade alta

CRF preenchido por: _____ Data: _____

RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR

Recordatório Data

Pesquisador

QUE DIA DA SEMANA FOI ONTEM? (PESQUISADOR: Você é quem deve responder esta questão, não solicite a resposta ao entrevistado)

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

ANEXO 5– Currículos

Aluna: Camila Ragne Torreglosa

Camila Ragne Torreglosa

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7076210957090456>

ID Lattes: **7076210957090456**

Última atualização do currículo em 24/10/2020

Doutoranda em Saúde Global e Sustentabilidade pela Universidade de São Paulo – USP. * Mestre em Nutrição Humana -USP.
Especialista e Nutrição Clínica - Centro Universitário São Camilo. Nutricionista formada - Centro Universitário São Camilo.
Atualmente é responsável monitoria de estudos clínicos na PRA Health Science (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Camila Ragne Torreglosa
Nome em citações bibliográficas	TORREGLOSA, C. R.;TORREGLOSA, CR;TORREGLOSA, CAMILA RAGNE;TORREGLOSA, CAMILA R.;TORREGLOSA, CAMILA R;TORREGLOSA, C.R.
Lattes iD	http://lattes.cnpq.br/7076210957090456
Orcid iD	https://orcid.org/0000-0002-9385-0148

Endereço

Endereço Profissional	PRA Health Science, PRA Health Science, Avenida Doutor Cardoso de Melo - de 941/942 a 1419/1420 Vila Olímpia 04548004 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 352747777
------------------------------	---

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Dias Porto

Alexandre Dias Porto Chiavegatto Filho

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/5517850224634709>

ID Lattes: **5517850224634709**

Última atualização do currículo em 06/10/2020

Possui graduação em Economia pela FEA/USP, doutorado direto em Saúde Pública pela FSP/USP e pós-doutorado na Universidade de Harvard. É Professor Livre Docente do Departamento de Epidemiologia da FSP/USP e orientador dos programas de pós-graduação de Saúde Pública e de Epidemiologia da USP. Atuou como professor convidado (2016) e pesquisador visitante (2017 e 2019) na Universidade de Harvard. Nos últimos anos, tem sido o Pesquisador Principal de projetos de inteligência artificial em saúde financiados pela FAPESP, CNPq, Microsoft e Fundação Lemann. Em 2015-2016 foi responsável pelo curso online Big Data em Saúde no Brasil, da parceria USP-Coursera, que teve mais de 8.500 alunos matriculados e representantes de todos os Estados brasileiros. É o diretor do Laboratório de Big Data e Análise Preditiva em Saúde (Labdaps) da FSP/USP. Atualmente é o coordenador da rede IACOV-BR (Inteligência Artificial para Covid-19 no Brasil), que tem como objetivo desenvolver algoritmos de machine learning para o diagnóstico e prognóstico de covid-19 nas cinco regiões brasileiras. Tem experiência em pesquisas na área de saúde pública, com ênfase em estatísticas de saúde e machine learning. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Alexandre Dias Porto Chiavegatto Filho
Nome em citações bibliográficas	Chiavegatto Filho, A.D.P.; CHIAVEGATTO FILHO, A. D. P.; Chiavegatto Filho, Alexandre Dias Porto; Filho, Alexandre Dias Porto Chiavegatto; Chiavegatto Filho, Alexandre DP; Chiavegatto, Alexandre Dias Porto; Chiavegatto Filho, Alexandre; Filho, Alexandre Chiavegatto; CHIAVEGATTO FILHO, ALEXANDRE D P; CHIAVEGATTO FILHO, A D P; CHIAVEGATTO FILHO, ALEXANDRE D. P.; DIAS PORTO CHIAVEGATTO FILHO, ALEXANDRE; Chiavegatto Filho, A. D. P.
Lattes iD	http://lattes.cnpq.br/5517850224634709

Endereço

Endereço Profissional	Faculdade de Saúde Pública, Av. Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira César 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617914 URL da Homepage: http://www.fsp.usp.br/alexandre
------------------------------	--