

**Universidade de São Paulo**

**Faculdade de Saúde Pública**

**Comparação entre cinco índices de adesão ao padrão da dieta mediterrânea e sua associação com inflamação sistêmica e transtornos mentais comuns em adultos e idosos residentes no município de São Paulo em 2015**

**Amália Almeida Bastos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

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

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Assoc. Sandra Maria Lima Ribeiro

São Paulo

2024

**Comparação entre cinco índices de adesão ao padrão da dieta mediterrânea e sua associação com inflamação sistêmica e transtornos mentais comuns em adultos e idosos residentes no município de São Paulo em 2015**

**Amália Almeida Bastos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

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

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup> Assoc. Sandra Maria Lima Ribeiro

**Tese simplificada**

São Paulo

2024

## RESUMO

Bastos AA. **Comparação entre cinco índices de adesão ao padrão da dieta mediterrânea e sua associação com inflamação sistêmica e transtornos mentais comuns em adultos e idosos residentes no município de São Paulo em 2015.** 2024. [Tese -Programa de Pós-Graduação de Nutrição em Saúde Pública]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2024.

**Introdução:** A adesão ao padrão da dieta mediterrânea (PDM) é fortemente reconhecida pelo seu papel na prevenção de doenças crônicas. A sua relevância, além de outras funções, tem sido atribuída ao seu desempenho anti-inflamatório. Uma alta adesão ao PDM pode atenuar vias de sinalização inflamatória envolvendo os sistemas nervoso, endócrino e imune, relacionadas ao desenvolvimento de transtornos mentais. Na literatura são descritas algumas propostas de análise baseadas nos índices de adesão ao PDM que se diferenciam quanto às suas estruturas e metodologias, e pouco se investiga sobre a concordância entre eles, especialmente em populações não-mediterrâneas. Os diferentes índices disponíveis são construídos a partir de diferentes abordagens com relação à população avaliada, o que pode resultar em achados significativamente diferentes.

**Objetivos:** Avaliar e comparar cinco propostas de índices de adesão ao PDM; investigar a associação entre o PDM, inflamação sistêmica e os TMC entre adultos e idosos residentes no município de São Paulo. **Métodos:** Foram utilizados dados da população adulta e de idosos do Inquérito de Saúde de São Paulo de 2015 (ISA-Capital 2015), estudo transversal de base populacional. O Self Reporting Questionnaire-20 foi utilizado para identificar a presença de TMC. A adesão ao PDM foi avaliada a partir de cinco diferentes índices dietéticos (Mediterranean diet scale (MDS), Mediterranean diet Score (MedDietscore), Mediterranean dietary pattern (MDP), Mediterranean Adequacy Index (MAI) and Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS)), utilizando dados de consumo alimentar obtidos a partir de dois Recordatórios alimentares de 24 horas (R24h). Esses índices foram posteriormente comparados quanto à correlação e concordância entre seus resultados e a validade convergente de cada um foi testada por meio de análise fatorial confirmatória (AFC). O perfil inflamatório foi investigado por um Escore de inflamação sistêmica de baixo grau (*LGSF score*), construído com base nos níveis

plasmáticos de biomarcadores pró e anti-inflamatórios de inflamação proteína C-reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-10 (IL-10) e adiponectina). Inicialmente foi investigada a associação entre o índice de adesão ao PDM com melhor validade convergente e perfil inflamatório por meio de modelos (ajustados e não ajustados) de regressão linear. Em seguida, foram estimados os efeitos direto, indireto e total do PDM sobre os TMC, incluindo a inflamação sistêmica como variável mediadora. Foi adotado nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** Manuscrito 1 - As maiores correlações foram encontradas entre os índices MDP e MAI ( $r = 0,76$ ; IC 95% 0.74-0.79) e entre MDP e MDS ( $r = 0,72$ ; IC 95% 0.69-0.75). As maiores concordâncias observadas foram moderadas, entre MDP v. MAI ( $\kappa = 0,57$ ,  $P < 0,001$ ) e MDP v. MDS ( $\kappa = 0,48$ ,  $P < 0,001$ ). A qualidade do ajuste do modelo que definiu o constructo do MedDietscore (RMSEA = 0.033, IC 90% 0.02-0.042; SRMR = 0.042) e MSDPS (RMSEA = 0.028, IC 90% 0.019- 0.037; SRMR = 0.031) apresentou valores aceitáveis para índices de ajuste absoluto. Leguminosas, azeite de oliva, relação MUFA:SFA e cereais integrais com leguminosas foram mais relevantes para caracterizar o PDM (cargas fatoriais  $\geq 0,50$ ). Manuscrito 2 - Somente nos idosos, a alta adesão ao PMM significou uma menor pontuação do LGSÍ de 11,5%. Idosos classificados com alta adesão ao PMM diferiram por consumirem menor consumo de carnes e laticínios integrais. Entre os idosos, a ingestão de vegetais e azeite esteve inversamente associada aos níveis de inflamação sistêmica. Manuscrito 3 - O maior efeito observado nos modelos testados foi o MDP sobre o LGSÍ em idosos. O PDM apresentou efeitos diretos (SC = -0,247;  $p = 0,001$ ) e totais (SC = -0,315;  $p < 0,001$ ) negativos e médios sobre a inflamação sistêmica. O PDM também teve um efeito indireto pequeno e negativo sobre o nível de inflamação mediado pelo IMC (SC = -0,068;  $p = 0,017$ ). O segundo maior efeito observado foi o efeito direto (pequeno e negativo) da adesão ao PMM sobre os TMC em idosos (SC = -0,182;  $p = 0,048$ ). O efeito indireto do MDP sobre o TMC mediado pela inflamação não foi significativo (SC = 0,001;  $p = 0,948$ ). O mesmo resultado foi encontrado em relação ao efeito direto da inflamação sistêmica sobre os TMC (SC = -0,007;  $p = 0,948$ ). Quanto ao ajuste do modelo, os índices de ajuste indicaram o bom ajuste dos dois modelos (adultos e idosos). **Conclusões:** O presente estudo mostrou que seguindo as etapas metodológicas apresentadas, é possível identificar os índices mediterrâneos que melhor refletem o seu objetivo em avaliar a adesão ao padrão da dieta mediterrânea em populações não-mediterrâneas e dessa forma guiar os elementos desse padrão alimentar que podem ser

encorajados para garantir o seu papel protetor sobre a saúde mental e o nível de inflamação sistêmica, especialmente em idosos.

**Palavras-chave:** adulto, idoso, índices dietéticos, padrão da dieta mediterrânea, inflamação sistêmica, transtornos mentais comuns.

## ABSTRACT

Bastos AA. **Comparison between five indices of adherence to the Mediterranean dietary pattern and their association with systemic inflammation and common mental disorders in adults and elderly people living in the city of São Paulo in 2015.** 2024. [Doctoral research Project presented to the Nutrition in Public Health Graduate Program]. São Paulo: Faculty of Public Health of the University of São Paulo, 2024.

**Introduction:** Adherence to the Mediterranean dietary pattern (MDP) is strongly recognized for its role in the prevention of chronic diseases. The relevance of this dietary pattern, in addition to other functions, has been attributed to its anti-inflammatory performance. A high adherence to the MDP can attenuate inflammatory signaling pathways involving the nervous, endocrine and immune systems, related to the development of mental disorders. In the literature there are different proposals for analysis based on indexes of adherence to the MDP. These proposals differ in terms of their structures and methodologies, and little is investigated about the agreement between them, especially in non-Mediterranean populations. The different available indexes are constructed from different approaches in relation to the population evaluated, which can result in different findings. **Objectives:** Evaluate and compare five proposals for adherence rates to the MDP; investigate the association between MDP, systemic inflammation and CMD among adults and elderly people living in the city of São Paulo. **Methods:** Data from the adult and elderly population from the 2015 São Paulo Health Survey (ISA-Capital 2015), a population-based cross-sectional study, were used. The Self Reporting Questionnaire-20 was used to identify the presence of CMD. Adherence to the PDM was assessed using five different dietary indexes (Mediterranean diet scale (MDS), Mediterranean diet Score (MedDietscore), Mediterranean dietary pattern (MDP), Mediterranean Adequacy Index (MAI) and Mediterranean-Style Dietary Pattern Score (MSDPS)), using food consumption data obtained from two 24-hour dietary recalls (R24h). These indexes were subsequently compared regarding the correlation and agreement between their results and the convergent validity of each one was tested using confirmatory factor analysis (CFA). The inflammatory profile was investigated using a Low-Grade Systemic Inflammation Score (LGSi score), constructed based on plasma levels of pro- and anti-inflammatory biomarkers, C-reactive protein (CRP), tumor

necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-10 (IL-10) and adiponectin). Initially, the association between the MDP index with better convergent validity and the inflammatory profile was investigated using linear regression models (adjusted and unadjusted). Next, the direct, indirect and total effects of MDP on CMD were estimated, including systemic inflammation as a mediating variable. A significance level of 5% ( $p < 0.05$ ) was adopted for the statistical tests (Stata v.14 and Mplus Version 8.7) **Results:** Manuscript 1 - The highest correlations were found between the MDP and MAI indexes ( $r = 0.76$ ; 95% CI 0.74-0.79) and between MDP and MDS ( $r = 0.72$ ; 95% CI 0.69-0.75). The greatest agreements observed were moderate, between MDP v. MAI ( $\kappa = 0.57$ ,  $P < 0.001$ ) and MDP v. MDS ( $\kappa = 0.48$ ,  $P < 0.001$ ). The goodness of fit of the model that defined the MedDietscore construct (RMSEA = 0.033, 90% CI 0.02-0.042; SRMR = 0.042) and MSDPS (RMSEA = 0.028, 90% CI 0.019- 0.037; SRMR = 0.031) presented acceptable values for absolute fit indices. Legumes, olive oil, MUFA:SFA ratio and whole grains with legumes were most relevant to characterize the MDP (factor loadings  $\geq 0.50$ ). Manuscript 2 - Only among the elderly, high adherence to the MDP meant a lower LGSI score of 11.5%. Elderly people classified as having high adherence to the MDP differed consuming less meat and full-fat dairy products. Among the elderly, vegetable and olive oil intake was inversely associated with levels of systemic inflammation. Manuscript 3 - The greatest effect observed in the tested models was the MDP on the LGSI in the elderly. MDP showed direct (SC = -0.247;  $p = 0.001$ ) and total (SC = -0.315;  $p < 0.001$ ) negative and medium effects on systemic inflammation. MDP also had a small, negative indirect effect on the level of inflammation mediated by BMI (SC = -0.068;  $p = 0.017$ ). The second largest effect observed was the direct effect (small and negative) of adherence to the PDM on CMD in older adults (SC = -0.182;  $p = 0.048$ ). The indirect effect of MDP on CMD mediated by the LGSI was not significant (SC = 0.001;  $p = 0.948$ ). The same result was found in relation to the direct effect of systemic inflammation on CMD (SC = -0.007;  $p = 0.948$ ). Regarding model fit, the fit indices indicated the good fit of the two models (adults and elderly). **Conclusions:** The present study showed that following the methodological steps presented, it is possible to identify the Mediterranean indexes that best reflect the objective of evaluating adherence to the Mediterranean diet pattern in a non-Mediterranean population and thus guide the elements of this dietary pattern that can be encouraged to ensure its protective role on mental health and the level of systemic inflammation, especially in the elderly.

**Keywords:** adult, older adults, dietary indexes, mediterranean dietary pattern, inflammation, common mental disorders.



## INTRODUÇÃO

### Saúde mental e transtornos mentais comuns

A saúde mental é imprescindível para saúde e bem-estar geral da população e um direito humano básico. Dentre outras implicações, investir em atenção e cuidado da saúde mental para todos promove a saúde pública ao contribuir com a manutenção da capacidade de realizar atividades diárias e no trabalho sem prejuízos, tomar decisões, manter boas relações sociais, melhorar a qualidade e expectativa de vida de pessoas com transtorno mental (WHO, 2012; WHO, 2022). O próprio conceito de saúde proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), "Um estado de completo bem-estar físico, **mental** e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade", mostra a relevância da saúde mental no contexto geral de saúde da população (OMS, 1978).

Como já é bem difundido, ao longo dos últimos anos percebeu-se uma transição epidemiológica, o que significa um aumento nas prevalências de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) em contraposição às doenças infecciosas (ATUN, 2015). No caso dos transtornos mentais, houve um aumento da prevalência de 48,1% no período de 1990 a 2019, o que representa o acometimento de uma em cada oito pessoas em 2019. Os transtornos de ansiedade e depressivo são apontados como os mais prevalentes entre homens e mulheres, aumentando respectivamente 54,6% e 63,7% nesse mesmo período (GBD, 2020).

Doenças relacionadas ao comprometimento da saúde mental estão entre as mais incapacitantes. No mundo, o transtorno depressivo e de ansiedade ocuparam a sexta e décima quinta posição entre as principais causas de anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability adjusted life of years – DALYs*) em pessoas com idade entre 25 e 49 anos (3,5% e 2%, respectivamente) em 2019. Entre o grupo etário com 50 a 75 anos, os transtornos depressivos foram responsáveis por 1,7% de DALYs, ocupando a décima quarta posição (GBD, 2020). De acordo com dados do *Global Burden of Disease Study 2017* (GBD 2017), a prevalência de depressão no Brasil foi de 3,3% e 3,37% em São Paulo, sendo responsável por mais de 1 bilhão de anos vividos com incapacidade (*Years lived with disability – YLDs*) no país, o quarto no mundo (BONADIMAN et al., 2020). Ainda de acordo com esses dados, no Brasil, os transtornos de dor de cabeça, de ansiedade e depressivo são a segunda, terceira e quarta causas de YLDs e a segunda, quarta e terceira no estado de São Paulo, respectivamente (BONADIMAN et al., 2020).

Os transtornos mentais não estão relacionados apenas a questões biológicas, mas também questões sociais, o que inclui aspectos da vida profissional, gerando importantes custos indiretos globais, além dos custos diretos com tratamento (TRAUTMANN et al., 2016). Dados referentes ao ano de 2010 apontam que o custo econômico total com transtornos mentais foi de US\$2.5 trilhões e, ao contrário de outras DCNTs, as perdas econômicas pela redução de produtividade e renda (US\$1.7 trilhões) superam os custos com os cuidados de saúde (hospitalização, visita médica e medicação) (US\$0.8 trilhões). Em um período de 20 anos (2010 a 2030), a carga econômica dessas doenças irá aumentar de US\$8.5 trilhões para US\$16.1 trilhões (BLOOM et al., 2011)

O subdiagnóstico e consequente ausência de tratamento de transtornos mentais na população ainda são comuns, o que dificulta o planejamento de intervenções. A utilização de instrumentos de rastreio psiquiátrico e neurológico de fácil aplicação e baixo custo é uma estratégia capaz de auxiliar na mudança dessa realidade (WHO, 2001; SEN et al., 1987). A Organização Mundial de Saúde (OMS) coordenou o estudo colaborativo sobre Estratégias para expandir os cuidados de saúde mental que desenvolveu o *Self Reporting Questionnaire (SRQ)* para ser utilizado como método de rastreio de transtornos psiquiátricos na população geral, especialmente em países em desenvolvimento (HARDING et al., 1980).

A versão do SRQ validada no Brasil (SRQ-20) adotou 20 questões, das 30 que compõem a sua versão original, para rastreamento de transtornos mentais não-psicóticos (MARI e WILLIAMS, 1986). Seguindo os quatro domínios de sintomas que definem os Transtornos mentais comuns (TMC) pelo SRQ-20 (humor depressivo-ansioso, decréscimo de energia vital, sintomas somáticos e pensamentos depressivos), estes correspondem à classificação de transtornos depressivos, relacionados com ansiedade, somatoformes e outros transtornos neuróticos, principalmente neurastenia (GOLDBERG, 1994; WHO, 1994). Apesar dessa ferramenta de rastreio não ser suficiente para elaboração de diagnósticos, é possível identificar pessoas em estado de sofrimento psíquico e que, portanto, apresentam risco para os transtornos mencionados.

Os transtornos depressivos e de ansiedade, dentre os quatro tipos de transtornos mentais com sintomas mais característicos dos TMC, são os que mais acometem a população. A maior prevalência de transtornos depressivos é observada entre pessoas com idade entre 60 e 64 anos, de aproximadamente 8% (WHO, 2017). Já os transtornos de ansiedade parecem acometer mais adultos com idade entre 40 e 49 anos, com prevalência de aproximadamente 6% (WHO, 2017). Dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013

(IBGE, 2014) apontaram uma prevalência de depressão de 7.6% na população com 18 anos ou mais de idade e é observada uma maior proporção de depressão (11,1%) entre idosos com idade entre 60 e 64 anos.

Na cidade de São Paulo, um estudo com amostra representativa de moradores com 18 anos ou mais (n=5037) encontrou uma prevalência de 29.6%, prevalecendo ansiedade (19.9%) e transtornos de humor (11%) (ANDRADE et al., 2012). A partir de estudos que investigaram a presença dos TMC como desfecho no Brasil, foram encontradas prevalências de quase 20% entre moradores com 15 anos ou mais idade da área urbana do município de São Paulo e de 25.3% no grupo etário de 60 anos ou mais (SANTOS et al., 2019). Também foi encontrada uma maior prevalência entre idosos no município de Campinas (29,7%) (BORIM et al., 2013).

De acordo com OMS, previsões para dados futuros são preocupantes, pois haverá um aumento no número de pessoas que sofrem de transtornos mentais, indicando que em 2030 a principal causa de carga global de doença será a depressão (WHO, 2012). Considerando que maiores prevalências de transtornos mentais são observadas na presença de fatores de risco modificáveis de estilo de vida, como sedentarismo, fumo e alimentação inadequada (ROCHA et al., 2011; COSTA et al., 2019; ADAN et al., 2019), a recomendação é que seja prioridade investir no cuidado com desfechos de saúde mental. Compreender o comportamento da população acerca desses hábitos é imprescindível para proteger a saúde de pessoas com transtornos mentais definidos e aquelas com sintomas iniciais menos graves (WHO, 2012).

### **Adesão ao Padrão da dieta mediterrânea**

Ao longo dos anos, os estudos que investigam o papel da dieta sobre a saúde das pessoas evoluíram de uma abordagem reducionista/tradicional, ou seja, baseada na dimensão apenas do nutriente ou do alimento, para uma visão multidimensional (MOZAFFARIAN et al., 2018). Os aspectos por trás dessa evolução incluem a necessidade de analisar a dieta na sua totalidade, pois sabe-se que os nutrientes e alimentos que a compõem não atuam isoladamente, mas sim sinergicamente e correlacionados (OCKÉ, 2013; JACOBS et al., 2009). Nesse contexto, o padrão alimentar, definido como a quantidade, proporção, variedade e a frequência com que diferentes alimentos, bebidas e nutrientes são

consumidos, passou a ser considerado a abordagem que melhor traduz as relações entre dieta e doença (HU, 2002; TAPSELL et al, 2016).

Atualmente, o padrão da dieta mediterrânea (PDM) é um dos mais amplamente explorados e historicamente, representa os hábitos alimentares de regiões banhadas pelo Mar mediterrâneo, especialmente Grécia e Sul da Itália (RADD-VAGENAS et al., 2017). Tradicionalmente, o PDM é caracterizado pela alta ingestão de vegetais, frutas, oleaginosas, cereais (preferencialmente integrais), moderado a alto consumo de peixe, baixa ingestão de ácidos graxos saturados e alta de insaturados, principalmente de azeite de oliva; ingestão baixa a moderada de laticínios com alto teor de gordura (principalmente queijo e iogurte), baixo consumo de carne vermelha e seus derivados; e consumo moderado de álcool, principalmente proveniente do vinho, que deve ser consumido preferencialmente durante as refeições (WILLETT et al., 1995). Reconhecida como uma *plant-based diet*, também prioriza alimentos frescos, produzidos localmente e sem ou com mínimas modificações do seu estado natural (MARTINEZ-GONZALEZ et al., 2017; HACHEM et al., 2016).

As primeiras investigações envolvendo a dieta de populações mediterrâneas foram realizadas em 1948, por pesquisadores da Fundação Rockefeller dos Estados Unidos da América (EUA). O objetivo era buscar melhorias para as "más" condições de vida da população cretense resultantes da Segunda Guerra Mundial. Após uma investigação ampla, observou-se que os hábitos alimentares dessa população eram nutricionalmente saudáveis (ALLBAUGH, 1953). Apenas na década de 1980, a relação entre a dieta da população de Creta e a saúde ficou reconhecida, a partir das publicações do estudo denominado “*Seven Country Studies*” (KEYS, 1970). Comparativamente a populações de 16 regiões entre sete países (Estados Unidos, Japão, Finlândia, Holanda, Itália, Grécia e Iugoslávia), as menores taxas de mortalidade e de incidências de doença cardíaca coronária foram encontradas na ilha de Creta.

Com o passar dos anos, o interesse por estudos envolvendo o padrão alimentar de populações mediterrâneas foi aumentando. Para possibilitar a investigação da sua relação com desfechos de saúde em estudos epidemiológicos, a dieta mediterrânea passou a ser operacionalmente definida pela abordagem orientada por hipótese. Esta define padrões da dieta *a priori*, por índices e escores de pontuações quanto à adesão ao consumo de diversos alimentos e/ou nutrientes previamente determinados (SCHULZE e HOFFMANN, 2006; KANT, 2004; PANAGIOTAKOS et al., 2009).

O índice *Mediterranean diet score* (MDS) foi o primeiro descrito na literatura, e construído com base nos hábitos alimentares da população grega, sendo, portanto, um dos mais comumente utilizados. No seu cálculo, a mediana de consumo dos seus componentes alimentares da própria população é utilizada como ponto de corte para construir a pontuação correspondente ao nível de adesão de cada participante da amostra investigada (TRICHOPOULOU et al., 1995; TRICHOPOULOU et al., 2003). Este é o caso de um índice em que o resultado é dependente da população estudada, característica apontada como uma importante limitação pelos seguintes aspectos: i) impossibilidade de extrapolar os achados para outras amostras; ii) mesmo aqueles com alta adesão ao PDM podem apresentar consumo inadequado dos componentes benéficos (por exemplo: frutas, vegetais, etc.) e elevado dos componentes que contribuem negativamente para a adesão, como carne vermelha e laticínios, especialmente em populações não-mediterrâneas (BACH et al., 2006; D'ALESSANDRO e DE PERGOLA, 2018).

Uma alternativa a essa característica é elaborar pontuações que utilizem pontos de corte baseados em recomendações de consumo dos grupos de alimentos, como porções mensais, semanais e diárias, definidas pela pirâmide da dieta mediterrânea (RUMAWAS et al., 2009; PANAGIOTAKOS et al., 2006; BACH et al., 2006). Esse é o caso do índice *Mediterranean dietary score (MedDietScore)*, também elaborado com base na população da Grécia (PANAGIOTAKOS et al., 2006). Comparativamente à proposta anterior de Trichopoulou et al. (1995, 2003), apesar de ambos os índices serem originalmente mediterrâneos, eles diferem no sistema de pontuação e no número e tipo de componentes alimentares incluídos, sistema dicotômico (0-1) e nove componentes no *MDS*, entre grupos de alimentos/alimentos e proporção entre nutrientes, e sistema ordinal (0-5) e onze grupos alimentares/alimentos no *MedDietScore* (TRICHOPOULOU et al., 1995; TRICHOPOULOU et al., 2003; PANAGIOTAKOS et al., 2006; D'ALESSANDRO e DE PERGOLA, 2018).

Dentro da tradicional definição de Dieta Mediterrânea, algumas diferenças são direcionadas às peculiaridades alimentares referentes a cada região mediterrânea, como massas na Itália, vinho na França e vegetais na Grécia (DERNINI e BERRY, 2016; SOFI, 2009). Assim, posteriormente, outros índices foram propostos, alguns baseados na construção do *MDS* e do *MedDietScore*, e originalmente aplicados em populações de outros países mediterrâneos para atender as particularidades de cada país, como Itália (ALBERTI-FIDANZA et al., 1999; AGNOLI et al., 2011), França (GERBER et al., 2000; GERBER, 2006) e Espanha (SANCHEZ-VILLEGAS et al., 2002; SÁNCHEZ-TAÍNTA

et al., 2008; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al., 2012; SOTOS-PRIETO et al., 2015). Além disso, alguns desses índices diferem quanto à metodologia empregada no seu cálculo. A maioria deles trabalha com o esquema de atribuir mais ou menos pontos para componentes julgados como positivos ou negativos, ou aplicam a proporção entre componentes e soma ou subtração do consumo padronizado de cada componente (BACH et al., 2006).

Apesar de ser possível a aplicação da maioria desses índices em outras populações, o desenvolvimento de índices para avaliar a adesão a dieta mediterrânea também se estendeu a populações não-mediterrâneas de países da Europa (HAVEMAN-NIES et al., 2002; KNOOPS et al., 2004; TRICHOPOULOU et al., 2005; CADE et al., 2011; BUCKLAND et al., 2013) e da América, como Estados Unidos (RUMAWAS et al., 2009; FUNG et al., 2005), Canadá (GOULET et al., 2003) e Chile (LEIGHTON et al., 2009). Devido às diferenças conhecidas entre padrões alimentares definidos como saudáveis, como o PDM, e o padrão alimentar ocidental (CENA e CALDER, 2020), uma adaptação de alguns índices consistiu em incluir, além da carne e laticínios, outros componentes alimentares não-mediterrâneos (bebidas açucaradas, doces, gorduras de origem animal, etc.) para serem contabilizados negativamente ao nível de adesão ao PDM (SOTOS-PRIETO et al., 2015; SCHRODER et al., 2011; RUMAWAS et al., 2009; ALBERTI-FIDANZA et al., 1999).

Da mesma forma que os benefícios de uma alta adesão ao PDM são atribuídos ao sinergismo entre os seus nutrientes, também é necessário considerar o efeito antagonístico decorrente da interação com os nutrientes comuns de uma dieta ocidental (JACOBS E TAPSELL, 2013). Nesse contexto, em estudo anterior conduzido por nosso grupo de pesquisa, foi observado que no caso em que as particularidades inerentes às características dos alimentos do PDM não sejam atendidas, por exemplo, incluindo vegetais enlatados, suco de fruta com adição de açúcar e cereais refinados nos seus respectivos grupos, os benefícios de uma alta adesão ao PDM podem não ser observados. Por outro lado, quando a população não é diferenciada quanto ao consumo desses alimentos, o efeito protetor direto da dieta mediterrânea sobre a saúde pode depender da ausência do efeito de possíveis fatores de confusão, como os de estilo de vida. É importante mencionar que o índice aplicado para avaliar a adesão ao PDM foi o *MDS* proposto por Trichopoulou et al. (1995, 2003) (BASTOS et al., 2020).

Apesar das diferenças entre populações mediterrâneas e não-mediterrâneas, o uso de um índice alimentar de adesão ao PDM é um primeiro importante e necessário passo para tornar essa investigação mais clara e criteriosa (BACH et al., 2006; HOFFMAN e

GERBER, 2013). No entanto, mesmo diante do fato de que existem diversas ferramentas descritas na literatura com estruturas e metodologias diferentes (HERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2015; BURGGRAF et al., 2018), o que pode ser considerado uma limitação ao definir qual delas pode melhor representar a realidade da população em questão (BACH et al., 2006), até onde temos conhecimento, nenhum estudo investigou a concordância entre diferentes índices de adesão ao PDM em uma população não-mediterrânea.

Mesmo diante dessa limitação, os índices alimentares baseados na dieta mediterrânea, tornaram-se importantes ferramentas para avaliar a qualidade da dieta de uma população com base nesse padrão alimentar e evidenciar sua contribuição à saúde pública mediante suas vantagens na prevenção de diversos desfechos de saúde como cardiovasculares, transtornos mentais, câncer e diabetes (BACH et al., 2006; SERRA-MAJEM et al., 2012; DERNINI e BERRY, 2016). Acredita-se que apesar de serem feitas adaptações para atender as diferenças dos hábitos alimentares de países ocidentais não-mediterrâneos, os seus conceitos tradicionais e principais características em termos de alimentos e nutrientes são mantidos, garantindo seus benefícios à saúde, mesmo em populações não-mediterrâneas (HERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2015; TRICHOPOULOU e LAGIOU, 1997; NESTLE, 1995; GALBETE et al., 2018; DINU et al., 2018).

A relevância do PDM na prevenção às DCNTs é muito atribuída ao seu efeito anti-inflamatório decorrente do seu perfil nutricional que inclui variadas vitaminas, minerais, fitoquímicos, carboidratos não refinados etc. (MARTUCCI et al., 2017; TSIGALOU et al., 2020). Vale ressaltar que os benefícios do PDM observados nos estudos são baseados na adesão a esse padrão obtida por apenas um índice, sendo também importante comparar as associações entre diferentes índices e desfechos, biomarcadores de saúde, especialmente parâmetros inflamatórios, como o presente estudo propõe.

### **Transtornos mentais comuns e inflamação sistêmica**

De acordo com a OMS (2012), a saúde mental de qualquer pessoa pode ser determinada por diferentes fatores: atributos e comportamentos individuais, situação econômica e social e fatores ambientais. Ao mesmo tempo, esses são fatores que podem impulsionar aspectos fisiopatológicos dos transtornos mentais, considerando que, assim como em outras doenças crônicas, tais aspectos englobam mecanismos biológicos subjacentes à inflamação sistêmica (MAES et al., 2012). Nesse contexto, o que se observa é que pessoas que sofrem de algum transtorno mental apresentam, além de alterações do sistema imunológico em níveis moleculares e celulares, elevados níveis

periféricos e centrais de marcadores bioquímicos inflamatórios (GOLDSMITH et al., 2016).

A inflamação envolvida nesse processo, é conhecida como inflamação crônica sistêmica de baixo grau (ICSBG). Esta é caracterizada por uma desregulação entre os níveis plasmáticos de marcadores pró-inflamatórios (por exemplo, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucinas 1 (IL-1), 2 (IL-2), 6 (IL-6), 7 (IL-7) e 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), leptina, Proteína C reativa ultra sensível (PCRus), moléculas de adesão (por exemplo, moléculas de adesão intercelular-1 solúvel (sICAM-1), moléculas de adesão de células vasculares solúveis-1 (sVCAM-1)), e anti-inflamatórios (por exemplo, adiponectina e interleucinas 4 (IL-4), 10 (IL-10) e 13 (IL-13)), sendo observado portanto, um estado prolongado de inflamação sistêmica (LIBBY et al., 2018; MOZOS et al., 2017).

As origens da ICSBG são multifatoriais, pois surge em resposta a exposição intensa e persistente de diferentes agentes estressores que mantém o sistema imune ativado durante esse processo e que, a longo prazo, contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas (FURMAN et al., 2019). Podem ser citados como causas comuns da ICSBG, a obesidade, o estresse psicossocial, dieta inadequada, disbiose intestinal e o próprio processo de envelhecimento (STOUT et al., 2017; FRANCESCHI et al., 2018; ZITVOGEL et al., 2017, ARNORIAGA-RODRÍGUEZ e FERNÁNDEZ-REAL, 2019).

No caso da obesidade, o tecido adiposo, especialmente a adiposidade visceral, é considerado um “órgão” com funções endócrinas, imunológicas e metabólicas ativadas (SCHIPPER et al., 2012). O aumento do tecido adiposo leva a uma hipertrofia dos adipócitos (células adiposas) que pode causar hipóxia e morte celular do tecido, gerando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e consequente aumento de citocinas pró-inflamatórias. Ainda, o próprio tecido adiposo funciona como um reservatório de células imunológicas como os macrófagos, que diante desse estado de inflamação, estas e outras células do sistema imune (monócitos, linfócitos, neutrófilos, células dendríticas) adentram os adipócitos e contribuem para manter esse ciclo inflamatório (DYE et al., 2017; SCHIPPER et al., 2012; GRANT e DIXIT, 2015).

Quanto ao papel desempenhado pela dieta na ICSBG, uma alimentação rica em gordura saturada favorece o aumento de ácidos graxos saturados (AGS) livres circulantes que induzem a ativação de vias inflamatórias mediadas pelo fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB) (FRITSCHÉ, 2015; CALDER, 2013; WALL et al., 2010). Uma alimentação tipicamente ocidental, rica em açúcares, carboidratos refinados e gordura saturada e pobre em fibras torna o intestino propício ao aumento do número de bactérias



patogênicas, o que ocasiona uma disbiose da microbiota intestinal (ZENG et al., 2017; SINGH et al., 2017). Esse quadro provoca a redução da camada de muco, com a função de destruir essas bactérias ou impedir que elas se liguem às células da mucosa intestinal, que contribui com o processo inflamatório (DESAI et al., 2016). Além disso, também se observa o aumento da permeabilidade intestinal decorrente do enfraquecimento na conexão entre as proteínas transmembranares (por exemplo, claudinas e ocludinas) que constituem as estruturas denominadas de junções firmes (do inglês *tight junctions*). O comprometimento na integridade dessas estruturas facilita a passagem de fragmentos bacterianos para a circulação sistêmica, levando a um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (LOBIONDA et al., 2019; ANDERSON, 2001).

Enquanto em adultos a ICSBG pode se instalar mediante a ação crônica desses agentes estressores, no idoso pode ser decorrente de mudanças do próprio processo de envelhecimento, algumas já mencionadas. Esse fenômeno é denominado de *inflammaging*, explicado por alguns fatores: acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, alterações na microbiota intestinal por fatores que não são completamente conhecidos, mas que contam com efeitos de mudanças na alimentação, além dos efeitos da polifarmácia; e a imunossenescência (FRANCESCHI et al., 2000; FRANCESCHI et al., 2007; NAGPAL et al., 2018). Este último fator consiste na desregulação do sistema imune provocada pela estimulação antigênica constante ao longo dos anos. O sistema imune se mantém hiper vigilante, mas menos eficiente devido ao comprometimento da capacidade fagocitária de macrófagos, células dendríticas etc. e redução da citotoxicidade das células natural killer. Com isso, a resposta imune adaptativa é aumentada, porém com suas células (células T e B) pouco responsivas a antígenos e células inflamatórias (RIVERA et al., 2016; DEN HAAN et al., 2014; SCHETT e NEURATH, 2018). Assim, com o avançar da idade, são observados níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, mesmo em circunstâncias basais, em comparação às pessoas jovens (ERSHLER, 1993)

Com os níveis periféricos elevados de citocinas inflamatórias em resposta ao estresse, células imunológicas como macrófagos, monócitos e células dendríticas são ativadas. Como consequência, o processo inflamatório é intensificado com a secreção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1, IL-1 $\beta$ , Interleucina 8 (IL-8) e TNF- $\alpha$ , decorrente também da diferenciação de células T-helper (Th) em Th-1 que também secretam citocinas pró-inflamatórias (LEONARD, 2014). Com esse processo instalado,

vias biológicas aferentes e eferentes são utilizadas na comunicação entre agentes estressores, o cérebro e inflamação (BAUER E TEIXEIRA, 2018; MAES et al., 2012).

O início do processo comumente se dá pela presença desses agentes estressores internos ou externos e consequente aumento de indutores do processo inflamatório, os chamados padrões moleculares associados a patógenos (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) ou a moléculas identificadas como antígenos (danger-associated molecular patterns DAMPs) (BAUER e TEIXEIRA, 2018). Esses padrões são reconhecidos por receptores localizados nas membranas celulares ou no citoplasma; alguns exemplos são os receptores do tipo Toll-Like (TLRs) e Nod-Like (NLR), respectivamente. Em pessoas com transtornos mentais, células imunológicas possuem os receptores de ligação mais ativados para PAMPs ou DAMPs, sendo observada uma expansão e maior sinalização desses receptores (WIECK et al., 2016; KIM et al., 2015).

Um dessas vias consiste na hiperativação do Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) que leva ao aumento de glicocorticóides. A presença crônica de citocinas inflamatórias leva a uma redução na sensibilidade dos receptores de glicocorticóides o que provoca um estado de hipercortisolemia, característico de pacientes com sintomas depressivos severos (PARIANTE e MILLER, 2001). Essa resistência a glicocorticóides acontece tanto em receptores do cérebro como periféricos, o que favorece o aumento da inflamação ao ativar vias inflamatórias mediadas pelo NF-kB, proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) p38 e transdutor de sinal e ativador da transcrição 1 (STAT1), favorecendo o aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias (QUAN et al., 2000; VEDDER et al., 2007). Além disso, a presença de glicocorticóides no cérebro compromete a integridade de membranas neuronais, bloqueando a ação de reparo neuronal, induzido, entre outro, pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (PACE e MILLER, 2009).

As citocinas circulantes periféricamente também podem atingir o tecido cerebral através da barreira hematoencefálica, por meio dos órgãos circumventriculares ou serem transportadas ativamente por receptores (BAUER E TEIXEIRA, 2018). Além dessa rota humoral, a comunicação entre inflamação sistêmica e o cérebro pode ocorrer pela ativação do nervo vago (rota neural). Esta rota também estimula a via de sinalização inflamatória mediada por NF-kB, culminando na ativação de respostas inflamatórias no cérebro e consequente aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias na região cerebral (LEONARD, 2014). Estas podem modular a função e interferir no transporte de neurotransmissores, como a dopamina e serotonina, e ativar células não neuronais como

astrócitos, oligodendrócitos e micróglia, caracterizando a neuroinflamação por modular áreas do cérebro envolvidas com depressão, ansiedade e declínio cognitivo (ANISMAN et al., 2008; LEONARD, 2014; FRICK et al. 2013; RÉUS et al. 2015).

A via triptofano-quinurenina também é estudada por seus metabólitos finais favorecerem, além de comportamento depressivo, sinais de ansiedade, sugerindo uma conexão neuroquímica entre esses transtornos (LAPIN, 1973; LAPIN e OXENKRUG, 1969; SATYANARAYANA e RAO, 1980). Essa é uma via que pode ser ativada pela expressão da micróglia a partir da neuroinflamação ou por glicocorticóides circulantes, com o triptofano sendo convertido em quinurenina pela enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) (DANTZER et al., 2008). Com menores níveis de triptofano circulantes, a síntese de serotonina é reduzida, favorecendo quadros depressivos (RUHÉ et al., 2007). Além disso, a quinurenina pode ser convertida em 3-hidroxiquinurenina (3-HK), um produtor de EROs e ácido quinolínico (QA), um agonista seletivo de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) que tem efeito neurotóxico nos neurônios e astrócitos (MÜLLER e SCHWARZ, 2007; MILLER E RAISON, 2016) e reduz a síntese de BDNF, comprometendo a neuroplasticidade (HARDINGHAM et al., 2002).

Também são observadas alterações da microbiota intestinal associadas a estímulos estressores crônicos, que podem atuar na ativação do eixo HPA ou agir diretamente sobre a microbiota intestinal, levando ao aumento da permeabilidade intestinal (DE PUNDER e PRUIMBOOM, 2015). Esses dois fatores em conjunto, favorecem o aumento dos sinais de PAMPs, especialmente a endotoxina lipopolissacarídeo (LPS), e translocação bacteriana para a circulação sistêmica (PEIRCE e ALVIÑA, 2019). Os PAMPs podem sinalizar por meio de receptores TLRs em células do sistema imunológico, ligação que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e dar início as vias de sinalização de inflamação no cérebro já mencionadas (BAUER E TEIXEIRA, 2018; LOWRY et al., 2016).

Além da comunicação entre a inflamação crônica de baixo grau e o cérebro serem ilustrados com base nos mecanismos biológicos, evidências científicas provenientes de estudos de metanálise reforçam a relevância dessa relação nos transtornos mentais. De acordo com dados de uma revisão sistemática e metanálise que incluiu 14 estudos, 1.188 participantes com transtorno de ansiedade e 10.623 controles, um maior número de estudos revelou níveis mais elevados de proteína C reativa (PCR), Interferon gama (IFN $\gamma$ ) e TNF- $\alpha$  nos participantes diagnosticados com o desfecho (COSTELLO et al., 2019).

Com base nas hipóteses aqui descritas da associação entre inflamação sistêmica e transtornos mentais, marcadores plasmáticos de inflamação parecem ser capazes de prever transtornos mentais no longo prazo, como mostrou uma metanálise com estudos longitudinais (MAC GIOLLABHUI et al., 2020). Dentre os 32 estudos incluídos, 52% e 25% mostrou associação dos níveis de PCR e IL-6 no baseline com sintomas depressivos após acompanhamento, respectivamente. Apenas após o ajuste para covariáveis, 11% dos estudos mostrou associação do TNF- $\alpha$  com sintomas depressivos futuros. Esses dados mostram que a inflamação é um parâmetro importante no desenvolvimento de transtornos mentais, tornando essencial a investigação de fatores modificáveis capazes de atenuá-lo.

### **Transtorno mental comum, padrão da dieta mediterrânea e inflamação**

Ao definir o PDM sob a dimensão dos nutrientes, observa-se adequado conteúdo de fibras, ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e poli-insaturados (PUFA), vitaminas, minerais e compostos bioativos como carotenoides, polifenóis e fitosteróis (DAVIS et al., 2015). No contexto da inflamação crônica, esses nutrientes participam de importantes mecanismos responsáveis por atenuar esse processo. No caso das fibras, os produtos derivados da fermentação bacteriana deste nutriente, os chamados ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), promovem a redução da permeabilidade e do pH intestinal, sendo este último efeito capaz de inibir o crescimento de bactérias gram-negativas produtoras de LPS (SWANN et al., 2020). Além disso, as fibras dietéticas não-digeríveis (frutooligosacarídeos, a pectina, as ligninas e a inulina) atuam como substrato para bactérias nomeadas de psicobióticos por favorecerem a produção de neurotransmissores e BDNF em diferentes regiões cerebrais, via eixo intestino-cérebro (CHENG et al., 2019).

Em relação à composição lipídica da dieta, ao contrário dos AGS, a presença de MUFA e PUFA impedem a ativação de receptores do tipo TLRs, impedindo a ação pró-inflamatória de LPS. Os PUFA ômega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA), são precursores de eicosanóides anti-inflamatórios e bloqueiam a via mediada pelo NF- $\kappa$ B (CALDER et al., 2017; ZHAO et al., 2004; WALL et al., 2010) e o papel anti-inflamatório do ácido oleico (MUFA, ômega-9) é reconhecido pela sua capacidade de inibir moléculas de adesão leucocitária e impedir a ativação de NF- $\kappa$ B (CARLUCCIO et al., 1999; PEREZ-MARTINEZ et al., 2007). Estas duas últimas também são ações desempenhadas por vitaminas, como a vitamina E, minerais, pelo resveratrol e

licopeno, que também participam da modulação do processo inflamatório (TSIGALOU et al., 2020; MARTUCCI et al., 2017)

Assim, partindo do sinergismo entre seus componentes nutricionais, os benefícios do PDM relacionados à prevenção de doenças crônicas são muito atribuídos às suas propriedades anti-inflamatórias (TSIGALOU et al., 2020; ESTRUCH, 2010). Adicionalmente às mudanças positivas sobre a inflamação e considerando que esses são potenciais mecanismos relacionados aos transtornos mentais, vários estudos já demonstraram que uma alta adesão ao tradicional PDM garante menores prejuízos à saúde mental (VENTRIGLIO et al., 2020). No entanto, ainda não há nenhum estudo que tenha investigado a associação entre adesão ao PDM, inflamação e TMC como desfecho. As evidências são voltadas principalmente para transtorno depressivo, envolvendo populações mediterrâneas e não-mediterrâneas (MASANA et al., 2018; SKARUPSKI et al., 2013).

Um estudo envolvendo 364 adolescentes e 234 adultos de uma Ilha espanhola investigou a associação entre adesão ao PDM e marcadores inflamatórios (adiponectina, leptina, TNF- $\alpha$ , (inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1) PAI-1 e PCR-us). Entre os homens adultos com maior adesão ao PDM ( $\geq 50\%$  de adesão) foram observados maiores níveis plasmáticos do marcador anti-inflamatório e menores valores dos parâmetros pró-inflamatórios. Quanto ao sexo feminino, foram encontrados menores valores de leptina e PCR-us entre adolescentes e do PAI-1 e PCR-us entre mulheres adultas com maior adesão ao PDM. Não foram encontradas correlações entre os componentes alimentares individuais e inflamação, sugerindo um efeito cumulativo de todos os seus itens alimentares (SUREDA et al., 2018)

Sadeghi et al. (2019) investigou, em um estudo transversal com 3172 adultos iranianos, a associação entre adesão ao PDM e transtornos psicológicos. Menores valores de *odds ratio* para depressão (OR: 0.60, IC95%: 0.46–0.78), ansiedade (OR: 0.61, IC95%: 0.42–0.86) e estresse psicológico (OR: 0.60, IC95%: 0.45–0.79) foram associados a maior adesão ao PDM. Além disso, o grupo das frutas e vegetais apresentou associação inversa com os três desfechos e associação positiva em relação ao consumo de grãos. No entanto, para este último componente, os autores destacam que foi considerado o consumo de grãos totais e não apenas integrais. Esse dado reforça que as características dos alimentos a serem inseridas nessa avaliação, quando se trata de uma população com consumo frequente de alimentos não-mediterrâneos, deve ser respeitada para não gerar resultados contrastantes com o que se conhece sobre esse padrão alimentar.

A longo prazo, os efeitos anti-inflamatórios da dieta mediterrânea, bem como a relação da inflamação com sintomas depressivos, também são observados. De acordo com um estudo prospectivo de base populacional com 793 idosos da Itália, o aumento da IL-6 está associado a maior presença de sintomas depressivos. Além disso, após 6 anos de seguimento os níveis de IL-6 foram menores entre idosos sem depressão e com dieta mais próxima ao PDM. Dessa forma, os autores sugerem que, ao longo do tempo, uma dieta estilo mediterrânea pode atenuar a depressão mediante seu efeito no controle da inflamação (MILANESCHI et al., 2011). Os dados do ensaio clínico randomizado com adultos e idosos atendidos em 11 Hospitais de ensino na Espanha, conhecido como (PREDIMED - *Prevención con Dieta Mediterránea*), também são favoráveis aos efeitos anti-inflamatórios da Dieta mediterrânea suplementada com azeite de oliva e oleaginosas (ESTRUCH, 2010; CASAS et al., 2017).

Ao se tratar de uma população não-mediterrânea, seguir as especificidades do PDM parece ser mais benéfico em termos de efeito anti-inflamatório (menores valores de PCR;  $\beta = -0.10$ ,  $p = 0.03$ ) quando comparado a um padrão alimentar definido como saudável caracterizado, por exemplo, por um alto consumo de frutas, vegetais (com pouca diversidade) e baixo consumo de carnes, ovos e bebida alcoólica (destilado e licor) (LUCIANO et al., 2012). No entanto, um estudo de coorte realizado na Espanha mostrou que, igualmente ao PDM, padrões alimentares saudáveis com base no *Pro-vegetarian Dietary Pattern* (PDP) e no *Alternative Healthy Eating Index-2010* (AHEI-2010) se associaram a um risco reduzido de depressão em um período médio de acompanhamento de 8.5 anos. Vale ressaltar que apesar de ter sido observado um menor risco de apresentar o desfecho em relação aos dois diferentes padrões, a associação inversa entre AHEI-2010 e risco de depressão foi enfraquecida após eliminar o efeito do PDM. Ainda, os níveis moderado e alto de adesão aos padrões foram igualmente benéficos (SÁNCHEZ-VILLEGAS et al., 2015).

Uma revisão sistemática e metanálise com estudos observacionais (21 estudos transversais e 20 longitudinais), que também comparou alguns padrões alimentares definidos a priori (Dieta mediterrânea, *Healthy Eating Index* (HEI) e *Alternative HEI* (AHEI), *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) e o *Dietary Inflammatory Index* (DII)), mostrou que o PDM foi mais relevante contra o risco de sintomas depressivos nos estudos prospectivos (OR=0.67, IC95%: 0.55-0.82), seguido do DII (OR=0.76, IC95%: 0.63-0.92). Os resultados em relação aos demais índices alimentares investigados não foram significantes (LASSALE et al., 2019). Resultado semelhante foi apresentado por

uma metanálise mais recente, envolvendo seis estudos de coorte com populações da Itália, Holanda, Austrália e Reino Unido. De acordo com os resultados, foi observado maior efeito protetor sobre sintomas depressivos decorrente de uma maior adesão ao PDM (OR=0.88, IC95%: 0.80-0.96), comparado ao padrão DASH (OR=0.90, IC95%: 0.84-0.97) e AHEI (OR=0.95, IC95%: 0.84-1.06) (NICOLAOU et al., 2020).

Mediante a interconexão entre os processos biológicos da inflamação e transtornos mentais, uma revisão sistemática e metanálise com 101,950 participantes mostrou que adotar uma dieta potencialmente anti-inflamatória pode ser uma estratégia efetiva na prevenção de depressão e redução dos sintomas depressivos (TOLKIEN et al., 2018). Dessa forma, é provável que os benefícios da dieta mediterrânea sobre a saúde mental sejam mediados por melhoras no estado inflamatório, também decorrentes do efeito dessa dieta. No entanto, até o momento, nenhum estudo investigou o efeito da adesão à dieta mediterrânea sobre os TMC e o papel da inflamação nessa relação na população de adultos e idosos no município de São Paulo.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nossas descobertas mostraram aspectos importantes de semelhanças e diferenças entre os índices alimentares mediterrâneos. Estes resultados constituem uma base importante para estudos futuros que pretendam investigar os efeitos da adesão à dieta mediterrânica nos diferentes resultados de saúde em populações não mediterrânicas.

Embora as características de consumo de alta adesão da amostra não representem a dieta mediterrânea tradicional em termos quantitativos, este estudo traz uma reflexão, especialmente para futuras pesquisas brasileiras em torno de possíveis recomendações da dieta mediterrânea para incentivar práticas desse padrão alimentar mais próximas de seus atuais e reais hábitos alimentares.

Espera-se que os resultados apresentados possam guiar pesquisas futuras sobre o papel de padrões alimentares saudáveis e desfechos em saúde em adultos e idosos.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAN, R. A. H.; VAN DER BEEK, E. M.; BUITELAAR, J. K.; CRYAN, J. F. *et al.* Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. **Eur Neuropsychopharmacol**, 29, n. 12, p. 1321-1332, Dec 2019.

AGNOLI, C.; KROGH, V.; GRIONI, S.; SIERI, S. *et al.* A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large Italian cohort. **J Nutr**, 141, n. 8, p. 1552-1558, Aug 2011.

ALBERTI-FIDANZA, A.; FIDANZA, F.; CHIUCHIÙ, M. P.; VERDUCCI, G. *et al.* Dietary studies on two rural Italian population groups of the Seven Countries Study. 3. Trend of food and nutrient intake from 1960 to 1991. **European journal of clinical nutrition**, 53, p. 854-860, 1999.

ALVES, M. C. G. P.; ESCUDER, M. M. L.; GOLDBAUM, M.; BARROS, M. B. D. A. *et al.* Sampling plan in health surveys, city of São Paulo, Brazil, 2015. **Revista de Saúde Pública**, 52, 2018.

ANDERSON, J. M. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport. **News Physiol Sci**, 16, p. 126-130, Jun 2001.

ANDRADE, L. H.; WANG, Y. P.; ANDREONI, S.; SILVEIRA, C. M. *et al.* Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. **PLoS One**, 7, n. 2, p. e31879, 2012.

ANISMAN, H.; MERALI, Z.; HAYLEY, S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. **Prog Neurobiol**, 85, n. 1, p. 1-74, May 2008.

ARNORIAGA-RODRÍGUEZ, M.; FERNÁNDEZ-REAL, J. M. Microbiota impacts on chronic inflammation and metabolic syndrome - related cognitive dysfunction. **Rev Endocr Metab Disord**, 20, n. 4, p. 473-480, Dec 2019.

ATUN, R. Transitioning health systems for multimorbidity. **Lancet**, 386, n. 9995, p. 721-722, Aug 22 2015.

BACH, A.; SERRA-MAJEM, L.; CARRASCO, J. L.; ROMAN, B. *et al.* The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. **Public Health Nutr**, 9, n. 1a, p. 132-146, Feb 2006.

BASTOS, A. A.; NOGUEIRA, L. R.; NETO, J. V.; FISBERG, R. M. *et al.* Association between the adherence to the Mediterranean dietary pattern and common mental disorders among community-dwelling elders: 2015 Health Survey of São Paulo, SP, Brazil. **J Affect Disord**, 265, p. 389-394, Mar 15 2020.

BAUER, M. E.; TEIXEIRA, A. L. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? **Ann N Y Acad Sci**, 1437, n. 1, p. 57-67, Feb 2019.

BLOOM, D. E.; CAFIERO, E. T.; JANÉ-LLOPIS, E.; ABRAHAMS-GESSEL, S. *et al.* **The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases**. World Economic Forum. Geneva. 2011.

BONADIMAN, C. S. C.; MALTA, D. C.; DE AZEREDO PASSOS, V. M.; NAGHAVI, M. *et al.* Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. **Popul Health Metr**, 18, n. Suppl 1, p. 6, Sep 30 2020.

BORIM, F. S. A.; BARROS, M. B. D. A.; BOTEGA, N. J. Transtorno mental comum na população idosa: pesquisa de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, 29, p. 1415-1426, 2013.

BUCKLAND, G.; GONZÁLEZ, C. A.; AGUDO, A.; VILARDELL, M. *et al.* Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. **Am J Epidemiol**, 170, n. 12, p. 1518-1529, Dec 15 2009.

BUCKLAND, G.; TRAVIER, N.; COTTET, V.; GONZÁLEZ, C. A. *et al.* Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. **Int J Cancer**, 132, n. 12, p. 2918-2927, Jun 15 2013.

BURGGRAF, C.; TEUBER, R.; BROSIG, S.; MEIER, T. Review of a priori dietary quality indices in relation to their construction criteria. **Nutr Rev**, 76, n. 10, p. 747-764, Oct 1 2018.

CADE, J. E.; TAYLOR, E. F.; BURLEY, V. J.; GREENWOOD, D. C. Does the Mediterranean dietary pattern or the Healthy Diet Index influence the risk of breast cancer in a large British cohort of women? **Eur J Clin Nutr**, 65, n. 8, p. 920-928, Aug 2011.

CALDER, P. C. Long chain fatty acids and gene expression in inflammation and immunity. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, 16, n. 4, p. 425-433, Jul 2013.

CALDER, P. C.; BOSCO, N.; BOURDET-SICARD, R.; CAPURON, L. *et al.* Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition. **Ageing Res Rev**, 40, p. 95-119, Nov 2017.

CARLUCCIO, M. A.; MASSARO, M.; BONFRATE, C.; SICULELLA, L. *et al.* Oleic acid inhibits endothelial activation : A direct vascular antiatherogenic mechanism of a nutritional component in the mediterranean diet. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 19, n. 2, p. 220-228, Feb 1999.

CASAS, R.; URPI-SARDÀ, M.; SACANELLA, E.; ARRANZ, S. *et al.* Anti-Inflammatory Effects of the Mediterranean Diet in the Early and Late Stages of Atheroma Plaque Development. **Mediators Inflamm**, 2017, p. 3674390, 2017.

CENA, H.; CALDER, P. C. Defining a Healthy Diet: Evidence for The Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. **Nutrients**, 12, n. 2, Jan 27 2020.

CHENG, L. H.; LIU, Y. W.; WU, C. C.; WANG, S. *et al.* Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. **J Food Drug Anal**, 27, n. 3, p. 632-648, Jul 2019.

COSTA, C. O. D.; BRANCO, J. C.; VIEIRA, I. S.; SOUZA, L. D. D. M. *et al.* Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 68, p. 92-100, 2019.

COSTELLO, H.; GOULD, R. L.; ABROL, E.; HOWARD, R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. **BMJ Open**, 9, n. 7, p. e027925, Jul 19 2019.

D'ALESSANDRO, A.; DE PERGOLA, G. The Mediterranean Diet: its definition and evaluation of a priori dietary indexes in primary cardiovascular prevention. **Int J Food Sci Nutr**, 69, n. 6, p. 647-659, Sep 2018.

DANTZER, R.; O'CONNOR, J. C.; FREUND, G. G.; JOHNSON, R. W. *et al.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature reviews. Neuroscience**, 9, n. 1, p. 46-56, 2008.

DAVIS, C.; BRYAN, J.; HODGSON, J.; MURPHY, K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. **Nutrients**, 7, n. 11, p. 9139-9153, Nov 5 2015.

DE PUNDER, K.; PRUIMBOOM, L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. **Frontiers in immunology**, 6, p. 223-223, 2015.

DEN HAAN, J. M.; ARENS, R.; VAN ZELM, M. C. The activation of the adaptive immune system: cross-talk between antigen-presenting cells, T cells and B cells. **Immunol Lett**, 162, n. 2 Pt B, p. 103-112, Dec 2014.

DERNINI, S.; BERRY, E. Historical and Behavioral Perspectives of the Mediterranean Diet. *In*, 2016. p. 29-41.

DESAI, M. S.; SEEKATZ, A. M.; KOROPATKIN, N. M.; KAMADA, N. *et al.* A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. **Cell**, 167, n. 5, p. 1339-1353.e1321, Nov 17 2016.

DINU, M.; PAGLIAI, G.; CASINI, A.; SOFI, F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. **Eur J Clin Nutr**, 72, n. 1, p. 30-43, Jan 2018.

DOMÍNGUEZ, L. J.; BES-RASTROLLO, M.; DE LA FUENTE-ARRILLAGA, C.; TOLEDO, E. *et al.* Similar prediction of total mortality, diabetes incidence and cardiovascular events using relative- and absolute-component Mediterranean diet score: the SUN cohort. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 23, n. 5, p. 451-458, May 2013.

DYE, L.; BOYLE, N. B.; CHAMP, C.; LAWTON, C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. **Proc Nutr Soc**, 76, n. 4, p. 443-454, Nov 2017.

ERSHLER, W. B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. **J Am Geriatr Soc**, 41, n. 2, p. 176-181, Feb 1993.

ESTRUCH, R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. **Proc Nutr Soc**, 69, n. 3, p. 333-340, Aug 2010.

FISBERG, R. M.; SALES, C. H.; FONTANELLI, M. M.; PEREIRA, J. L. *et al.* 2015 Health Survey of Sao Paulo with Focus in Nutrition: Rationale, Design, and Procedures. **Nutrients**, 10, n. 2, Feb 1 2018.

FISBERG, R.M.; VILLAR, B.S. **Manual de Receitas e Medidas Caseiras Para Cálculo de Inquéritos Alimentares**: Manual Elaborado Para Auxiliar o Processamento de Inquéritos Alimentares; Signus: São Paulo, Brazil, 2002

FRANCESCHI, C.; BONAFE, M.; VALENSIN, S.; OLIVIERI, F. *et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. **Ann N Y Acad Sci**, 908, p. 244-254, Jun 2000.

FRANCESCHI, C.; CAPRI, M.; MONTI, D.; GIUNTA, S. *et al.* Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. **Mech Ageing Dev**, 128, n. 1, p. 92-105, Jan 2007.

FRANCESCHI, C.; GARAGNANI, P.; PARINI, P.; GIULIANI, C. *et al.* Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nat Rev Endocrinol**, 14, n. 10, p. 576-590, Oct 2018.

FRICK, L. R.; WILLIAMS, K.; PITTENGER, C. Microglial dysregulation in psychiatric disease. **Clin Dev Immunol**, 2013, p. 608654, 2013.

FRITSCHKE, K. L. The science of fatty acids and inflammation. **Adv Nutr**, 6, n. 3, p. 293s-301s, May 2015.

FUNG, T. T.; MCCULLOUGH, M. L.; NEWBY, P. K.; MANSON, J. E. *et al.* Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. **Am J Clin Nutr**, 82, n. 1, p. 163-173, Jul 2005.

FURMAN, D.; CAMPISI, J.; VERDIN, E.; CARRERA-BASTOS, P. *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nat Med**, 25, n. 12, p. 1822-1832, Dec 2019.

GALBETE, C.; SCHWINGSHACKL, L.; SCHWEDHELM, C.; BOEING, H. *et al.* Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses. **European journal of epidemiology**, 33, n. 10, p. 909-931, 2018.

GERBER, M. Qualitative methods to evaluate Mediterranean diet in adults. **Public Health Nutr**, 9, n. 1a, p. 147-151, Feb 2006.

GERBER, M. J.; SCALI, J. D.; MICHAUD, A.; DURAND, M. D. *et al.* Profiles of a healthful diet and its relationship to biomarkers in a population sample from Mediterranean southern France. **J Am Diet Assoc**, 100, n. 10, p. 1164-1171, Oct 2000.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE (GBD). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet**, 396, n. 10258, p. 1204-1222, Oct 17 2020.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE (GBD). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **Lancet**, 388, n. 10053, p. 1603-1658, Oct 8 2016.

GOLDBERG, D. A bio-social model for common mental disorders. **Acta Psychiatr Scand Suppl**, 385, p. 66-70, 1994.

GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. **Mol Psychiatry**, 21, n. 12, p. 1696-1709, Dec 2016.

GOULET, J.; LAMARCHE, B.; NADEAU, G.; LEMIEUX, S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on plasma lipids, lipoproteins and body weight in healthy French-Canadian women. **Atherosclerosis**, 170, n. 1, p. 115-124, Sep 2003.

GRANT, R. W.; DIXIT, V. D. Adipose tissue as an immunological organ. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, 23, n. 3, p. 512-518, 2015.

HACHEM, F., CAPONE, R., YANNAKOULIA, M., DERMINI, S., HWALLA, N., & KALAITZIDIS, C. (2016). **The Mediterranean Diet: A Sustainable Consumption Pattern**. In *Mediterra 2016. Zero Waste in the Mediterranean*. Natural Resources, Food and Knowledge/International Centre for Advanced Mediterranean Agronomic Studies (CIHEAM) and Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) – Paris: Presses de Sciences Po, 2016. 243-262

HARDING, T. W.; DE ARANGO, M. V.; BALTAZAR, J.; CLIMENT, C. E. *et al.* Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. **Psychol Med**, 10, n. 2, p. 231-241, May 1980.

HARDINGHAM, G. E.; FUKUNAGA, Y.; BADING, H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. **Nat Neurosci**, 5, n. 5, p. 405-414, May 2002.

HAUBROCK, J.; NOTHLINGS, U.; VOLATIER, J. L.; DEKKERS, A. *et al.* Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. **J Nutr**, 141, n. 5, p. 914-920, May 2011.

HAVEMAN-NIES, A.; DE GROOT, L.; BUREMA, J.; CRUZ, J. A. *et al.* Dietary quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the SENECA study. **Am J Epidemiol**, 156, n. 10, p. 962-968, Nov 15 2002.

HAVEMAN-NIES, A.; TUCKER, K. L.; DE GROOT, L. C.; WILSON, P. W. *et al.* Evaluation of dietary quality in relationship to nutritional and lifestyle factors in elderly people of the US Framingham Heart Study and the European SENECA study. **Eur J Clin Nutr**, 55, n. 10, p. 870-880, Oct 2001.

HERNÁNDEZ-RUIZ, A.; GARCÍA-VILLANOVA, B.; GUERRA HERNÁNDEZ, E. J.; AMIANO, P. *et al.* Description of indexes based on the adherence to the mediterranean dietary pattern: a review. **Nutr Hosp**, 32, n. 5, p. 1872-1884, Nov 1 2015.

HOFFMAN, R.; GERBER, M. Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: a critical appraisal. **Nutr Rev**, 71, n. 9, p. 573-584, Sep 2013.

HU, F. B. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. **Curr Opin Lipidol**, 13, n. 1, p. 3-9, Feb 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde 2013: Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas**. Rio de Janeiro, 2014.

JACOBS, D. R., JR.; GROSS, M. D.; TAPSELL, L. C. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. **Am J Clin Nutr**, 89, n. 5, p. 1543s-1548s, May 2009.

JACOBS, D. R.; TAPSELL, L. C. Food synergy: the key to a healthy diet. **Proc Nutr Soc**, 72, n. 2, p. 200-206, May 2013.

KANT, A. K. Dietary patterns and health outcomes. **J Am Diet Assoc**, 104, n. 4, p. 615-635, Apr 2004.

KEYS, A. Coronary heart disease in seven countries. Summary. **Circulation**. 1970 Apr;41(4 Suppl):I186-95. PMID: 5442782.

KIM, H. K.; CHEN, W.; ANDREAZZA, A. C. The Potential Role of the NLRP3 Inflammasome as a Link between Mitochondrial Complex I Dysfunction and Inflammation in Bipolar Disorder. **Neural Plast**, 2015, p. 408136, 2015.

KNOOPS, K. T.; DE GROOT, L. C.; KROMHOUT, D.; PERRIN, A. E. *et al.* Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. **Jama**, 292, n. 12, p. 1433-1439, Sep 22 2004.

KNOOPS, K. T.; GROOT DE, L. C.; FIDANZA, F.; ALBERTI-FIDANZA, A. *et al.* Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. **Eur J Clin Nutr**, 60, n. 6, p. 746-755, Jun 2006.

LAPIN, I. P. Kynurenines as probable participants of depression. **Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol**, 6, n. 6, p. 273-279, Nov 1973.

LAPIN, I. P.; OXENKRUG, G. F. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. **Lancet**, 1, n. 7586, p. 132-136, Jan 18 1969.

LASSALE, C.; BATTY, G. D.; BAGHDADLI, A.; JACKA, F. *et al.* Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Mol Psychiatry**, 24, n. 7, p. 965-986, Jul 2019.

LEIGHTON, F.; POLIC, G.; STROBEL, P.; PÉREZ, D. *et al.* Health impact of Mediterranean diets in food at work. **Public Health Nutr**, 12, n. 9a, p. 1635-1643, Sep 2009.

LEONARD, B. E. Impact of inflammation on neurotransmitter changes in major depression: an insight into the action of antidepressants. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 48, p. 261-267, Jan 3 2014.

LIBBY, P.; LOSCALZO, J.; RIDKER, P. M.; FARKOUH, M. E. *et al.* Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. **J Am Coll Cardiol**, 72, n. 17, p. 2071-2081, Oct 23 2018.

LOBIONDA, S.; SITTIPO, P.; KWON, H. Y.; LEE, Y. K. The Role of Gut Microbiota in Intestinal Inflammation with Respect to Diet and Extrinsic Stressors. **Microorganisms**, 7, n. 8, p. 271, 2019.

LOWRY, C. A.; SMITH, D. G.; SIEBLER, P. H.; SCHMIDT, D. *et al.* The Microbiota, Immunoregulation, and Mental Health: Implications for Public Health. **Curr Environ Health Rep**, 3, n. 3, p. 270-286, Sep 2016.

LUCIANO, M.; MÖTTUS, R.; STARR, J. M.; MCNEILL, G. *et al.* Depressive symptoms and diet: their effects on prospective inflammation levels in the elderly. **Brain Behav Immun**, 26, n. 5, p. 717-720, Jul 2012.

MAC GIOLLABHUI, N.; NG, T. H.; ELLMAN, L. M.; ALLOY, L. B. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Mol Psychiatry**, Aug 17 2020.

MAES, M.; BERK, M.; GOEHLER, L.; SONG, C. *et al.* Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. **BMC Med**, 10, p. 66, Jun 29 2012.

MARI, J. J.; WILLIAMS, P. A validity study of a psychiatric screening questionnaire (SRQ-20) in primary care in the city of Sao Paulo. **Br J Psychiatry**, 148, p. 23-26, Jan 1986.

MARTINEZ-GONZALEZ, M. A.; HERSHEY, M. S.; ZAZPE, I.; TRICHOPOULOU, A. Transferability of the Mediterranean Diet to Non-Mediterranean Countries. What Is and What Is Not the Mediterranean Diet. **Nutrients**, 9, n. 11, Nov 8 2017.

MARTUCCI, M.; OSTAN, R.; BIONDI, F.; BELLAVISTA, E. *et al.* Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm. **Nutr Rev**, 75, n. 6, p. 442-455, Jun 1 2017.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.; CORELLA, D.; SALAS-SALVADÓ, J.; ROS, E. *et al.* Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. **Int J Epidemiol**, 41, n. 2, p. 377-385, Apr 2012.

MASANA, M. F.; HARO, J. M.; MARIOLIS, A.; PISCOPO, S. *et al.* Mediterranean diet and depression among older individuals: The multinational MEDIS study. **Exp Gerontol**, 110, p. 67-72, Sep 2018.

MILANESCHI, Y.; BANDINELLI, S.; PENNINX, B. W.; VOGELZANGS, N. *et al.* Depressive symptoms and inflammation increase in a prospective study of older adults: a protective effect of a healthy (Mediterranean-style) diet. **Mol Psychiatry**, 16, n. 6, p. 589-590, Jun 2011.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nat Rev Immunol**, 16, n. 1, p. 22-34, Jan 2016.

MOSHFEGH, A. J.; RHODES, D. G.; BAER, D. J.; MURAYI, T. *et al.* The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **Am J Clin Nutr**, 88, n. 2, p. 324-332, Aug 2008.

MOZAFFARIAN, D.; ROSENBERG, I.; UAUY, R. History of modern nutrition science-implications for current research, dietary guidelines, and food policy. **Bmj**, 361, p. k2392, Jun 13 2018.

MOZOS, I.; MALAINER, C.; HORBAŃCZUK, J.; GUG, C. *et al.* Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. **Front Immunol**, 8, p. 1058, 2017.

MÜLLER, N.; SCHWARZ, M. J. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. **Mol Psychiatry**, 12, n. 11, p. 988-1000, Nov 2007.

NAGPAL, R.; MAINALI, R.; AHMADI, S.; WANG, S. *et al.* Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. **Nutr Healthy Aging**, 4, n. 4, p. 267-285, Jun 15 2018.

NESTLE, M. Mediterranean diets: historical and research overview. **Am J Clin Nutr**, 61, n. 6 Suppl, p. 1313s-1320s, Jun 1995.

NICOLAOU, M.; COLPO, M.; VERMEULEN, E.; ELSTGEEST, L. E. M. *et al.* Association of a priori dietary patterns with depressive symptoms: a harmonised meta-analysis of observational studies. **Psychol Med**, 50, n. 11, p. 1872-1883, Aug 2020.

NORDE, M. M.; FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L.; ROGERO, M. M. Systemic low-grade inflammation-associated lifestyle, diet, and genetic factors: A population-based cross-sectional study. **Nutrition**, 70, p. 110596, Feb 2020.

OCKÉ, M. C. Evaluation of methodologies for assessing the overall diet: dietary quality scores and dietary pattern analysis. **Proc Nutr Soc**, 72, n. 2, p. 191-199, May 2013.



ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Declaração de Alma-Ata: primeira conferência internacional sobre cuidados primários de saúde**. Genebra, 1978.

PACE, T. W.; MILLER, A. H. Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. **Ann N Y Acad Sci**, 1179, p. 86-105, Oct 2009.

PANAGIOTAKOS, D. B.; PITSAVOS, C.; STEFANADIS, C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, 16, n. 8, p. 559-568, Dec 2006.

PANAGIOTAKOS, D. B.; PITSAVOS, C.; STEFANADIS, C. Alpha-priori and alpha-posterior dietary pattern analyses have similar estimating and discriminating ability in predicting 5-Y incidence of cardiovascular disease: methodological issues in nutrition assessment. **J Food Sci**, 74, n. 7, p. H218-224, Sep 2009.

PARIANTE, C. M.; MILLER, A. H. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. **Biol Psychiatry**, 49, n. 5, p. 391-404, Mar 1 2001.

PEIRCE, J. M.; ALVIÑA, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. **J Neurosci Res**, 97, n. 10, p. 1223-1241, Oct 2019.

PEREZ-MARTINEZ, P.; LOPEZ-MIRANDA, J.; BLANCO-COLIO, L.; BELLIDO, C. *et al.* The chronic intake of a Mediterranean diet enriched in virgin olive oil, decreases nuclear transcription factor kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. **Atherosclerosis**, 194, n. 2, p. e141-146, Oct 2007.

PINHEIRO, A.B.V.; LACERDA, E.M.A.; BENZECRY, E.H.; GOMES, M.C.S.; COSTA, V.M. **Tabela Para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras**, 4th ed.; Atheneu: São Paulo, Brazil, 2000. 20.

QUAN, N.; HE, L.; LAI, W.; SHEN, T. *et al.* Induction of IkappaBalpha mRNA expression in the brain by glucocorticoids: a negative feedback mechanism for immune-to-brain signaling. **J Neurosci**, 20, n. 17, p. 6473-6477, Sep 1 2000.

RADD-VAGENAS, S.; KOURIS-BLAZOS, A.; SINGH, M. F.; FLOOD, V. M. Evolution of Mediterranean diets and cuisine: concepts and definitions. **Asia Pac J Clin Nutr**, 26, n. 5, p. 749-763, 2017.

RAPER, N.; PERLOFF, B.; INGWERSEN, L.; STEINFELDT, L. *et al.* An overview of USDA's Dietary Intake Data System. **Journal of Food Composition and Analysis**, 17, n. 3-4, p. 545-555, 2004.

RIVERA, A.; SIRACUSA, M. C.; YAP, G. S.; GAUSE, W. C. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity. **Nat Immunol**, 17, n. 4, p. 356-363, Apr 2016.

ROCHA, S. V.; ALMEIDA, M. M. G. D.; ARAÚJO, T. M.; VIRTUOSO JÚNIOR, J. S. Atividade física no lazer e transtornos mentais comuns entre idosos residentes em um município do nordeste do Brasil. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 60, p. 80-85, 2011.

RUHÉ, H. G.; MASON, N. S.; SCHENE, A. H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. **Mol Psychiatry**, 12, n. 4, p. 331-359, Apr 2007.

RUMAWAS, M. E.; DWYER, J. T.; MCKEOWN, N. M.; MEIGS, J. B. *et al.* The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. **J Nutr**, 139, n. 6, p. 1150-1156, Jun 2009.

RUMAWAS, M. E.; DWYER, J. T.; MCKEOWN, N. M.; MEIGS, J. B. *et al.* The development of the Mediterranean-style dietary pattern score and its application to the American diet in the Framingham Offspring Cohort. **The Journal of nutrition**, 139, n. 6, p. 1150-1156, 2009.

RÉUS, G. Z.; FRIES, G. R.; STERTZ, L.; BADAWY, M. *et al.* The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. **Neuroscience**, 300, p. 141-154, Aug 6 2015.

SADEGHI, O.; KESHTELI, A. H.; AFSHAR, H.; ESMAILLZADEH, A. *et al.* Adherence to Mediterranean dietary pattern is inversely associated with depression, anxiety and psychological distress. **Nutr Neurosci**, p. 1-12, Jun 11 2019.

SANCHEZ-VILLEGAS, A.; MARTINEZ, J. A.; DE IRALA, J.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. Determinants of the adherence to an "a priori" defined Mediterranean dietary pattern. **Eur J Nutr**, 41, n. 6, p. 249-257, Dec 2002.

SANTOS, G. D. B. V. D.; ALVES, M. C. G. P.; GOLDBAUM, M.; CESAR, C. L. G. *et al.* Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados em moradores da área urbana de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, 35, 2019.

SANTOS, K. O. B.; ARAÚJO, T. M. D.; OLIVEIRA, N. F. D. Estrutura fatorial e consistência interna do Self-Reporting Questionnaire (SRQ-20) em população urbana. **Cadernos de Saúde Pública**, 25, p. 214-222, 2009.

SATYANARAYANA, U.; RAO, B. S. Dietary tryptophan level and the enzymes of tryptophan NAD pathway. **Br J Nutr**, 43, n. 1, p. 107-113, Jan 1980.

SCAZUFCA, M.; MENEZES, P. R.; VALLADA, H.; ARAYA, R. Validity of the self reporting questionnaire-20 in epidemiological studies with older adults: results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, 44, n. 3, p. 247-254, Mar 2009.

SCHETT, G.; NEURATH, M. F. Resolution of chronic inflammatory disease: universal and tissue-specific concepts. **Nat Commun**, 9, n. 1, p. 3261, Aug 15 2018.

SCHIPPER, H. S.; PRAKKEN, B.; KALKHOVEN, E.; BOES, M. Adipose tissue-resident immune cells: key players in immunometabolism. **Trends Endocrinol Metab**, 23, n. 8, p. 407-415, Aug 2012.

SCHRODER, H.; FITO, M.; ESTRUCH, R.; MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. *et al.* A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. **J Nutr**, 141, n. 6, p. 1140-1145, Jun 2011.

SCHULZE, M. B.; HOFFMANN, K. Methodological approaches to study dietary patterns in relation to risk of coronary heart disease and stroke. **Br J Nutr**, 95, n. 5, p. 860-869, May 2006.

SEN, B.; WILKINSON, G.; MARI, J. J. Psychiatric morbidity in primary health care. A two-stage screening procedure in developing countries: choice of instruments and cost-effectiveness. **Br J Psychiatry**, 151, p. 33-38, Jul 1987.

SERRA-MAJEM, L.; BACH-FAIG, A.; RAIDÓ-QUINTANA, B. Nutritional and cultural aspects of the Mediterranean diet. **Int J Vitam Nutr Res**, 82, n. 3, p. 157-162, Jun 2012.

SILVA, P. A. D. S. D.; ROCHA, S. V.; VASCONCELOS, L. R. C.; SANTOS, C. A. D. Comportamento sedentário como discriminador dos transtornos mentais comuns em idosos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, 66, p. 183-188, 2017.

SINGH, R. K.; CHANG, H. W.; YAN, D.; LEE, K. M. *et al.* Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **J Transl Med**, 15, n. 1, p. 73, Apr 8 2017.

SKARUPSKI, K. A.; TANGNEY, C. C.; LI, H.; EVANS, D. A. *et al.* Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. **J Nutr Health Aging**, 17, n. 5, p. 441-445, 2013.

SOFI, F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. **Curr Opin Cardiol**, 24, n. 5, p. 442-446, Sep 2009.

SOTOS-PRIETO, M.; MORENO-FRANCO, B.; ORDOVÁS, J. M.; LEÓN, M. *et al.* Design and development of an instrument to measure overall lifestyle habits for epidemiological research: the Mediterranean Lifestyle (MEDLIFE) index. **Public Health Nutr**, 18, n. 6, p. 959-967, Apr 2015.

STOUT, M. B.; JUSTICE, J. N.; NICKLAS, B. J.; KIRKLAND, J. L. Physiological Aging: Links Among Adipose Tissue Dysfunction, Diabetes, and Frailty. **Physiology (Bethesda)**, 32, n. 1, p. 9-19, Jan 2017.

SUREDA, A.; BIBILONI, M. D. M.; JULIBERT, A.; BOUZAS, C. *et al.* Adherence to the Mediterranean Diet and Inflammatory Markers. **Nutrients**, 10, n. 1, p. 62, 2018.

SWANN, O. G.; KILPATRICK, M.; BRESLIN, M.; ODDY, W. H. Dietary fiber and its associations with depression and inflammation. **Nutr Rev**, 78, n. 5, p. 394-411, May 1 2020.

SÁNCHEZ-TAÍNTA, A.; ESTRUCH, R.; BULLÓ, M.; CORELLA, D. *et al.* Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk

factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, 15, n. 5, p. 589-593, Oct 2008.

SÁNCHEZ-VILLEGAS, A.; HENRÍQUEZ-SÁNCHEZ, P.; RUIZ-CANELA, M.; LAHORTIGA, F. *et al.* A longitudinal analysis of diet quality scores and the risk of incident depression in the SUN Project. **BMC Med**, 13, p. 197, Sep 17 2015.

TAPSELL, L. C.; NEALE, E. P.; SATIJA, A.; HU, F. B. Foods, Nutrients, and Dietary Patterns: Interconnections and Implications for Dietary Guidelines. **Adv Nutr**, 7, n. 3, p. 445-454, May 2016.

TOLKIEN, K.; BRADBURN, S.; MURGATROYD, C. An anti-inflammatory diet as a potential intervention for depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. **Clin Nutr**, 38, n. 5, p. 2045-2052, Oct 2019.

TRAUTMANN, S.; REHM, J.; WITTCHEM, H.-U. The economic costs of mental disorders: Do our societies react appropriately to the burden of mental disorders? **EMBO reports**, 17, n. 9, p. 1245-1249, 2016.

TRICHOPOULOU, A.; COSTACOU, T.; BAMIA, C.; TRICHOPOULOS, D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. **N Engl J Med**, 348, n. 26, p. 2599-2608, Jun 26 2003.

TRICHOPOULOU, A.; KOURIS-BLAZOS, A.; WAHLQVIST, M. L.; GNARDELLIS, C. *et al.* Diet and overall survival in elderly people. **Bmj**, 311, n. 7018, p. 1457-1460, Dec 2 1995.

TRICHOPOULOU, A.; LAGIOU, P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. **Nutr Rev**, 55, n. 11 Pt 1, p. 383-389, Nov 1997.

TRICHOPOULOU, A.; ORFANOS, P.; NORAT, T.; BUENO-DE-MESQUITA, B. *et al.* Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. **Bmj**, 330, n. 7498, p. 991, Apr 30 2005.

TSIGALOU, C.; KONSTANTINIDIS, T.; PARASCHAKI, A.; STAVROPOULOU, E. *et al.* Mediterranean Diet as a Tool to Combat Inflammation and Chronic Diseases. An Overview. **Biomedicines**, 8, n. 7, p. 201, 2020.

VEDDER, H.; SCHREIBER, W.; SCHULD, A.; KAINZ, M. *et al.* Immune-endocrine host response to endotoxin in major depression. **J Psychiatr Res**, 41, n. 3-4, p. 280-289, Apr-Jun 2007.

VENTRIGLIO, A.; SANCASSIANI, F.; CONTU, M. P.; LATORRE, M. *et al.* Mediterranean Diet and its Benefits on Health and Mental Health: A Literature Review. **Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH**, 16, n. Suppl-1, p. 156-164, 2020.

WALL, R.; ROSS, R. P.; FITZGERALD, G. F.; STANTON, C. Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. **Nutr Rev**, 68, n. 5, p. 280-289, May 2010.

WIECK, A.; GRASSI-OLIVEIRA, R.; DO PRADO, C. H.; VIOLA, T. W. *et al.* Toll-like receptor expression and function in type I bipolar disorder. **Brain Behav Immun**, 54, p. 110-121, May 2016.

WILLETT, W. C.; SACKS, F.; TRICHOPOULOU, A.; DRESCHER, G. *et al.* Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. **Am J Clin Nutr**, 61, n. 6 Suppl, p. 1402s-1406s, Jun 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **A user's guide to the self reporting questionnaire (SRQ)**. Division of Mental Health, WHO: Geneva, 1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Risks to mental health: an overview of vulnerabilities and risk factors**. Geneva, Switzerland. 2012.

WORLD HEALTH, A. **Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response from health and social sectors at the country level: report by the Secretariat**. Geneva: World Health Organization 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Mental health: new understanding, new hope**. Geneva: World Health Organization; 2001. (World Health Report).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

YANG, J.; FARIOLI, A.; KORRE, M.; KALES, S. N. Modified Mediterranean diet score and cardiovascular risk in a North American working population. **PLoS One**, 9, n. 2, p. e87539, 2014.

ZARAGOZA-MARTÍ, A.; CABAÑERO-MARTÍNEZ, M. J.; HURTADO-SÁNCHEZ, J. A.; LAGUNA-PÉREZ, A. *et al.* Evaluation of Mediterranean diet adherence scores: a systematic review. **BMJ open**, 8, n. 2, p. e019033-e019033, 2018.

ZENG, M. Y.; INOHARA, N.; NUÑEZ, G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. **Mucosal Immunol**, 10, n. 1, p. 18-26, Jan 2017.

ZHAO, Y.; JOSHI-BARVE, S.; BARVE, S.; CHEN, L. H. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. **J Am Coll Nutr**, 23, n. 1, p. 71-78, Feb 2004.

ZITVOGEL, L.; PIETROCOLA, F.; KROEMER, G. Nutrition, inflammation and cancer. **Nat Immunol**, 18, n. 8, p. 843-850, Jul 19 2017.