

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

**Associação de padrões alimentares e de polimorfismos de nucleotídeo único dos genes da adiponectina, receptor do tipo Toll 4, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CCL-2 e proteína C reativa com um padrão inflamatório sistêmico em um estudo de base populacional– ISA-Capital**

**Marina Maintinguer Norde**

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

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

**Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero**

**São Paulo**

**2020**

**Associação de padrões alimentares e de polimorfismos de nucleotídeo único dos genes da adiponectina, receptor do tipo Toll 4, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CCL-2 e proteína C reativa com um padrão inflamatório sistêmico em um estudo de base populacional– ISA-Capital**

**Marina Maintinguer Norde**

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

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

**Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero**

**Versão definitiva  
São Paulo  
2020**

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

*Á minha família, no seu sentido mais amplo, que fizeram e fazem tanto para me impulsionar na direção dos meus sonhos*

## AGRADECIMENTOS

Essa tese não é fruto dos últimos quatro anos. Nem dos últimos dez. Prefiro pensar que ela é mais um degrau na escada que venho construindo (nunca sozinha) ao longo de toda a vida. Por isso, a tarefa de agradecer é árdua, pois sei que não farei jus a todas as pessoas, instituições e entidades que participaram dessa empreitada. Então, a todos aqueles que cruzaram meu caminho, obrigada! Vocês muito provavelmente me ensinaram mais coisas do que se deram conta.

Prefiro começar pelos agradecimentos formais, mas, não por isso, menos legítimos, à Universidade de São Paulo, que tem sido minha casa desde a graduação e da qual tenho imenso orgulho de fazer parte; à Universidade de Harvard, que foi minha casa por período mais curto, mas não menos intenso, de aprendizados tão valiosos; à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, que, entre outros incentivos ao longo da minha vida acadêmica, me concedeu a bolsa de Doutorado no país (processo nº 2016/03803-5) e a bolsa de estágio em pesquisa no exterior (processo nº 2017/00547-0), pelas quais eu não sou apenas grata, mas zelosa – porque desejo que meu esforço para servir de bom exemplo inspire nossos governantes a dar as mesmas oportunidades que eu tive às próximas gerações de cientistas.

Agradeço, também, todos os que de alguma forma contribuíram para que o estudo ISA-capital se concretizasse, desde os órgãos que financiaram o estudo, a Secretaria de saúde da cidade de São Paulo, a FAPESP e o CNPq, até os pesquisadores e entrevistadores envolvidos, com especial destaque à população da cidade de São Paulo.

Para além das formalidades, eu agradeço ao Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero, meu orientador, minha inspiração e, acima de tudo, meu amigo. Quem me ensinou desde a ciência da Nutrição até honestidade, ética e respeito. Quem me abriu as portas mais importantes até aqui e me apadrinhou no mundo acadêmico, preocupando-se não só com a qualidade dos meus resultados, mas com o meu bem-estar, com a minha formação e, ousado dizer, com meu futuro.

Agradeço, também, o Prof. Dr. Edward Giovannucci, que, sem me conhecer pessoalmente, confiou em meu potencial e abriu o caminho para uma das mais marcantes experiências da minha vida. Conviver com o Ed e sua equipe, destaco especialmente o Prof. Dr. Fred Tabung, me ensinou sobre a importância de se fazer as perguntas certas, sobre o valor da humildade e da colaboração, e fez crescer ainda mais em mim a vontade de trabalhar com ciência e de alcançar degraus cada vez mais altos para, talvez um dia, fazer pelas gerações futuras ao menos parte do que o Ed fez por mim.

E não poderia deixar de agradecer à Prof. Dra. Regina Mara Fisberg, por quem tenho imensa admiração. Em todos os momentos em que precisei, ela me acolheu em seu grupo de pesquisa e colaborou de todas as formas possíveis para que os produtos desta tese e de outras publicações, que escrevemos juntas, fossem da mais alta qualidade. Quero que ela saiba quanto foi importante para mim e para o meu crescimento.

Agradeço aos amigos, com quem vivi durante os quatro anos de construção dessa tese, pelas trocas de encorajamento mútuo e por serem antídoto para os momentos de aborrecimento. Aqui destaco todos os membros do GENUIN, especialmente Rosana, Geni, Ângela, Bruna(s), Vinícius, Paula e Tanyara; Os amigos que a vida acadêmica me trouxe, Érica, Ju, Bianka, Cintia, Augusto e Tati; a família de Boston, Fernanda, Leandro, Begun, Marios, Amanda, Janine, Lucas, Sylvia, Érica, Ariane e Paulo; e a irmã que a vida me deu, Jaqueline França (Jackie);

E por último, mas sem dúvida nenhuma não menos importante, eu agradeço à minha família, a quem também dediquei esta tese. Aos meus pais, Sônia e Clodocir, à minha irmã, Flávia, e ao meu noivo, Antoniel, pela força, carinho e companheirismo que dão cor e felicidade a todos os meus dias.

A todos, muito obrigada!

## ACKNOWLEDGEMENTS

This thesis is not a product of the last four years, nor the last ten. I would rather think of it as one more step on the stair I have been building (never alone) during my whole life. Therefore, giving thanks is not an easy task because I know there is no way of being fair with all the people, institutions, and entities that were somehow part of this endeavor. So, to all of those that crossed my path, thank you! You much probably have taught me more than you realize.

Starting with the formal but not least rightful acknowledgments, I would like to thank the São Paulo University, for being my home since my undergraduate program and which I am immensely proud of being part of; the Harvard University, for being my home for a shorter but not less intense period of invaluable learnings; and the São Paulo Research Foundation, which, among other incentives during my academic life, have granted me a Ph.D. fellowship [grant number 2016/03803-5] and a research internship abroad fellowship [grant number 2017/00547-0] for which I am not only grateful but zealous – I wish my effort to set a good example inspire our rulers to give the same opportunities I had to the Brazilian future generation of scientists.

I also thank all of those that contributed, in many ways, to make the Health Survey of Sao Paulo study concrete. From the financial support, coming from the Health Department of the city of Sao Paulo, FAPESP, and CNPq, to the researchers and interviewers, especially the participants of the study, Sao Paulo city citizens.

Beyond formalities, I thank Prof. Marcelo Macedo Rogero, my supervisor, inspiration and, above all, my friend. Who taught me from Nutrition Science to honesty, ethics, and respect. Who opened all the right doors to me and patronized me in the academic world, watching over not only the quality of my results but also my well-being, my education and – dare I say it - my future.

I also thank Prof. Edward Giovannucci, who, without knowing me, trusted my potential and lighted the way to one of the most unforgettable experiences of my life. The contact with Ed and his team, especially Prof. Fred Tabung, taught me about the importance of making the right questions, the value of humbleness and collaboration and fueled my passion for Science and my will for reaching even higher steps for, someday, being able to do for the next generations at least part of what Ed did for me.

I could not forget to acknowledge Prof. Regina Mara Fisberg, for whom I have immense admiration. Every time I needed, she welcomed me to her team and collaborated in every possible way to guarantee that this thesis and all the publications we have together showed the best quality. I want her to know how important that was to me and my growth.

I thank my friends, with who I lived during the four years of this thesis composition, for the mutual encouragement and for being an antidote for the moments of trouble. To highlight some of them, I mention all the members of GENUIN lab, specially Rosana, Geni, Ângela, Bruna(s), Vinícius, Paula and Tanyara; The friends from the academic life, Érica, Ju, Bianka, Cintia, Augusto and Tati; My Boston family, Fernanda, Leandro, Begun, Marios, Amanda, Janine, Lucas, Sylvia, Érica, Ariane and Paulo; and the sister life gave me, Jaqueline França (Jackie);

And last but, with no doubt, not least, I thank my family, to whom I dedicated this work. To my parents, Sonia and Clodocir, to my sister, Flavia, and to my fiance, Antoniel, my sincere gratitude to the strength, kindness, and communion that give color and happiness to all of my days.

To all of you, thank you so much!





**“Uma vez que você tenha experimentado o voo, sempre andará na terra com os olhos voltados para o céu, pois lá você esteve e para lá sempre desejará voltar”**

***“Once you have tasted flight, you will forever walk the earth with your eyes turned skyward, for there you have been, and there you will always long to return”***

**(Leonardo da Vinci)**

## RESUMO

NORDE, M. M. **Associação de padrões alimentares e de polimorfismos de nucleotídeo único dos genes da adiponectina, receptor do tipo Toll 4, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CCL-2 e proteína C reativa com um padrão inflamatório sistêmico em um estudo de base populacional– ISA-Capital.** [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2020

**Introdução:** A inflamação crônica, sistêmica e de baixa intensidade, para a qual a dieta é um importante fator de risco, está presente na fisiopatologia de doenças crônicas não transmissíveis, as quais figuram entre as principais causas de morte no mundo. Além da dieta isolada, a interação entre os padrões dietéticos e o genoma pode explicar variações na resposta inflamatória entre indivíduos. **Objetivo:** Verificar a associação de padrões alimentares e de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) presentes nos genes da adiponectina, do receptor do tipo Toll (TLR)-4, da interleucina (IL)-1 $\beta$ , da IL-6, da IL-10, do fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , da quimiocina ligante de *C-C motif* (CCL)-2 e da proteína C reativa (PCR) com um escore de inflamação sistêmica. **Métodos:** Dados secundários de 269 indivíduos adultos (20 a 59 anos) e 172 idosos (60 a 75 anos) do estudo de base populacional ISA-capital, edição de 2008, e 284 adultos e 217 idosos do ISA-capital de 2015 foram utilizados pelo presente estudo. A coleta dos dados dietéticos foi realizada por meio de recordatório de 24 horas, aplicado em duplicata e um questionário de frequência alimentar. A partir do plasma, foram determinadas as concentrações plasmáticas de adiponectina, PCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-12p70, CCL-2, molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM)-1 e molécula de adesão celular vascular solúvel (sVCAM)-1, os quais compõem o escore de inflamação sistêmica. A partir do DNA genômico foi realizada a genotipagem de 31 SNP dos genes *ADIPOQ*, *TLR4*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNFA*, *CCL2* e *CRP* pelo sistema *Taqman Open Array*. Os padrões dietéticos analisados foram o índice de qualidade da dieta revisado (IQD-R) e o padrão empírico de inflamação da dieta (EDIP), o qual foi adaptado para uso na população do ISA-capital (EDIP-SP). **Resultados:** O escore de inflamação foi associado com perfil lipídico plasmático, glicemia e pressão arterial sistêmica. São fatores associados ao escore de inflamação, em um modelo múltiplo, ter maior índice de massa corporal; ter mais de 50 anos de idade; fazer menos de 150 min/semana de atividade física como meio de transporte; ter menor IQD-R, ter maior EDIP-SP, ser homozigoto selvagem para o SNP *TLR4* rs5030728 G>A e para o SNP *ADIPOQ* rs1501299 G>T após ajuste para uso de medicamento, super- e sub-relato da ingestão energética e fumo. O EDIP-SP, composto por “carne processada”, “frutas e hortaliças” e “arroz e feijão”, foi replicado em uma amostra independente apenas em homens. Nenhuma interação foi encontrada entre os SNP *TLR4* rs5030728 G>A e *ADIPOQ* rs1501299 G>T e os padrões dietéticos IQD-R e EDIP-SP. **Conclusão:** Maiores escores para o IQD-R, e menores valores para o padrão alimentar EDIP-SP, estão inversamente associados à inflamação sistêmica e de baixa intensidade, independente de outros fatores de risco, na população de adultos da cidade de São Paulo. Os genótipos GG para os SNP *TLR4* rs5030728 G>A e *ADIPOQ* rs1501299 G>T predisõem essa população a maior inflamação sistêmica e de baixa intensidade. Os padrões dietéticos e polimorfismos genéticos não são capazes de modificar os efeitos uns dos outros sobre a inflamação.

**Descritores de assunto:** inflamação, dieta, polimorfismo de nucleotídeo único, adiponectina,

## ABSTRACT

NORDE, M. M. **Dietary patterns and single nucleotide polymorphism in the genes of adiponectin, Toll-like receptor 4, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CCL-2 e C-reactive protein and its association with a systemic inflammation score in a population-based study – HS-SP.** [Ph.D. thesis]. Sao Paulo: School of Public Health of the University of São Paulo, 2020.

**Introduction:** Chronic and systemic low-grade inflammation, for which diet is an important risk factor, is present in the pathophysiology of chronic non-communicable diseases that are among the main causes of death worldwide. Besides diet, the interaction between dietary patterns and the genome can explain variations in the inflammatory response across individuals. **Objective:** To verify the association of dietary patterns and single nucleotide polymorphism in the genes of adiponectin, Toll-like receptor (TLR)-4, interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , *C-C motif* chemokine ligand (CCL)-2 and C-reactive protein (PCR) with a systemic inflammation score. **Methods:** Secondary data of 269 adults (20 to 59 y.o.) and 172 elderly (60 to 75 y.o.) from the population-based study Health Survey of Sao Paulo (HS-SP), 2008 edition, and 284 adults and 217 elderly individuals from HS-SP 2015 edition were used in the present study. Dietary assessment was done through two 24-hour recalls and one validated food frequency questionnaire. From the blood, plasma concentration of adiponectin, CRP, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-12p70, CCL-2, soluble intercellular adhesion molecule (sICAM)-1 and soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM)-1 were determined, all of which composed the systemic inflammation score. From extracted DNA, 31 SNPs in *ADIPOQ*, *TLR4*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNFA*, *CCL2* e *CRP* genes were genotypes using the *Taqman Open Array* system. The two analyzed dietary patterns were the Brazilian Health Eating Index-revised (IQD-R) and the Empirical Dietary Inflammatory Pattern (EDIP), which was further adapted to be used in the Sao Paulo population (EDIP-SP). **Results:** The systemic inflammation score was associated with blood lipid levels, glycemia and blood pressure. The systemic inflammatory score independently associated factors were: having higher BMI; being in the highest category of age (> 50 years); doing less than 150min/week of commuting physical; having lower IQD-R and higher EDIP-SP, being GG homozygous for SNP *TLR4* rs5030728 G>A e and SNP *ADIPOQ* rs1501299 G>T, even after adjustments for medication use, misreporting of energy intake and smoking status. EDIP-SP, composed of “processed meat”, “fruits and vegetables” and “rice and beans” groups, was replicated only in men. No interaction was observed between SNP *TLR4* rs5030728 G>A and *ADIPOQ* rs1501299 G>T and the dietary patterns, IQD-R and EDIP-SP. **Conclusion:** Higher score for IQD-R, and a lower score for EDIP-SP, were inversely associated with systemic low-grade inflammation, independently of confounders, in the Sao Paulo population. The GG genotype for SNP *TLR4* rs5030728 G>A and for *ADIPOQ* rs1501299 G>T predispose this population to systemic low-grade inflammation. Neither the dietary patterns nor the SNP modify the effect of one another on inflammation.

**Keywords:** inflammation, diet, single nucleotide polymorphism, adiponectin.

## ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO .....	15
1.1 Inflamação e doenças crônicas não transmissíveis .....	15
1.2 Padrão alimentar e inflamação.....	16
1.3 Interações gene-dieta e inflamação .....	18
2 OBJETIVO.....	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3 MÉTODOS .....	23
3.1 Plano amostral.....	23
3.2 Avaliação antropométrica e aferição da pressão arterial .....	25
3.3 Análise do consumo alimentar.....	25
3.4 Análise dos padrões alimentares .....	26
3.5 Estimativa do percentual de super- e sub-relato de ingestão energética.....	27
3.6 Coleta e processamento das amostras de material biológico .....	30
3.6.1 Análise de biomarcadores inflamatórios .....	30
3.6.2 Análise de lipoproteínas do plasma .....	30
3.6.3 Genotipagem.....	31
3.7 Cálculo do escore de inflamação sistêmica.....	31
3.8 Análise estatística .....	31
3.9 Aspectos éticos da pesquisa .....	33
3.10 Colaborações Internacionais .....	33
4 RESULTADOS .....	36
4.1 Parâmetros de qualidade da genotipagem e caracterização da amostra segundo genótipo....	36
4.2 Caracterização da população do estudo .....	41
4.3 Associação entre escore de inflamação sistêmica e parâmetros de saúde.....	44
4.4 Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica – Adultos ISA-capital 2008 – usando o IQD-R como padrão dietético .....	44
4.5 Validação e adaptação do EDIP para uso na população de São Paulo .....	49
4.5.1 Validação do EDIP .....	49
4.5.2 Desenvolvimento do EDIP-SP .....	52
4.5.3 Validação do EDIP-SP .....	54
4.6 Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica – Adultos ISA-capital 2008 – usando o EDIP-SP como padrão dietético .....	57
5 DISCUSSÃO.....	59
6 CONCLUSÃO .....	67
7 REFERÊNCIAS .....	68
CURRÍCULO LATTES.....	76

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma do processo de inclusão e exclusão da amostra das duas edições do estudo ISA-capital no presente estudo;

**Figura 2.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *ADIPOQ* (n=301) e formação de blocos de haplótipos;

**Figura 3.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *CRP* (n=301) e formação de blocos haplotípicos.

**Figura 4.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *IL1B* (n=301) e formação de blocos haplotípicos

**Figura 5.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *IL6* (n=301) e formação de blocos haplotípicos

**Figura 6.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *IL10* (n=301) e formação de blocos haplotípicos

**Figura 7.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *TLR4* (n=301) e formação de blocos haplotípicos.

**Figura 8.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *TNFA* (n=301) e formação de blocos haplotípicos

**Figura 9.** Colinearidade entre o Padrão Empírico de Inflamação da Dieta adaptado à população da cidade de São Paulo (EDIP-SP) e o Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) no estudo ISA-capital 2008 e ISA-capital 2015, São Paulo, Brasil.

**Figura 10.** Gráficos de dispersão entre a concentração plasmática de proteína C reativa (transformada por logaritmo na base neperiana) no ISA-capital 2008 e no ISA-capital 2015, estratificados para homens e mulheres, São Paulo, Brasil.

**Figura 11.** Gráficos de dispersão entre a concentração plasmática de proteína C reativa (transformada por logaritmo na base neperiana) no ISA-capital 2008 e no ISA-capital 2015 após exclusão de indivíduos que relataram fazer uso de modificações na dieta ou exercício físico para emagrecer, estratificados para homens e mulheres, São Paulo, Brasil.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Parâmetros de qualidade dos ensaios de genotipagem, adultos (n=301), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 2.** Caracterização da população do estudo, adultos (n=269) e idosos, de 60 a 75 anos (n=172), ISA-capital 2008 e adultos e idosos de 60 a 75 anos (n=501), ISA-capital 2015, São Paulo, Brasil.

**Tabela 3.** Concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios e escore de inflamação sistêmica na população adulta (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 4.** Correlação entre o escore de inflamação sistêmica e parâmetros de saúde, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 5.** Associação de potenciais fatores de risco para inflamação sistêmica de baixa intensidade com o escore de inflamação sistêmica, população adulta (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 6.** Associação dos SNP localizados em genes relacionados com a inflamação e o escore de inflamação sistêmica, adultos (n=260), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 7.** Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica em um modelo múltiplo, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 8.** Caracterização da população estratificada por quintis de EDIP, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 9.** Concentração relativa (em comparação com o quintil 1) dos biomarcadores inflamatórios entre os quintis de EDIP, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 10.** Descrição dos grupos de alimentos utilizados no desenvolvimento do EDIP-SP e sua mediana de consumo, população de 20 a 75 anos (n=442), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 11.** Associação entre a concentração plasmática de proteína C reativa e grupos de alimentos, população de 20 a 75 anos (n=442), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 12.** Modelo final do padrão empírico de inflamação da dieta para a população de São Paulo, ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 13.** Modelo final do padrão empírico de inflamação da dieta para a população de São Paulo, ajustado por índice de massa corporal, ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

**Tabela 14.** Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica em um modelo múltiplo incluindo o EDIP-SP, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

## ABREVIATURAS

AP - proteína ativadora

CCL - quimiocina ligante de *C-C Motif*

DCNT - doenças crônicas não transmissíveis

DCV – doenças cardiovasculares

DII® - índice inflamatório da dieta®

DM2 - diabetes mellitus do tipo 2

EDIP - padrão empírico de inflamação da dieta

EDIP-SP - adaptação do EDIP à população de São Paulo - capital

EDTA - ácido etilenodiaminotetracético

HDL - lipoproteína de alta densidade

IKK- $\beta$  - proteína quinase do inibidor do  $\kappa$ B

IL – interleucina

IQD-R - índice de qualidade da dieta brasileiro revisado

ISA-capital - Inquérito de Saúde do município de São Paulo

JNK - c-Jun-NH<sub>2</sub>-terminal quinase

LDL - lipoproteína de baixa densidade

NF- $\kappa$ B - fator nuclear  $\kappa$ B

OMS - Organização Mundial da Saúde

QFA – questionário de frequência alimentar

R24h - recordatório de 24 horas

RI – resistência à ação da insulina

RRR - regressão de posto reduzido

sICAM - molécula de adesão intercelular solúvel

SNP - polimorfismo de nucleotídeo único

sVCAM - molécula de adesão celular vascular solúvel

TLR - receptor do tipo Toll

TNF - fator de necrose tumoral

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Inflamação e doenças crônicas não transmissíveis

A inflamação é um mecanismo de defesa do organismo contra infecções e lesões teciduais. Diante dessas agressões, o sistema imunológico orchestra interações entre células imunológicas e teciduais, por meio de mediadores inflamatórios, com o objetivo de controlar e combater essas agressões e, em uma fase final, promover o retorno do organismo à homeostase (ABBAS et al., 2007).

Entretanto, na presença de estímulos ambientais contínuos (também chamados de “antropôgenos” ou “*anthropogens*”, em inglês) - como a alimentação, a obesidade, a inatividade física, o estresse psicológico, o tempo e a qualidade inadequados de sono, o tabagismo (ativo ou passivo), a exposição à poluentes ambientais, entre outros - o funcionamento do sistema imunológico pode ser alterado, levando à ativação crônica de diferentes vias de sinalização inflamatória aliadas à insuficiente ativação de mecanismos regulatórios e resolutivos da inflamação, o que gera um tipo de inflamação chamado por alguns autores de “meta-inflamação” ou, mais comumente, de inflamação metabólica (EGGER e DIXON, 2014; GREGOR e HOTAMISLIGIL, 2011; HOTAMISLIGIL, 2017; TILG *et al.*, 2019).

Esse tipo de inflamação crônica, sistêmica e de baixa intensidade já foi verificado no tecido adiposo branco, fígado, músculo esquelético e pâncreas, bem como na camada íntima de artérias e em regiões do cérebro reguladoras dos sinais de fome e saciedade, como o hipotálamo (ESSER et al., 2014, LUMENG E SALTIEL, 2011). Nesses tecidos, as vias inflamatórias também são capazes de reduzir a sinalização da insulina, por meio de duas principais vias de sinalização: a via de ativação do fator de transcrição designado fator nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), que ocorre por meio da ativação da proteína quinase do inibidor do  $\kappa B$  (IKK- $\beta$ ), e a via de ativação do fator de transcrição designado proteína ativadora (AP)-1, mediada pela c-Jun-NH<sub>2</sub>-terminal quinase (JNK). Tanto a proteína quinase IKK- $\beta$  como a JNK são capazes de fosforilar a subunidade do substrato do receptor de insulina-1 em resíduos específicos de serina, cujo fato atenua a sinalização da via da insulina nos tecidos em que as vias inflamatórias estão sendo estimuladas (CHEN et al., 2015). Como resultado, em quadros inflamatórios crônicos, as funções exercidas pela insulina ficam prejudicadas, o que acarreta um quadro de resistência à ação da insulina (RI) (TANTI et al., 2013).

Somada a outros efeitos da inflamação, a RI está relacionada à desregulação dos sinais de fome e saciedade, à disfunção endotelial, às dislipidemias, à hiperglicemia e à hiperinsulinemia, que são disfunções metabólicas que compõem o diagnóstico de síndrome metabólica e, portanto, estão associadas às doenças secundárias à síndrome, como doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes tipo 2 (DM2) (LUMENG E SALTIEL, 2011; ESSER et al., 2014). Além disso, os estímulos inflamatórios constantes têm sido associados ao surgimento, crescimento e proliferação de alguns tipos de neoplasias (ELINAV et al., 2013).

A inflamação crônica e sistêmica é, portanto, um fator comum na fisiopatologia de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como DCV, DM2 e de alguns tipos de cânceres, as quais compõem, juntamente com a doença pulmonar obstrutiva crônica, 70%



das causas de morte no mundo, o que corresponde a 40 milhões de pessoas por ano, das quais 15 milhões estão em idade de máxima produtividade (entre 30 e 69 anos) (WHO, 2016). Por essa razão, a Organização das Nações Unidas incluiu a prevenção de, ao menos, um terço dos casos de DCNT entre os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da agenda 2030, o que evitaria uma perda estimada em 47 trilhões de dólares em produto interno bruto, mundialmente, sendo os países mais atingidos aqueles na categoria de baixa e média renda (BLOOM et al., 2011 e UN, 2019). No Brasil, o cenário não é diferente do cenário mundial, análises de tendências com dados provenientes do consórcio “the Global Burden of Disease” mostram um aumento da parcela de mortes atribuídas às DCNT de 59,6% para 75,8% no período de 1990 a 2015, sendo que DCV, neoplasias, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes são (nesta ordem) as maiores causas dessas mortes (MALTA et al., 2017 a).

Diante deste cenário, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda um conjunto de intervenções sobre os fatores de risco mais relevantes para o combate às DCNT, entre os quais se encontram redução da prevalência de obesidade, estímulo a hábitos alimentares saudáveis, aumento do nível de atividade física e combate ao tabagismo (WHO, 2016). Em concordância com as recomendações da OMS, no Brasil, segundo as pesquisas mais recentes, a dieta inadequada lidera o ranking de fatores de risco relacionados à perda de anos de vida ajustados por incapacidade, do qual o índice de massa corporal e o fumo também ocupam colocações de destaque (MALTA et al., 2017 b).

## **1.2 Padrão alimentar e inflamação**

Entre os fatores de risco para a inflamação crônica e sistêmica de baixa intensidade, a dieta tem papel de destaque porque exerce um efeito direto ao longo de toda a vida – fornecendo nutrientes e compostos bioativos capazes de modular a resposta inflamatória – e um efeito indireto, influenciando a manutenção do peso corporal e o risco de obesidade (EGGER e DIXON, 2014; CALDER et al., 2011).

A dieta é uma variável complexa, composta por muitos fatores, que interagem entre si e podem mudar ao longo da vida, além de sofrer influência de determinantes externos, como o nível socioeconômico, cultura e ambiente alimentar e o estado de saúde (SATIJA et al., 2018). Com a capacidade de abarcar a complexidade das interações entre grupos de alimentos e entre componentes da própria matriz alimentar, os estudos com padrões alimentares vêm ganhando destaque na literatura científica mundial (HU, 2002; OUDE-GRIEP, WANG e CHAN, 2013).

Os padrões alimentares podem ser avaliados de duas formas: usando métodos *a priori* ou *a posteriori*. Os métodos *a priori* são pontuações atribuídas à dieta de acordo com evidências científicas vigentes sobre dietas, alimentos ou nutrientes com propriedades importantes sobre a manutenção da saúde, dando origem a índices dietéticos teóricos, que levam em consideração os conhecimentos acerca do conceito de “alimentação saudável”, o qual, cabe destacar, é passível de alteração conforme as evidências científicas que são geradas (HU, 2002; OUDE-GRIEP, WANG e CHAN, 2013). As vantagens de utilizar métodos *a priori* são que os resultados são mais facilmente replicáveis, e que estes são os padrões alimentares que podem ser investigados em estudos de intervenção, gerando evidências de nível superior àquelas obtidas em estudos observacionais (HU, 2002; OUDE-

GRIEP, WANG e CHAN, 2013). Exemplos importantes de padrões dietéticos *a priori* que já foram associados à inflamação são o escore para a dieta do Mediterrâneo (SCHWINGSHACKL, CHRISTOPH e HOFFMANN, 2014; CASAS, SCANELLA e ESTRUCH, 2014), índices de qualidade da dieta (que variam suas pontuações de acordo com a população para a qual foram desenvolvidos e validados) (BARBARESKO et al., 2013; NEALE, BATTERHAM e TAPSELL, 2016) e o índice inflamatório da dieta (em inglês “*Dietary inflammatory index*”, DII®) (SHIVAPPA et al., 2018; HÉRBERT et al., 2019).

Os métodos *a posteriori*, por sua vez, também chamados de métodos exploratórios ou empíricos, utilizam métodos estatísticos para extrair, de um banco de dados com informações dietéticas, as combinações de alimentos mais frequentes (a exemplo da análise de componentes principais e da análise fatorial) ou o agrupamento de indivíduos conforme as semelhanças alimentares entre eles (a exemplo da análise de cluster) e, desse modo, visam evidenciar padrões dietéticos específicos à população de estudo (HU, 2002; OUDE-GRIEP, WANG e CHAN, 2013). Em contraste com os padrões de dieta *a priori*, essa especificidade dos padrões *a posteriori* interfere na capacidade de replicação dos resultados encontrados. Além disso, diante da necessidade de um banco de dados com informações dietéticas pré-existente, os padrões dietéticos *a posteriori* só podem ser investigados em estudos observacionais. Apesar disso, o estudo de padrões dietéticos *a posteriori* oferece vantagens importantes: não são restritos às evidências científicas já existentes e são mais facilmente traduzidos em recomendações dietéticas adaptadas à população de estudo, uma vez que os padrões de dieta observados são compatíveis com os determinantes sociais, ambientais e culturais da população investigada (HU, 2002; OUDE-GRIEP, WANG e CHAN, 2013).

Os métodos estatísticos multivariados mais frequentemente usados para derivar padrões *a posteriori* são a análise de componentes principais, a análise fatorial e a análise de cluster (OUDE-GRIEP, WANG e CHAN, 2013). Além desses métodos, no contexto da inflamação, tem se tornado comum utilizar o método híbrido da regressão de posto reduzido (RRR) para derivar padrões alimentares que explicam a maior variância possível de um conjunto de marcadores intermediários ao desfecho de interesse, como é o caso dos biomarcadores inflamatórios, considerados marcadores intermediários para as DCNT (OUDE-GRIEP, WANG e CHAN, 2013). O termo “método híbrido” é utilizado por alguns autores para enfatizar o fato de esse tipo de método ser uma combinação dos métodos *a priori* e *a posteriori* (OCKÉ, 2013). Isso porque os métodos híbridos são, em parte, baseados em teorias pré-existentes, por usarem como variáveis dependentes desfechos de interesse do pesquisador, e, em parte, empíricos, uma vez que utilizam métodos estatísticos para identificar padrões alimentares multivariados que são relevantes especificamente à população estudada (OCKÉ, 2013).

Exemplos de padrões dietéticos derivados por métodos *a posteriori* associados à inflamação, são o padrão dietético saudável (ou prudente), o padrão dietético não saudável (ou Ocidental) e os padrões dietéticos inflamatórios e anti-inflamatórios (BARBARESKO et al., 2013). A última revisão sistemática da literatura publicada sobre o tema mostrou que os padrões dietéticos saudáveis, geralmente compostos por um alto consumo de frutas, legumes e verduras, castanhas, leite e laticínios desnatados e grãos integrais são inversamente associados a concentrações sanguíneas de biomarcadores inflamatórios,

enquanto os padrões dietéticos não saudáveis (ou ocidentais), majoritariamente compostos por consumo elevado de carnes vermelhas e processadas, grãos refinados, batata, doces e açúcar refinado e bebidas com alto teor energético, são positivamente associados aos biomarcadores inflamatórios na maioria dos estudos (BARBARESKO et al., 2013).

Os padrões dietéticos inflamatórios, por sua vez, que recebem esse nome por serem derivados por métodos híbridos e compostos pela combinação de alimentos que explicam a maior variação possível nas concentrações sanguíneas de biomarcadores inflamatórios, apesar de algumas particularidades dependentes da população de estudo, são caracterizados por um consumo elevado de carnes vermelhas e processadas, grãos refinados, e bebidas alcoólicas (BARBARESKO et al., 2013).

Vale destacar que, dentre os padrões inflamatórios da dieta, o padrão empírico de inflamação da dieta (EDIP, do inglês “Empirical Dietary Inflammatory Pattern”) desenvolvido por Tabung et al (2016) para a população dos Estados Unidos da América (EUA), tem recebido bastante atenção da literatura científica, porque, após seu desenvolvimento (usando os dados da coorte de enfermeiras, o “*Nurses’ Health Study*”, com idade entre 30 e 55 anos) diferente dos demais padrões empíricos, passou por validações bem-sucedidas com três populações independentes: a segunda geração da coorte de enfermeiras, o “*Nurses’ Health Study II*”, cuja amostra é composta por enfermeiras registradas no conselho de classe, com idade entre 25 e 42 anos, atuantes nos estados mais populosos dos EUA; a coorte de profissionais de saúde, o “*Health Professional Follow-up Study*”, cuja amostra é composta por dentistas, médicos e veterinários, do sexo masculino, com idade entre 40 e 75 anos, também residentes nos EUA; e a amostra de mulheres pós-menopausa, recrutadas em 40 regiões espalhadas pelo território dos EUA, para o estudo clínico “*Women Health Initiative*”, com idade entre 50 e 79 anos (TABUNG et al., 2016 e TABUNG et al., 2018 a).

Além disso, o EDIP foi associado, na coorte de enfermeiras e na coorte de profissionais da saúde dos EUA, ao maior risco de câncer colorretal (TABUNG et al., 2018 b), artrite reumatoide (SPARKS et al., 2019) e mieloma múltiplo (LEE et al., 2019), além de ter sido associado à inflamação sistêmica e de baixa intensidade com mais força que o padrão dietético DII®, *a priori* (TABUNG et al., 2017). Ainda há, no entanto, uma necessidade de investigar a validade da utilização desse método em populações de outros países, como a população brasileira.

### **1.3 Interações gene-dieta e inflamação**

Outro aspecto relevante no estudo da relação entre padrões alimentares e inflamação é a presença de variações genéticas, as quais podem influenciar a resposta esperada para o efeito da alimentação sobre a concentração plasmática de diferentes biomarcadores inflamatórios. Nesse contexto, estudos têm sido conduzidos com o intuito de associar padrões dietéticos, DCNT e a presença de polimorfismos em genes que codificam proteínas envolvidas na resposta inflamatória (CORELLA e ORDOVAS, 2012).

Desde 2002, dois grandes projetos, o estudo HapMap e o estudo 1000 Genome, se empenharam em catalogar esses polimorfismos genéticos, chegando ao surpreendente

número de 88 milhões de variantes genéticas. Essas variantes são, em sua maioria (84,7 milhões), a troca de uma única base nitrogenada por outra, as quais recebem o nome de polimorfismo de nucleotídeo único (identificados pela sigla SNP, do inglês “Single Nucleotide Polymorphism”) (HAPMAP, 2003; 1000 GENOME, 2012)

Dependendo da localização, os SNP podem gerar diferentes alterações metabólicas. Quando presentes na região regulatória de um gene, os SNP podem interferir na quantidade de mRNA produzido diante de determinados estímulos (aumentando ou diminuindo a intensidade da expressão gênica). O SNP na região éxon altera a sequência final de aminoácidos de uma proteína quando altera o código genético de forma a recrutar um aminoácido diferente no momento da tradução (SNP missense) ou de forma a codificar para a parada da tradução (SNP non-sense) – este segundo tipo costuma trazer consequências mais graves para a atividade da proteína, porque geralmente produz proteínas incompletas e disfuncionais. Entretanto, o código genético é ambíguo, ou seja, o mesmo aminoácido pode ser recrutado por códigos diferentes, nesse caso, se o SNP provoca a mudança de uma base nitrogenada que altera o código genético, mas recruta o mesmo aminoácido que seria recrutado pelo código anterior, a proteína final será exatamente igual àquela que seria produzida na ausência do SNP (esse tipo de SNP é chamado de sinônimo) (PIERCE, 2012).

Todavia, nem sempre a ação esperada para um SNP é observada, porque fatores ambientais, como a alimentação, podem interagir com fatores genéticos e modular a expressão gênica de forma a modificar o efeito esperado para o genótipo. Como exemplo, pode-se citar o estudo de Oki et al. (2016), realizado em uma população brasileira, que demonstrou interação entre ácidos graxos eicosapentaenoico e os ácidos graxos ômega-3 de alta insaturação do plasma (ácidos graxos eicosapentaenoico, docosapentaenoico e docosahexaenoico) e o SNP rs1205 C>T localizado no exon do gene da PCR. Indivíduos homocigotos recessivos TT para o SNP rs1205 apresentam concentração plasmática baixa de PCR, um marcador clássico de inflamação sistêmica (KOLZ et al., 2007). No estudo de Oki et al. (2016), no entanto, o genótipo homocigoto recessivo TT foi inversamente associado a um padrão inflamatório sistêmico apenas em indivíduos com valores de ácido graxo eicosapentaenoico e de ácidos graxos ômega-3 de alta insaturação do plasma acima da mediana da população. Ou seja, a provável proteção contra a inflamação metabólica observada para os portadores do genótipo TT é influenciada pela concentração plasmática de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, um importante biomarcador da ingestão desses nutrientes, indicando que a ingestão aumentada de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 pode contribuir para o efeito de proteção do genótipo TT.

Estudos com a população brasileira, como o de Oki et al (2016), que investiguem a interação entre genótipos e dieta são, portanto, importantes para compreender a contribuição dos fatores de risco genéticos e ambientais para doenças de etiologia complexa, como as DCNT, e adequar recomendações dietéticas de acordo com a predisposição genética de cada indivíduo. Existe, no entanto, uma escassez de estudos que buscam avaliar a interação entre padrões alimentares e genótipos, sendo a maioria dos estudos focado em nutrientes isolados (FRAZIER-WOOD, 2015).

Entre os estudos que conduziram investigações para elucidar interações entre genótipos relacionados com a inflamação e padrões alimentares em populações variadas, destacam-se o estudo caso-controle de Cho et al. (2018) e os estudos de intervenção, “PREDIMED” (ROS et al., 2014) e “PONDS Lost” (BRAY et al., 2019). No primeiro, Cho et al. (2018) recrutaram casos de câncer colorretal e controles no sistema de saúde da Coreia do Sul, para investigar a associação entre a probabilidade de câncer e o padrão de dieta inflamatório, derivado pela metodologia RRR para explicar a máxima variância da concentração plasmática de proteína C reativa (PCR) nessa população. O padrão inflamatório da dieta era composto por baixo consumo de frutas, hortaliças, peixes, leites e queijos, castanhas, tubérculos, algas, condimentos e temperos e um alto consumo de grãos, bebidas gaseificadas, carne de frango, óleos, macarrão, doces, frutos do mar (exceto peixes) e frutos do mar salgados e fermentados. Os indivíduos no maior quintil para esse padrão inflamatório da dieta apresentaram chance maior para câncer colorretal (OR (IC95%)=9,98 (6,81 - 13,62)) quando comparados aos indivíduos no menor quintil. Essa chance, no entanto, era modificada pelo SNP rs763780 T>C do gene *IL17R*, localizado em um éxon, cuja presença promove a troca de uma histidina por uma arginina no aminoácido 161 da proteína, e está associada a um maior risco de câncer colorretal. As chances aumentadas de desenvolver câncer colorretal em decorrência do padrão de dieta inflamatório eram mais evidentes nos indivíduos carreadores do alelo C de risco (OR (IC95%)=7,44 (4,27-12,96)), em comparação com os indivíduos carreadores do alelo T (OR (IC95%)=4,18 (3,45 – 5,05)).

No estudo PREDIMED, por outro lado, um estudo multicêntrico de intervenção com a dieta do Mediterrâneo com população classificada com alto risco cardiometabólico, dois SNP relacionados com a inflamação foram investigados nos indivíduos recrutados no centro da Espanha, o rs20417 G>C do gene *COX2* e o rs1800795 G>C do gene *IL6*. Nesse estudo, os indivíduos carreadores do alelo C para o SNP do gene *COX2* apresentaram menores concentrações plasmáticas de interleucina (IL)-6 e da molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM)-1 e os indivíduos carreadores do alelo C para o SNP no gene *IL6* apresentaram maiores concentrações plasmáticas de IL-6 e sICAM-1 quando comparados aos genótipos de referência. Nesse estudo, no entanto, nenhuma interação entre o efeito dos SNP e a dieta do Mediterrâneo foi observada (CORELLA et al., 2009).

O estudo “POUNDS Lost”, por sua vez, é um ensaio clínico aleatorizado e controlado com indivíduos com IMC entre 25 e 40 kg/m<sup>2</sup>, em dois centros nos Estados Unidos da América (Los Angeles e Boston), os quais receberam, durante dois anos, recomendações para seguimento de um dos quatro tipos de dieta com baixo teor de gordura saturada e hipocalóricas: uma dieta com baixo teor de lipídios (20% do VCT) e teor médio de proteína (15% do VCT); uma dieta com baixo teor de lipídios (20% do VCT) e alto teor de proteína (25% do VCT); uma dieta com alto teor de lipídios (40% do VCT) e teor médio de proteína (15% do VCT); ou uma dieta com alto teor de lipídios (40%) e alto teor de proteína (25% do VCT). Nesse estudo, os indivíduos com menores valores para um escore de risco genético, composto por cinco SNP de risco para baixa concentração plasmática de adiponectina (rs3001032, rs1597466, rs998584, rs12922394 e rs6810075) apresentaram aumento na concentração plasmática de adiponectina, após 6 meses de intervenção, apenas nos grupos que receberam a orientação para uma das duas dietas com baixo teor de lipídios. Os

indivíduos seguindo as dietas com alto teor de lipídios não apresentaram efeito do escore de risco genético (MA et al., 2017).

Esses estudos mostram que as recomendações dietéticas podem ser mais eficazes se consideradas as interações entre dieta e genoma, mas ainda há uma escassez desse tipo de estudo, sendo que não há nenhum estudo semelhante conduzido com uma população brasileira (FRAZIER-WOOD, 2015). Os efeitos encontrados para um determinado SNP podem ser diferentes entre ancestralidades devido à existência de interação entre variações genéticas (epístases) e diferentes valores de desequilíbrio de ligação entre essas variações dependendo da ancestralidade (FULLERTON et al., 2010; FESINMEYER et al., 2013). Faz-se, então, necessário estudar a interação entre SNP em genes relacionados à inflamação e padrões alimentares para melhor compreensão de recomendações dietéticas mais personalizadas e, desse modo, mais eficientes para a redução do risco de DCNT relacionadas à inflamação sistêmica, crônica e de baixa intensidade, com foco na população brasileira.

## 2 OBJETIVO

Verificar a associação de padrões alimentares e de SNP presentes em genes relacionados à inflamação com um padrão inflamatório sistêmico, baseado na concentração plasmática de 11 biomarcadores inflamatórios, em estudo de base populacional – o Inquérito de Saúde do município de São Paulo (ISA-capital).

### 2.2 Objetivos específicos

- Verificar a associação de SNP presentes nos genes da adiponectina, do TLR-4, da IL-1 $\beta$ , da IL-6, da IL-10, do TNF- $\alpha$ , do CCL-2 e da PCR com o escore de inflamação sistêmica (baseado na concentração plasmática de adiponectina, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL12p70, CCL2, PCR, TNF- $\alpha$ , sICAM-1 e molécula de adesão de células vasculares solúvel (sVCAM)-1).
- Verificar a associação do padrão alimentar *a priori*, índice de qualidade da dieta brasileiro revisado (IQD-R), com a inflamação sistêmica de baixa intensidade.
- Verificar a associação do padrão empírico de inflamação da dieta (EDIP) derivado por método híbrido, com a inflamação sistêmica e de baixa intensidade.
- Avaliar se há interação entre os padrões alimentares (IQD-R e EDIP) e os SNP presentes nos genes da adiponectina, do TLR-4, da IL-1 $\beta$ , da IL-6, da IL-10, do TNF- $\alpha$ , do CCL-2 e da PCR influenciando a inflamação sistêmica de baixa intensidade.

### 3 MÉTODOS

O presente estudo utilizou dados secundários do ISA-capital dos períodos de 2008 (ISA-capital 2008) e de 2015 (ISA-capital 2015). O ISA-capital é um estudo de corte transversal e de base populacional, que nasceu com o objetivo de analisar as condições de vida, situação de saúde e o uso dos serviços de saúde da população residente da área urbana do município de São Paulo, por meio de coletas domiciliares. No presente estudo, foram incluídos os indivíduos com idade entre 20 e 75 anos que responderam aos questionários de saúde e concluíram as etapas de coleta de dados antropométricos, dietéticos e de sangue de ambos os períodos selecionados.

#### 3.1 Plano amostral

O ISA-capital 2008 foi o segundo estudo ISA-capital, sendo que o primeiro aconteceu em 2003 e o terceiro teve a coleta realizada em 2015.

O estudo ISA-capital 2008 tem amostragem por conglomerados, em dois estágios: setores censitários e domicílio. No primeiro momento, 70 setores censitários foram sorteados aleatoriamente entre todos os setores censitários da cidade de São Paulo, com base na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Na segunda etapa do processo de amostragem, os domicílios foram selecionados, também aleatoriamente, de forma a compor uma amostra de 3271 indivíduos, estratificada para garantir a representatividade de todas as faixas etárias e ambos os sexos, sendo destes, 1162 adultos (com idade de 20 a 59 anos) e 656 idosos jovens (com idade de 60 a 75 anos), que responderam ao questionário de saúde.

As informações sobre hábito de fumar, etilismo, prática de atividade física e raça (autorreferida), que foram utilizadas no presente estudo foram obtidas do questionário de saúde aplicado, nessa etapa, por entrevistadores previamente treinados, o qual pode ser consultado no documento “Manual de Avaliação de Consumo Alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA)”, disponível em versão física ou virtual (FISBERG e MARCHIONI, 2012).

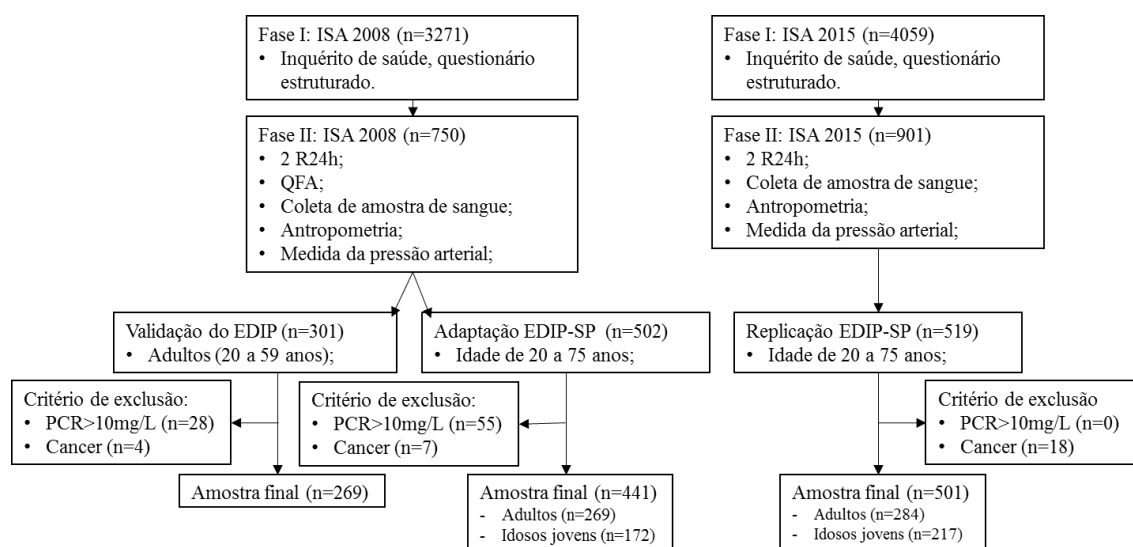
Por uma questão de adequação aos recursos disponíveis para a coleta de dados dietéticos, dos 1162 adultos e 656 idosos jovens que responderam ao questionário de saúde, 585 (50%) adultos e 371 (57%) idosos jovens foram aleatoriamente selecionados para participarem da etapa de coleta de dados dietéticos e os pesos amostrais foram recalculados, para garantir a representatividade da população residente do município de São Paulo de ambos os sexos.

Entre os indivíduos que responderam ao questionário de saúde e participaram da etapa de coleta de dados dietéticos, 301 adultos e 203 idosos jovens foram aleatoriamente selecionados para realizar a coleta de sangue, medidas antropométricas e aferição da pressão arterial e, como descrito para a etapa de coleta de dados dietéticos, os pesos amostrais também foram ajustados para garantir a representatividade da população. As análises do presente estudo foram realizadas para a população de adultos (n=301) e, apenas a adaptação do EDIP à população de São Paulo capital (EDIP-SP) incluiu idosos jovens (n=201, totalizando 502 indivíduos com idade entre 20 e 75 anos), para adequar o tamanho amostral



às análises estatísticas múltiplas. O tamanho amostral de 300 indivíduos foi calculado para estimar uma prevalência de 0,5 com erro de 0,07, níveis de confiança de 95% e um efeito de delineamento de 1,5.

Os indivíduos com inflamação de alta intensidade, caracterizada por concentração plasmática de PCR ultrasensível acima de 10 mg/L (9,3% dos adultos e 13,3% dos idosos jovens) e que declararam ter diagnóstico de câncer (1,0% dos adultos e 2% dos idosos jovens) foram excluídos das análises do presente estudo. O fluxograma da **Figura 1** ilustra as etapas da coleta de dados e os critérios de exclusão aplicados à amostra do ISA-capital 2008, que resultaram na amostra final de 269 adultos e 172 idosos jovens (totalizando 441 indivíduos com idade entre 20 e 75 anos) do presente estudo.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de inclusão e exclusão da amostra das duas edições do estudo ISA-capital no presente estudo. PCR – Proteína C reativa; R24h – recordatório de 24 horas; QFA – questionário de frequência alimentar.

Os dados provenientes do ISA-capital 2015 foram usados para testar a replicação dos resultados da associação EDIP-SP com o índice de qualidade da dieta e com a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios em uma amostra independente. Assim como o ISA-capital 2008, o ISA-capital 2015 também tem uma amostra probabilística, por conglomerados em dois estágios: setores censitários e domicílios. No primeiro momento, 30 setores censitários foram sorteados e, no segundo momento, 18 domicílios por setor foram sorteados de forma estratificada para garantir a representatividade de idade (incluindo indivíduos com 12 anos de idade e mais), sexo e coordenadoria de saúde. A etapa de coleta do inquérito de saúde foi concluída por 4059 participantes, sendo destes, 2169 adultos (20 a 59 anos) e 799 idosos jovens (60 a 75 anos).

A etapa de coleta de dados dietéticos foi concluída por uma amostra aleatória de 642 adultos e 420 idosos jovens e, destes, 302 adultos e 241 idosos jovens aceitaram participar da etapa de coleta de sangue. Os indivíduos com inflamação de alta intensidade, caracterizada por concentração plasmática de PCR ultrasensível acima de 10 mg/L e que declararam ter diagnóstico de câncer (2% dos adultos e 5,4% dos idosos jovens) foram excluídos das análises de replicação de resultados do EDIP-SP.

### 3.2 Avaliação antropométrica e aferição da pressão arterial

As aferições antropométricas e da pressão arterial, tanto do ISA-capital 2008 quanto do ISA-capital 2015, foram realizadas por pesquisadores de campo previamente treinados, no mesmo dia da visita domiciliar destinada à coleta de sangue. O peso corporal foi aferido em uma balança eletrônica do tipo plataforma, com capacidade para 150 kg, sensibilidade de 100 gramas, da marca TANITA® (Tanita, Tokyo, Japão). Os indivíduos foram pesados com roupas leves e descalços, posicionados em postura ereta, com os pés inteiramente compreendidos na plataforma da balança, de forma paralela, com braços ao longo do corpo e olhar no horizonte. A circunferência da cintura foi mensurada com a fita métrica posicionada sobre o ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca do indivíduo em pé, com a leitura feita no momento da expiração e a altura foi aferida seguindo o protocolo da OMS (1995), com auxílio de um estadiômetro com escala em milímetros, da marca Seca bodymeter 208® (SECA, Hamburgo, Alemanha). As medidas de estatura e peso foram utilizadas para o cálculo de IMC, segundo a seguinte fórmula: peso (kg)/estatura (m)<sup>2</sup>. A pressão arterial foi obtida por meio de aparelho automático (Omron, modelo HEM-712C, Omron Health Care, Inc, EUA), em triplicata.

### 3.3 Análise do consumo alimentar

Em ambos os estudos, ISA-capital 2008 e ISA-capital 2015, a coleta de dados dietéticos foi feita por meio de dois recordatórios de 24 horas (R24h) para cada indivíduo, de dois dias não consecutivos, de forma a garantir a representatividade de todos os dias da semana e de todas as estações do ano dentro das respectivas amostras.

O primeiro R24h foi coletado no domicílio dos participantes, por entrevistadores previamente treinados para o método *Multiple Pass Method* (MOSHFEIGH *et al.*, 2008). O segundo R24h foi aplicado por telefone em 92% e 39% da amostra (n=276; n=202) no ISA-capital 2008 e no ISA-capital 2015, respectivamente, baseando-se no *Automated Multiple-Pass Method*, por estudantes de graduação de nutrição ou nutricionistas, juntamente com o agendamento da coleta de sangue. O intervalo entre o primeiro e o segundo R24h foi de 5 meses e 6 meses (medianas) no ISA-capital 2008 e ISA-capital 2015, respectivamente.

Além dos dois R24h, no ISA-capital 2008, um questionário de frequência alimentar (QFA) não-quantitativo, previamente validado (SELEM *et al.*, 2014), composto pelos 38 itens alimentares mais frequentemente consumidos pela população de São Paulo capital também foi utilizado como método complementar à coleta de dados de consumo alimentar.

Os dados obtidos a partir dos dois R24h foram transformados em energia e nutrientes pelo programa *Nutrition Data System for Research* (NCC, Minnessota, USA), que utiliza o banco de dados da tabela de composição de alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (*United States Department of Agriculture*, USDA). O programa supracitado apresenta mais de 18.000 alimentos cadastrados e cerca de 170 nutrientes e componentes de alimentos, bem como permite exportar arquivos em diferentes extensões e organizados em diferentes níveis de informações (Exemplo: nutrientes, alimentos e/ou refeições em nível individual).

Alguns cuidados foram tomados pela equipe de pesquisadores responsável pela coleta de dados dietéticos para minimizar os impactos da utilização de uma base de dados norte-americana para a população de São Paulo conforme segue: 1) a equipe foi treinada para utilizar uma listagem padronizada com as traduções dos nomes de alimentos, bebidas, preparações e modos de preparo; 2) o valor nutricional dos alimentos foi confrontado com aquele presente nas tabelas de composição de alimentos brasileiras (TACO – UNICAMP 2004 e TBCA – USP, edição mais atual em 2017) e apenas aqueles alimentos cuja composição energética e de macronutrientes apresentaram de 80% a 120% de concordância foram utilizados; e 3) as preparações típicas da culinária brasileira foram incluídas utilizando receitas padronizadas (FISBERG e MARCHIONI et al., 2012).

Para permitir a estimativa do consumo dietético habitual utilizando o R24h, é necessário remover a variabilidade intrapessoal, que infla a distribuição, distorcendo as medidas percentilares obtidas e atenuando as medidas de efeito (BEATON, 1994). Este ajuste foi feito pelo método *Multiple Source Method*, o qual utiliza a metodologia proposta por Haubock et al. (2011), para o consumo energético, para cada um dos componentes do IQD-R e para cada um dos grupos de alimentos que participaram da adaptação do EDIP para a população de São Paulo.

### 3.4 Análise dos padrões alimentares

Os padrões alimentares foram analisados por meio do IQD-R, proposto por Previdelli et al. (2011), método *a priori*, e pelo EDIP, o qual foi proposto por Tabung et al. (2016), com utilização do método estatístico RRR, o que faz dele um padrão dietético elaborado a partir de um método híbrido que ainda precisa ser validado para a população brasileira.

Para a aplicação do IQD-R, os alimentos foram manualmente categorizados nos seguintes grupos: “frutas totais” (qualquer forma de consumo de frutas naturais), “frutas inteiras” (exclusão das frutas consumidas em forma de suco), “legumes e verduras totais” (todos os tipos de verduras, legumes e hortaliças, exceto tubérculos), “legumes e verduras verdes-escuros e alaranjados”, “cereais, raízes e tubérculos”, “cereais integrais”, “leite e derivados” (exclusão de alimentos a base de gordura do leite, como manteiga e creme de leite), “carnes e ovos”, “leguminosas”, “peixe”, “oleaginosas e poupa de coco” e “óleos vegetais”. O consumo habitual de todos esses grupos de alimentos, em kcal, junto com o consumo de energia total (Kcal), sódio (mg), gordura saturada (g), gordura trans (g), álcool (g) e açúcar adicionado (g), foram calculados passando os dados dos dois R24h pelo programa *Multiple Source Method* antes de atribuir a pontuação do IQD-R a cada componente do índice.

O IQD-R atinge até 100 pontos e é composto por 12 componentes, cuja distribuição da pontuação está detalhada no **Quadro 1**. Enquanto a maioria dos componentes do IQD-R tem pontuações maiores quando seu consumo é alto o suficiente para atingir as recomendações dietéticas, existem três exceções: os componentes “gordura saturada”, “sódio” e “Gord\_AA” (soma da energia proveniente de gordura saturada, gordura *trans*, álcool e açúcar de adição) recebem maiores pontuações quando seu consumo está abaixo de um limite de consumo recomendado. A pontuação total do IQD-R assim como seus componentes, em densidade

(kcal do componente por 1000 Kcal do valor calórico total da dieta), foram usados nas análises subsequentes.

Para a validação do EDIP, o consumo habitual (em gramas) de 13 grupos de alimentos que compõem o EDIP foi estimado usando o *Multiple Source Method*, combinando as informações coletadas nos dois R24h e utilizando as informações provenientes do QFA como estimativa de probabilidade de consumo, na edição do ISA 2008. O consumo habitual de cada grupo de alimentos foi, então, dividido pelo tamanho da porção média de cada grupo e multiplicado pelos pesos atribuídos a cada grupo de alimentos na publicação de Tabung *et al.* (2016) e apresentados no **Quadro 2**. O valor final do EDIP foi dividido por 1000, para reduzir o número de dígitos, e ajustado por energia pelo método dos resíduos (WILLETT, HOWE e KUSHI, 1997).

Para o EDIP-SP, todos os itens alimentares presentes na alimentação de, pelo menos, 5% da amostra do ISA-capital 2008 foram agrupados de acordo com sua composição nutricional e seus usos culinários, seguindo os mesmos critérios de Castro *et al.* (2016). O consumo usual (em gramas) dos grupos de alimentos formados foram estimados usando o *Multiple Source Method*, combinando informações provenientes dos dois R24h e utilizando as informações obtidas pelo QFA para estimar a probabilidade de consumo de cada grupo de alimentos. Esses grupos foram usados para derivar o EDIP-SP, por meio de uma modelagem de regressão linear múltipla, que é o método estatístico equivalente à RRR quando há apenas uma variável dependente (no caso, a concentração plasmática de PCR).

Para a replicação dos resultados do EDIP-SP no banco de dados do ISA 2015, o IQD-R e o EDIP-SP foram calculados usando a mesma metodologia usada para o cálculo do IQD-R e do EDIP no banco de dados do ISA 2008, estimando o consumo habitual de seus componentes pelo *Multiple Source Method* utilizando informações dos dois R24h e sempre ajustando pelo consumo total de energia usando o método dos resíduos.

### 3.5 Estimativa do percentual de super- e sub-relato de ingestão energética

Para calcular o percentual de super- e sub-relato de ingestão energética dos indivíduos, primeiro, o consumo energético total da dieta (VET) foi calculado segundo a metodologia da *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO, 2003), a qual determina a quantidade de energia por grama proveniente do processo de absorção e digestão de cada macronutriente: 4 Kcal/grama de proteína; 4 Kcal/grama de carboidratos disponíveis; 2 Kcal/grama de fibras alimentares; 9 Kcal/g de lipídios; e 7 Kcal/grama de álcool. O consumo energético total da dieta foi, então, ajustado pela variabilidade intrapessoal pelo MSM.

Em seguida, a necessidade energética diária (EER) foi estimada com base na fórmula do *Institute of Medicine of the National Academies* (IOM, 2005), a qual é específica para categorias de sexo, faixa etária e estado nutricional.

Levando em consideração que, em indivíduos em balanço energético neutro, o consumo energético é igual ao gasto energético, é possível calcular o percentual de super- e sub-relato da ingestão energética de acordo com a fórmula (1):

(1) % de super- e sub-relato da ingestão energética =  $VET - EER / EER * 100$ .

O percentual de super- e sub-relato da ingestão energética foi usado em sua forma contínua como variável de ajuste nas análises estatísticas descritas, detalhadamente, no item 3.8 da presente tese.

**Quadro 1.** Esquema de pontuação dos componentes do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R).

Componente	Pontuação máxima	Condição para atingir a pontuação máxima	Kcal/porção
Frutas totais	5	≥ 1 porção/1000 Kcal	70
Frutas integrais	5	≥ 0,5 porção/1000 Kcal	70
Legumes e verduras totais	5	≥ 1 porção/1000 Kcal	15
Legumes e verduras verdes-escuros e alaranjados	5	≥ 0,5 porção/1000 Kcal	15
Cereais totais	5	≥ 2 porções/1000 Kcal	150
Cereais integrais	5	≥ 1 porção/1000 Kcal	150
Leite e derivados	10	≥ 1,5 porção/1000 Kcal	120
Carnes, ovos e leguminosa	10	≥ 1 porção/1000 Kcal	190
Óleos <sup>1</sup>	10	≥ 0.5 porção/1000 Kcal	73
Gordura saturada	10 8	≤ 7% VCT ≤ 10% VCT * 0 pontos se ≥ 15% VCT	-
Sódio	10 8	≤ 0,7 g/1000 Kcal ≤ 1 g/1000 Kcal * 0 pontos se ≥ 2 g/1000 Kcal	-
Gord_AA <sup>2</sup>	20	≤ 10% VCT * 0 pontos se ≥ 35% VCT	-

A pontuação deve ser aplicada a cada componente de forma a calcular a pontuação proporcional quando os valores atingidos não forem suficientes para a pontuação máxima.

<sup>1</sup> Inclui gorduras monoinsaturada e poli-insaturada provenientes de oleaginosas e peixes.

<sup>2</sup> Somatória da Kcal proveniente de gordura saturada, gordura *trans*, álcool e açúcar de adição.

Fonte: Previdelli *et al.* (2011).

**Quadro 2.** Esquema de pontuação dos grupos de alimentos do Padrão Empírico de Inflamação da Dieta (*Empirical Dietary Inflammatory Pattern*, EDIP).

Grupo de alimentos	Descrição de uma porção	Pontuação por porção
Carne processada	30 g	165,03
Carne vermelha	113 g a 170 g	140,19
Frutos do mar	De 70 g a 117 g	252,45
Outros legumes	75 g a 90 g	136,14
Grãos refinados	1 fatia de pão de forma branco, 1 pão francês, 1 fatia média de bolo simples, 250 g de arroz ou 140 g de massa	81,21
Bebidas adoçadas de alta densidade energética	1 copo, 1 garrafa ou 1 lata de suco industrial ou refrigerante (média:240 g)	156,85
Cervejas	1 garrafa ( <i>long-neck</i> ), 1 copo ou 1 lata (média: 240 g)	-136,99
Vinhos	113 g	-249,70
Café	1 xícara de café (50 g)	-83,18
Legumes e verduras alaranjados	100 g	-165,37
Verduras	1 pegador (15 g)	-190,29
Sucos de frutas naturais	1 copo pequeno (200 g)	-58,95
Pizzas	2 fatias médias (180 g)	-1175,21

Fonte: Taubung *et al.*, 2016.

### **3.6 Coleta e processamento das amostras de material biológico**

Tanto no estudo ISA-capital 2008 como no estudo ISA-capital 2015, a colheita de sangue foi realizada por profissionais especializados, com agendamento prévio, no domicílio dos participantes, que eram instruídos a realizarem jejum de 12 horas, condicionada à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo participante ou responsável legal. Anteriormente à coleta de sangue, era preenchido um formulário, denominado “controle da coleta domiciliar”, que também foi utilizado como fonte de informações para o presente estudo (ex.: extração de informações sobre o uso de medicamentos e suplementos e intercorrências de saúde no dia da coleta). O sangue foi coletado em tubos com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou tubos secos, transportados em isopor com gelo reciclável até a Faculdade de Saúde Pública da USP, onde, posteriormente, foram centrifugados e processados em alíquotas de plasma (tubos com EDTA) e soro (tubos secos) e destinados à dosagem do perfil lipídico (soro) ou armazenados em freezer (-80 °C) para dosagens posteriores. Para o processo de extração do DNA, foi utilizado o sangue total (tubos com EDTA).

#### **3.6.1 Análise de biomarcadores inflamatórios**

As concentrações plasmáticas dos biomarcadores inflamatórios PCR, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-12p70, adiponectina, CCL-2, sICAM-1 e sVCAM-1 foram realizadas com, aproximadamente, um ano da coleta de sangue no estudo ISA-capital 2008 e as dosagens de PCR foram realizadas com 4 anos de intervalo da coleta de sangue no ISA-capital 2015, sem degelos prévios. Todos os biomarcadores inflamatórios, com exceção da PCR, foram determinadas com o auxílio do *kit* Multiplex para imunoensaio (Milliplex, Merck Millipore, MA, USA). Essa tecnologia utiliza microesferas identificadas por graduação de cores (criada por proporções precisas de dois fluoróforos) e revestidas com anticorpos específicos para cada um dos biomarcadores inflamatórios, de forma que cada coloração de esfera é capaz de capturar um biomarcador. Após serem expostas às amostras de plasma, as esferas se ligam aos seus respectivos analitos e, em seguida, reagem com o anticorpo secundário, o qual é marcado com ficoeritina, emitindo fluorescência diretamente proporcional à quantidade de analito capturado. O aparelho que realiza a leitura dessa fluorescência é capaz de identificar a microesfera pela graduação de cor e quantificar essa fluorescência (baseando-se em uma curva padrão), emitindo, automaticamente, uma planilha com o nome dos biomarcadores inflamatórios e sua concentração para cada amostra. Para a dosagem da PCR ultrasensível, foi utilizada a técnica de turbidimetria cinética, utilizando o *kit* IMAGE® (Beckman Coulter, Brea, CA), no ISA 2008, e a técnica de ensaio de imunoabsorção enzimática de alta sensibilidade (Cloud-Clone Corp, Katy, Texas, USA) no ISA 2015.

#### **3.6.2 Análise de lipoproteínas do plasma**

As concentrações plasmáticas de triacilglicerol, colesterol total, colesterol associado à lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e o colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foram dosadas pelo laboratório VITAE, por meio de um ensaio colorimétrico enzimático, usando o equipamento Roche Modular Auto Analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, EUA) nas duas edições do ISA-capital (2008 e 2015).

### 3.6.3 Genotipagem

A genotipagem utilizada no presente estudo foi aquela realizada no ISA-capital 2008. O DNA genômico foi extraído do sangue total utilizando-se o método de *salting out*, descrito por Miller *et al.* (1988). Após a extração, a integridade do DNA foi visualizada em gel de agarose 1% e sua concentração foi obtida por leitura em espectrofotômetro Nanodrop 8000 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA).

Foi realizada a genotipagem dos SNP descritos no **Quadro 3**. Todas as etapas do ensaio de genotipagem foram realizadas pela empresa Helixxa Importação, Exportação e Serviços Genômicos Ltda (Campinas, SP), a qual realizou a quantificação do DNA extraído de 301 amostras de sangue total humano, coletado com o anticoagulante EDTA. Posteriormente, foi realizado o ensaio de genotipagem por meio do sistema Taqman® Open Array® (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, USA). Cabe destacar que o ensaio em questão contou com 20% de repetições das análises dos SNP, possibilitando os cálculos dos parâmetros de sucesso da genotipagem, descritos a seguir, no item “3.8 Análises estatísticas”.

### 3.7 Cálculo do escore de inflamação sistêmica

Com base na concentração plasmática dos 11 biomarcadores inflamatórios foi gerado um escore de inflamação sistêmica, segundo a metodologia proposta por (Tabung *et al.*, 2016). Esse escore consiste na somatória dos valores de concentração plasmática de cada biomarcador inflamatório, transformados por logaritmo na base neperiana e padronizados em escore Z. Esse escore atribui carga negativa para os biomarcadores que possuem ação anti-inflamatória, como a adiponectina e a IL-10. Sendo assim, o escore inflamatório resultou da fórmula (2):

$$(2) \text{Escore de inflamação} = \text{escore Z}(\log_n \text{PCR}) + \text{escore Z}(\log_n \text{IL-1}\beta) + \text{escore Z}(\log_n \text{IL-6}) + \text{escore Z}(\log_n \text{IL-8}) + \text{escore Z}(\log_n \text{IL-12}) + \text{escore Z}(\log_n \text{TNF-}\alpha) + \text{escore Z}(\log_n \text{sICAM-1}) + \text{escore Z}(\log_n \text{sVCAM-1}) + \text{escore Z}(\log_n \text{CCL-2}) - \text{escore Z}(\log_n \text{adiponectina}) - \text{escore Z}(\log_n \text{IL-10})$$

### 3.8 Análise estatística

Para determinação do desequilíbrio de ligação entre SNP de um mesmo gene e estimativa de blocos haplotípicos foi utilizado o *software Haploview*, versão 4.2 (Broad Institute, Boston, EUA). O teste do Qui-quadrado de Pearson com correção para a continuidade foi realizado para determinar se a distribuição genotípica da população segue o equilíbrio de Hardy-Weinberg. O teste do equilíbrio de Hardy-Weinberg é um importante parâmetro da qualidade da genotipagem, uma vez que verifica defeito na detecção de heterozigose na amostra. Nesse caso, valores de Qui-quadrado correspondentes a um  $p < 0,05$  para o teste sugerem defeito no ensaio e, desse modo, é recomendável excluí-lo das análises subsequentes. O sucesso de genotipagem foi calculado dentro de cada amostra de DNA (percentual de ensaios com resultados satisfatórios) e dentro de cada ensaio (percentual de amostras com resultados satisfatórios), bem como o percentual de heterozigose de cada amostra. Os ensaios que apresentaram desvio do equilíbrio de Hardy-Weimberg ou com



sucesso de genotipagem menor que 90% foram excluídos do presente estudo, bem como as amostras com sucesso de genotipagem menor que 90% e valores aberrantes de heterozigose na distribuição de frequência.

As variáveis quantitativas contínuas foram testadas segundo sua adesão à distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a estatística descritiva dessas variáveis, são apresentadas as medidas centrais de média e mediana e as medidas de dispersão de erro padrão e mínimo-máximo. Para as variáveis categóricas, são apresentadas frequência absoluta e relativa de cada categoria.

Para avaliar a correlação do escore inflamatório com parâmetros de saúde foi utilizado o método não paramétrico do coeficiente de correlação de Spearman.

A análise de regressão linear múltipla foi utilizada para determinar os fatores associados ao desfecho principal do estudo, o escore de inflamação sistêmica. As variáveis independentes testadas foram: sexo (dicotômica), idade (em quatro categorias, com intervalo uniforme de dez anos), IMC (contínuo), raça autorreferida (categorias: branca, preta, parda e amarela + indígena), fuma atualmente (dicotômica), consumo médio semanal de bebidas alcoólicas (categorias: não bebe, de 0 a 699 g, mais de 700 g), prática de atividade física global (>150 min/sem; dicotômica), prática de atividade física no lazer (>150 min/sem; dicotômica), prática de atividade física de transporte (>150 min/sem; dicotômica), IQD-R (contínuo), escolaridade (categorias: 12 anos ou mais, de 9 a 11 anos, de 4 a 8 anos e de 0 a 3 anos de estudo), renda familiar per capita (> 1 salário mínimo; dicotômica) e genótipos em modelo dominante (xx vs. xX+XX) dos 31 polimorfismos do estudo.

Para processo de modelagem *stepwise forward* foram selecionadas as variáveis independentes que tiverem homocedasticidade segundo o teste de Bartlett (para variáveis independentes categóricas) e a análise de resíduos (para variáveis independentes quantitativas contínuas) e valor de  $p < 0,20$  para sua associação com o escore de inflamação sistêmica (variável dependente) em uma análise simples. A colinearidade entre todas as variáveis independentes foi testada através de uma matriz de coeficiente de correlação de Pearson (valores de  $r \geq 0,8$  foram considerados colinearidade importante e uma das variáveis foi excluída da modelagem). Foram considerados fatores associados ao escore de inflamação sistêmica e retidos no modelo aqueles que apresentaram  $p < 0,05$ .

Para testar a associação do EDIP-SP com o escore de inflamação sistêmica, foi empregado um modelo de regressão linear múltiplo, ajustado pelas mesmas variáveis retidas no modelo contendo o IQD-R.

As interações entre genótipos em modelo dominante e fatores ambientais associados ao escore inflamatório foram testadas incluindo um termo de interação multiplicativo (genótipo\*fator ambiental) por vez no modelo final de regressão linear múltipla.

A adaptação do EDIP, como já descrito no item 3.4 do presente relatório, foi realizada por meio de uma análise de regressão linear múltipla, sendo a variável dependente a concentração plasmática de PCR e as variáveis independentes, testadas em um processo de modelagem *stepwise forward*, todos os 21 grupos de alimentos, ajustados por sexo e idade.

Para seleção para o processo de modelagem foi utilizado o ponto de corte de  $p < 0,20$  na etapa univariada e para retenção no modelo, o ponto de corte de  $p < 0,10$ . Para testar para o efeito de mediação do IMC, esta variável foi incluída no modelo final e a mudança no peso dos grupos de alimentos retidos no modelo foram registradas.

Para a replicação do EDIP-SP, a pontuação obtida do processo de modelagem foi aplicada a uma amostra independente (indivíduos com idade entre 20 e 75 anos, participantes do ISA-capital 2015) e sua associação com a concentração plasmática de PCR foi testada por meio de uma análise de regressão linear múltipla, ajustada por sexo (dicotômica), idade (contínua), IMC (contínua), tabagismo (fuma atualmente ou não; dicotômica), uso de suplementos dietéticos (dicotômica), uso de medicação anti-inflamatória (dicotômica), uso de anticoncepcionais (apenas para mulheres; dicotômica), prática de atividade física de transporte ( $>150$  min/sem; dicotômica) e percentual de super- ou sub-relato de ingestão energética (contínua).

O EDIP-SP também foi testado para sua associação com o IQD-R nas duas edições do ISA-capital, usando um modelo de regressão linear múltipla, ajustada por idade, sexo, IMC e tabagismo.

Para levar em consideração a possível influência da utilização de métodos para perder peso nos resultados da validação do EDIP-SP, as análises foram repetidas excluindo os indivíduos que declararam terem feito modificações em suas dietas (e.g.: fazer dieta, pular refeições, participar de grupos para perda de peso) ou praticarem exercícios físicos com a finalidade de perda de peso, ao responderem às perguntas “O(A) Sr(a) faz alguma coisa para emagrecer?” e “o que faz para emagrecer?” contidas no questionário de saúde.

Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos para todas as análises. Todas as análises estatísticas foram executadas no software estatístico Stata SE versão 13.0 (StataCorp LLC, College Station, TX, EUA), com exceção da validação do EDIP, que foi realizada no software SAS, versão 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). Todas as análises foram executadas em modo “survey” nos respectivos softwares, para levar em consideração o desenho amostral e os pesos amostrais, com exceção do desenvolvimento e validação do EDIP-SP, cuja técnica não comporta a incorporação dos pesos amostrais.

### **3.9 Aspectos éticos da pesquisa**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública-USP, número do parecer 2.159.875. O projeto citado foi elaborado respeitando os aspectos éticos e requisitos da resolução 466/2012 e garantindo a confidencialidade dos dados. A participação foi voluntária, após consentimento livre e esclarecido.

### **3.10 Colaborações Internacionais**

O presente estudo contou com a colaboração dos pesquisadores que desenvolveram o EDIP, Prof. Edward Giovannucci, professor sênior vinculado ao Departamento de Nutrição e ao Departamento de Epidemiologia da Harvard T. H. Chan School of Public Health e professor associado da Harvard Medical School, e Prof. Fred Tabung, professor

assistente na divisão de medicina oncológica na Ohio State University e pesquisador visitante do Departamento de Nutrição da Harvard T. H. Chan School of Public Health, os quais concordaram em receber a aluna Marina Maintinguer Norde durante seu período de Doutorado Sanduíche na Harvard T. H. Chan School of Public Health, auxiliando-a na adaptação e validação do EDIP para ser usado pela população de São Paulo e, com grande chance, por outras populações brasileiras. A colaboração se estende a todas as publicações que tenham como tema central a investigação da associação de padrões de dieta *a posteriori* com inflamação, tendo como base de dados o estudo ISA capital e revisão sistemática.

**Quadro 3.** Descrição dos SNP do projeto.

<b>Gene</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Localização</b>	<b>dbSNP</b>
Adiponectina	<i>ADIPOQ</i>	-11377 C→G	Região regulatória	rs266729
Adiponectina	<i>ADIPOQ</i>	-11391 G→A	Região regulatória	rs17300539
Adiponectina	<i>ADIPOQ</i>	-7734 C→A	Região regulatória	rs16861209
Adiponectina	<i>ADIPOQ</i>	+276 G→T	Intron	rs1501299
Adiponectina	<i>ADIPOQ</i>	+45 T→G	Exon	rs2241766
Proteína C reativa	<i>CRP</i>	3872A→G	Exon	rs1205
Proteína C reativa	<i>CRP</i>	1919 A→T	Intron	rs1417938
Proteína C reativa	<i>CRP</i>	5237A→G	Intron	rs2808630
Interleucina-1β	<i>IL1B</i>	-1473 G→C	Região regulatória	rs1143623
Interleucina-1β	<i>IL1B</i>	-511 G→A	Região regulatória	rs16944
Interleucina-1β	<i>IL1B</i>	-31 T→C	Região regulatória	rs1143627
Interleucina-1β	<i>IL1B</i>	+3966 C→T	Exon	rs1143634
Interleucina-1β	<i>IL1B</i>	+6054 G→A	Intron	rs1143643
Interleucina-6	<i>IL6</i>	-174 C→G	Região regulatória	rs1800795
Interleucina-6	<i>IL6</i>	-572 G→C	Região regulatória	rs1800796
Interleucina-6	<i>IL6</i>	-596 A→G	Região regulatória	rs1800797
Interleucina-10	<i>IL10</i>	-819 C→T	Região regulatória	rs1800871
Interleucina-10	<i>IL10</i>	-592 C→A	Região regulatória	rs1800872
Interleucina-10	<i>IL10</i>	-1082 A→G	Região regulatória	rs1800896
Interleucina-10	<i>IL10</i>	+504 G→T	Intron 1	rs3024490
Interleucina-10	<i>IL10</i>	<i>e/i boundary</i> C→T	Intron	Rs1554286
Receptor do tipo Toll 4	<i>TLR4</i>	1196 C→T	Exon	rs4986791
Receptor do tipo Toll 4	<i>TLR4</i>	+3725 G→C	Exon	rs11536889
Receptor do tipo Toll 4	<i>TLR4</i>	+896 A→G	Exon	rs4986790
Receptor do tipo Toll 4	<i>TLR4</i>	<i>Intronic</i> G→A	Intron	rs5030728
Fator de Necrose Tumoral-α	<i>TNFA</i>	-1031 T→C	Região regulatória	rs1799964
Fator de Necrose Tumoral-α	<i>TNFA</i>	-857 C→T	Região regulatória	rs1799724
Fator de Necrose Tumoral-α	<i>TNFA</i>	-308 G→A	Região regulatória	rs1800629
Fator de Necrose Tumoral-α	<i>TNFA</i>	-238 G→A	Região regulatória	rs361525
Quimicina ligante de <i>C-C motif-2</i>	<i>CCL2</i>	-2578 A→G	Região regulatória	rs1024611

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Parâmetros de qualidade da genotipagem e caracterização da amostra segundo genótipo

Conforme pode ser observado na **Tabela 1** do presente relatório, dos 31 SNP genotipados, dois apresentaram desvio em relação ao equilíbrio de Hardy-Weinberg e, por isso, foram excluídos das análises subsequentes. Nenhum SNP apresentou percentual de sucesso abaixo do adequado (90%). A **Tabela 1** também mostra as frequências alélicas e genotípicas de todos os SNP incluídos no presente estudo.

Com relação à qualidade das amostras, nenhuma amostra apresentou percentual de sucesso da genotipagem abaixo do adequado (90%). Nenhuma amostra apresentou excesso de heterozigose, indicando baixo risco de contaminação das amostras durante o ensaio.

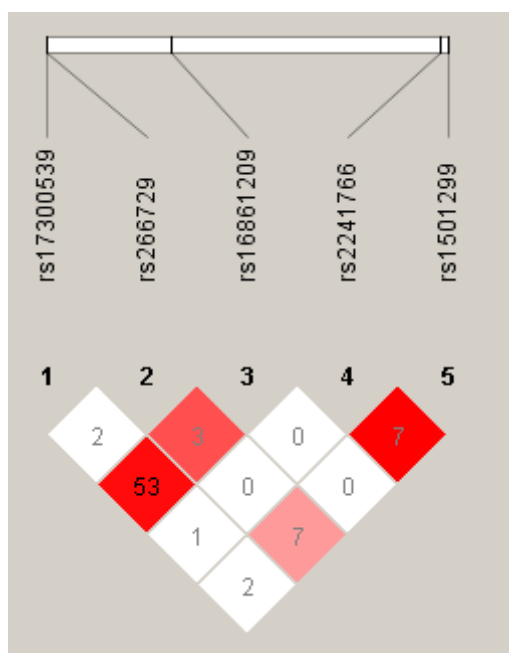
Com relação ao desequilíbrio de ligação e à formação de blocos haplotípicos, cujos resultados estão mostrados nas **Figuras 2-8**, os SNP rs1143627 e rs16944 do gene *IL1B* estavam em desequilíbrio de ligação ( $R^2 > 0,80$ ; **Figura 4**), bem como os SNP rs1800795 e rs1800797 do gene *IL6* ( $R^2 > 0,80$ ; **Figura 5**) e os SNP rs1554286, rs3024490, rs1800872 e rs1800871 do gene *IL10* estavam em desequilíbrio de ligação ( $R^2 > 0,80$ ; **Figura 6**). Por isso, apenas os genótipos dos SNP rs16944, rs1800795 e rs1554286 foram mantidos como *tag SNP* dos demais para as análises subsequentes.

Também foi possível observar formação de um bloco haplotípico com os três SNP do gene *CRP* (rs2808630-rs1205-rs1417938, **Figura 3**); dois blocos haplotípicos no gene *IL1B* (rs1143643-rs1143634 e rs1143627-rs16944-rs1143623, **Figura 4**); e um bloco haplotípico entre todos os SNP do gene *IL10* (rs1554286-rs3024490-rs1800872-rs1800871-rs1800896, **Figura 6**).

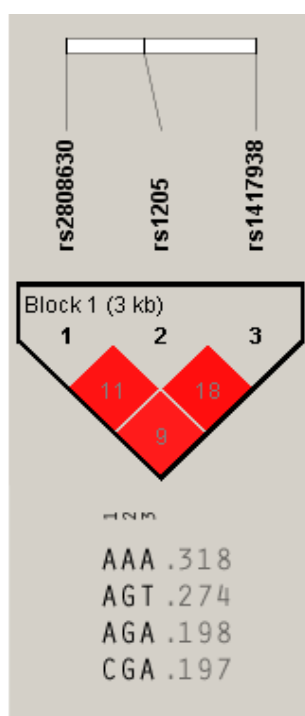
**Tabela 1.** Parâmetros de qualidade dos ensaios de genotipagem, adultos (n=301), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Gene	SNP (rs)	Ensaio	Frequência genotípica	Frequência alélica	Sucesso da genotipagem (%)	Equilíbrio de Hardy-Weimber (valor de p)
<i>ADIPOQ</i>	rs266729	C__2412786_10	CC (59,9); CG (29,6); GG (10,5)	C (74,7); G (25,3)	99,3	<b>0,017</b>
<i>ADIPOQ</i>	rs17300539	C__33187774_10	GG (80,7); GA (18,5); AA (0,8)	G (90,0); A (10,0)	99,0	0,893
<i>ADIPOQ</i>	rs16861209	C__33187764_10	CC (72,3); CA (24,7); AA (3,0)	C (84,7); A (15,3)	99,0	0,977
<i>ADIPOQ</i>	rs1501299	C__7497299_10	GG (46,6); GT (43,2); TT (10,2)	G (68,2); T (31,8)	99,0	0,642
<i>ADIPOQ</i>	rs2241766	C__26426077_10	TT (74,8); TG (24,0); GG (1,2)	T (86,8); G (13,2)	98,0	0,885
<i>CRP</i>	rs1205	C__7479334_10	GG (45,4); GA (40,3); AA (14,3)	G (65,6); A (34,4)	99,3	0,232
<i>CRP</i>	rs1417938	C__7479322_10	TT (49,3); TA (45,0); AA (5,7)	T (71,8); A (28,2)	96,3	0,197
<i>CRP</i>	rs2808630	C__177489_10	AA (60,7); AC (35,6); CC (3,7)	A (78,5); C (21,5)	99,7	0,523
<i>IL1B</i>	rs1143623	C__1839941_10	CC (54,8); CG (36,4); GG (8,8)	C (73,0); G (27,0)	100	0,391
<i>IL1B</i>	rs16944	C__1839943_10	GG (30,8); GA (50,1); AA (19,1)	G (63,9); A (36,1)	99,3	0,823
<i>IL1B</i>	rs1143627	C__1839944_10	CC (28,3); CT (51,6); TT (20,1)	C (54,1); T (45,9)	99,7	0,852
<i>IL1B</i>	rs1143634	C__9546517_10	TT (65,4); TC (32,7); CC (1,9)	T (81,8); C (18,2)	97,7	<b>0,032</b>
<i>IL1B</i>	rs1143643	C__1839949_10	GG (49,1); GA (42,5); AA (8,4)	G (70,4); A (29,6)	99,7	0,661
<i>IL6</i>	rs1800795	C__1839697_20	CC (63,6); CG (31,0); GG (5,4)	C (79,1); G (20,9)	99,3	0,433
<i>IL6</i>	rs1800796	C__11326893_10	GG (81,4); GC (17,2); CC (1,4)	G (90,0); C (10,0)	99,0	0,840
<i>IL6</i>	rs1800797	C__1839695_20	GG (64,5); GA (29,7); AA (5,8)	G (74,4); A (20,6)	99,7	0,127
<i>IL10</i>	rs1800871	C__1747362_10	GG (40,6); GA (49,4); AA (10,0)	G (65,3); A (34,7)	99,3	0,418
<i>IL10</i>	rs1800872	C__1747363_10	AA (40,9); AC (48,0); CC (11,1)	A (64,9); C (35,1)	99,3	0,683
<i>IL10</i>	rs1800896	C__1747360_10	GG (45,0); GA (42,2); AA (12,8)	G (66,1); A (33,9)	98,0	0,764
<i>IL10</i>	rs3024490	C__15983670_10	CC (40,6); CT (47,6); TT (11,8)	C (64,4); T (35,6)	98,3	0,839
<i>IL10</i>	rs1554286	C__8828812_10	AA (45,6); AC (44,1); CC (10,3)	A (67,7); C (32,3)	99,7	0,963
<i>TLR4</i>	rs4986791	C__11722237_20	CC (94,6); CT (5,4)	C (97,3); T (2,7)	98,3	0,590
<i>TLR4</i>	rs11536889	C__31784034_10	AA (90,4); AG (9,6)	A (95,2); G (4,8)	99,7	0,377
<i>TLR4</i>	rs4986790	C__11722238_20	CC (79,2); CG (19,5); GG (1,3)	C (89,0); G (11)	98,3	0,376
<i>TLR4</i>	rs5030728	C__26954831_10	GG (46,3); GA (48,0); AA (5,7)	G (70,3); A (29,7)	99,7	0,053
<i>TNFA</i>	rs1799964	C__7514871_10	TT (55,0); TC (36,1); CC (8,9)	T (73,0); C (27,0)	100	0,307
<i>TNFA</i>	rs1799724	C__11918223_10	CC (83,6); CT (15,8); TT (0,6)	C (91,5); T (8,5)	99,3	0,518
<i>TNFA</i>	rs1800629	C__7514879_10	GG (79,4); GA (19,4); AA (1,2)	G (89,1); A (10,9)	100	0,115
<i>TNFA</i>	rs361525	C__2215707_10	GG (86,4); GA (13,3); AA (0,3)	G (93,1); A (6,9)	99,7	0,757
<i>CCL2</i>	rs1024611	C__2590362_10	AA (44,9); AG (44,4); GG (10,7)	A (67,1); G (32,9)	96,7	0,952

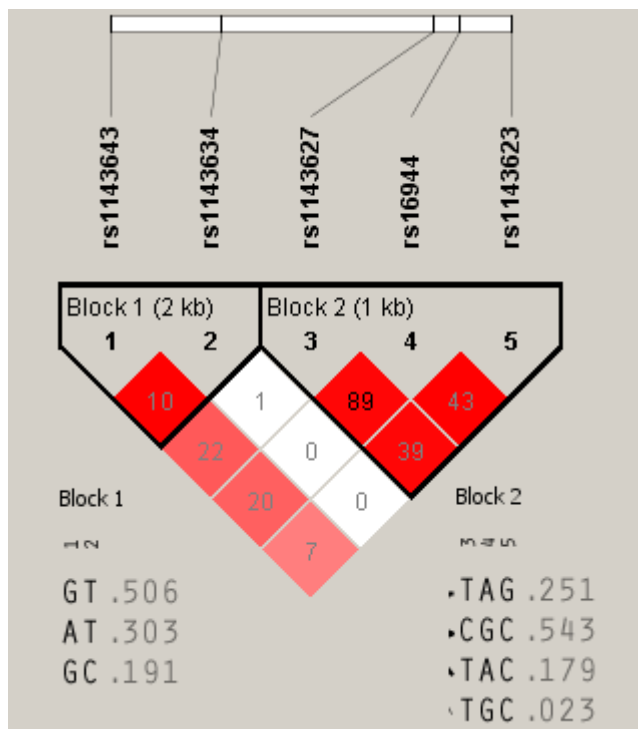
*ADIPOQ* – Gene da adiponectina; *CCL2* – Gene da proteína quimiotática de monócitos; *CRP* – Gene da proteína C reativa; *IL1B* – Gene da interleucina- 1β; *IL6* – Gene da interleucina-6; *IL10* – Gene da Interleucina-10; SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único; *TLR4* – Gene do receptor do tipo *Toll* 4; *TNFA* – Gene do fator de necrose tumoral-α. Equilíbrio de Hardy-Weimber calculado pelo qui-quadrado de Pearson com correção para a continuidade; valores de p<0,05 foram considerados estatisticamente significativos e, por tanto, fora do equilíbrio de Hardy-Weimberg. As frequências genotípicas e alélicas foram calculadas considerando os pesos amostrais para a representatividade da população.



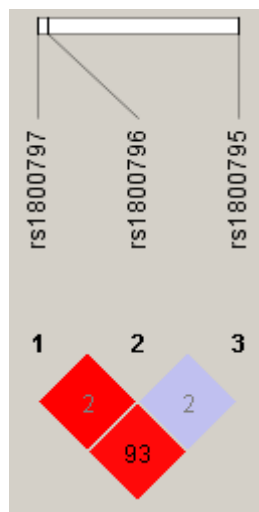
**Figura 2.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *ADIPOQ* ( $n=301$ ) e formação de blocos de haplótipos. Os valores dentro dos quadrados correspondem ao  $R^2$ .



**Figura 3.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *CRP* ( $n=301$ ) e formação de blocos de haplótipos. Os valores dentro dos quadrados correspondem ao  $R^2$ . Os blocos de haplótipos são delineados por linhas pretas contínuas mais densas e a descrição dos blocos encontra-se abaixo da figura, sendo que a frequência de cada haplótipo está disposta em cinza claro, antecedida por um ponto.

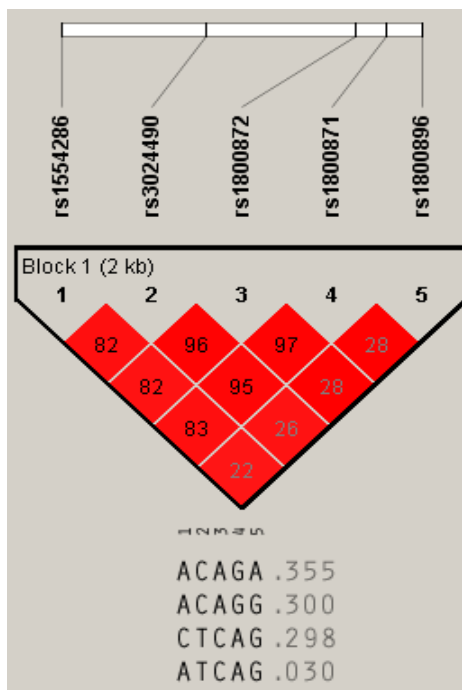


**Figura 4.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *IL1B* (n=301) e formação de blocos haplotípicos. Os valores dentro dos quadrados correspondem ao  $R^2$ . Os blocos de haplótipos são delineados por linhas pretas contínuas mais densas e a descrição dos blocos encontra-se abaixo da figura, sendo que a frequência de cada haplótipo está disposta em cinza claro, antecedida por um ponto.

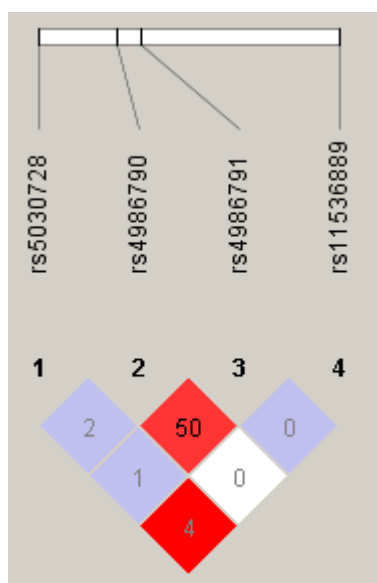


**Figura 5.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *IL6* (n=301) e formação de blocos haplotípicos. Os valores dentro dos quadrados correspondem ao  $R^2$ .

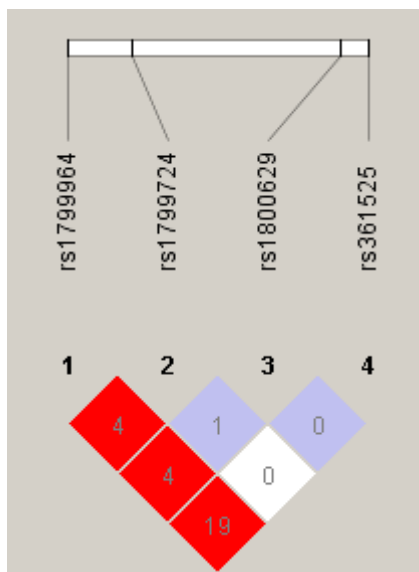




**Figura 6.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *IL10* ( $n=301$ ) e formação de blocos haplotípicos. Os valores dentro dos quadrados correspondem ao  $R^2$ . Os blocos de haplótipos são delineados por linhas pretas contínuas mais densas e a descrição dos blocos encontra-se abaixo da figura, sendo que a frequência de cada haplótipo está disposta em cinza claro, antecedida por um ponto.



**Figura 7.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *TLR4* ( $n=301$ ) e formação de blocos haplotípicos. Os valores dentro dos quadrados correspondem ao  $R^2$ .



**Figura 8.** Desequilíbrio de ligação ( $R^2$ ) entre os SNP do gene *TNFA* ( $n=301$ ) e formação de blocos haplotípicos. Os valores dentro dos quadrados correspondem ao  $R^2$ .

#### 4.2 Caracterização da população do estudo

A amostra final do presente estudo incluiu 269 adultos e 172 idosos (de 60 a 75 anos), na edição do ISA-capital 2008, e 501 indivíduos entre 20 e 75 anos, na edição do ISA-capital 2015. A **Tabela 2** traz um resumo das características principais da população de adultos e idosos das duas edições do estudo ISA-capital.

Destaca-se a predominância de raça autodeclarada branca, indivíduos que relatam não consumir nenhum tipo de bebida alcoólica e indivíduos não fumantes.

A **Tabela 3** traz a caracterização da população de adultos do ISA-capital 2008 com relação às concentrações plasmáticas de biomarcadores inflamatórios e os valores finais do escore de inflamação sistêmica. Como era esperado, o escore de inflamação sistêmica possui valores negativos e positivos, média e mediana próximas a zero e distribuição normal, possibilitando seu uso como variável dependente da análise de regressão linear múltipla.

**Tabela 2.** Caracterização da população do estudo, adultos (n=269) e idosos, de 60 a 75 anos (n=172), ISA-capital 2008 e adultos e idosos de 60 a 75 anos (n=501), ISA-capital 2015, São Paulo, Brasil.

Características	ISA-capital 2008				ISA-capital 2015	
	Adultos (n=269)		Adultos + Idosos (n=441)		Adultos + Idosos (n=501)	
	Média (EP)/ mediana (min-max)	%	Média (EP)/ mediana (min-max)	%	Média (EP)/ mediana (min-max)	%
Sexo feminino		50,2		51,9		46,3
Idade						
De 20 a 29 anos		28,4		24,5		13,3
De 30 a 39 anos		27,1		23,3		19,4
De 40 a 49 anos		24,2		20,6		19,3
De 50 a 59 anos		20,3		17,5		19,7
60 anos e mais		-		14,1		28,3
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,7 (0,3)		26,1 (0,3)		26,9 (0,3)	
Raça						
Branca		59,7		60,8		55,2
Preta		5,6		5,8		9,4
Parda		33,0		31,5		29,5
Amarela		1,2		1,5		1,6
Indígena		0,5		0,4		0,3
Fumante atual		25,7		58,2		19,1
Consumidor de bebida alcoólica		40,6		38,3		33,8
IQD-R total	59,7 (0,8)		61,4 (0,7)		66,1 (0,4)	
AF global (>150 min/sem)		82,9		81,7		78,8
AF de lazer (>150 min/sem)		20,0		19,0		20,1
AF no transporte (>150 min/sem)		31,3		29,5		20,8
Renda familiar <i>per capita</i> maior que um salário mínimo**		85,2		84,9		52,3
HDL-c (mg/dL)*	46 (23 – 154)		47 (23 – 154)		42 (10 – 94)	
LDL-c (mg/dL)	112 (3)		113 (30 – 260)		112 (6 – 373)	
Colesterol total (mg/dL)	186 (4)		189 (3)		183 (82 – 450)	
Triacilgliceróis (mg/dL)*	104 (23 – 862)		113 (23 – 862)		114 (10 – 1402)	
Diabéticos		8,4		10,2		13,5
Glicose (mg/dL)*- n=252	76 (36 – 194)		78 (32 – 306)		98 (60 – 364)	
Insulina (μUI/mL)*	11 (1 – 269)		11 (0,5 – 269)		10 (2 – 80)	
HOMA-IR*	2,2 (0,18 – 43,8)				2,6 (0,4 – 54,5)	
Hipertensos		24,4		31,6		29,7
PAS (mmHg)*	117 (86 – 183)		124 (86 – 222)		127 (89 – 221)	
PAD (mmHg)*	74 (12 – 127)		76 (12 – 127)		76 (52 – 123)	
Em uso de medicamentos		22,4		26,8		55,8
Uso de anti-inflamatórios		6,6		7,8		17,2

AF – atividade física; HDL-c – colesterol associado à lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR – modelo de avaliação de homeostase de resistência à insulina [glicemia\*insulinemia/22,5]; IMC – índice de massa corporal; IQD-R – índice de qualidade da dieta; LDL-c – colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade; PAD – pressão arterial diastólica; PAS – pressão arterial sistólica; VLDL-c – colesterol associado à lipoproteína de muito baixa densidade. Os valores da média (erro padrão) foram usadas para descrever as variáveis quantitativas com distribuição normal e, caso contrário, foram apresentados os valores de mediana (min-max). \* Teste de aderência à distribuição normal de Kolmogorov-Smirnov; p<0,05 foi considerado estatisticamente significativo e, por tanto, variável não tem distribuição normal.\*\* Salário mínimo =R\$415,00, em 2008, e R\$788,00, em 2015.

**Tabela 3.** Concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios e escore de inflamação sistêmica na população adulta (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Biomarcadores inflamatórios	ISA-capital 2008 (n=269)		
	Média (EP)	Mediana (min-max)	Valor de p (K-S)
<b>Escore de inflamação sistêmica</b>	-0,07 (0,28)	-0,25 (-14,09 – 9,21)	0,883
<b>Proteína C reativa (mg/L)</b>	2,42 (0,16)	1,9 (0,2 – 9,6)	<0,001
<b>Adiponectina (ng/mL)</b>	7285 (374)	6513 (1470 – 35686)	<0,001
<b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/mL)</b>	4,9 (0,1)	4,5 (0,9 – 12,5)	0,057
<b>IL-1<math>\beta</math> (pg/mL)</b>	0,68 (0,06)	0,38 (0,01 – 8,53)	<0,001
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	3,7 (0,7)	1,9 (0,1 – 98,7)	<0,001
<b>IL-8 (pg/mL)</b>	3,0 (0,2)	2,5 (0,2 – 36,8)	<0,001
<b>IL-10 (pg/mL)</b>	18,4 (1,0)	15,4 (0,2 – 173,0)	<0,001
<b>IL-12 (pg/mL)</b>	8,8 (2,0)	4,1 (0,03 – 246,0)	<0,001
<b>CCL-2 (pg/mL)</b>	209,8 (9,4)	202,5 (26,5 – 819,0)	0,001
<b>sVCAM-1 (ng/mL)</b>	899 (16)	871 (234 – 1757)	0,232
<b>sICAM-1 (ng/mL)</b>	148 (5)	139 (16 – 543)	<0,001

CCL – Quimiocina ligante de C-C *motif*; IL – interleucina; sICAM-1 – molécula de adesão de monócitos intercelular solúvel; sVCAM-1 – molécula de adesão de monócitos vascular solúvel; TNF – fator de necrose tumoral. Valor de p referente ao teste de aderência à distribuição normal de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo e, por tanto, variável não tem distribuição normal).

### 4.3 Associação entre escore de inflamação sistêmica e parâmetros de saúde

Na população de adultos do ISA-capital 2008, conforme apresentado na **Tabela 4**, o escore de inflamação sistêmica está positivamente correlacionado à concentração plasmática de LDL-c ( $p=0,019$ ), de colesterol total ( $p=0,005$ ), de triacilglicerol ( $p<0,001$ ) e de glicose ( $p=0,011$ ) e às pressões arteriais sistólica ( $p<0,001$ ) e diastólica ( $p<0,001$ ). Em contrapartida, o escore de inflamação sistêmica foi inversamente correlacionado à concentração plasmática de HDL-c ( $p=0,014$ ).

**Tabela 4.** Correlação entre o escore de inflamação sistêmica e parâmetros de saúde, adultos ( $n=269$ ), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Parâmetros de saúde	Coefficiente de correlação	Valor de p
HDL-c (mg/dL)	-0,16	<b>0,014</b>
LDL-c (mg/dL)	0,15	<b>0,019</b>
Colesterol total (mg/dL)	0,18	<b>0,005</b>
Triacilglicerol (mg/dL)	0,29	<b>&lt;0,001</b>
Glicose (mmol/L)	0,16	<b>0,011</b>
Insulina ( $\mu$ UI/mL)	0,09	0,183
HOMA-IR	0,11	0,079
PAS (mmHg)	0,22	<b>&lt;0,001</b>
PAD (mmHg)	0,24	<b>&lt;0,001</b>

HDL-c – colesterol associado à lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR – modelo de avaliação de homeostase de resistência à insulina [glicemia\*insulinemia/22,5]; LDL-c – colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade; PAD – pressão arterial diastólica; PAS – pressão arterial sistólica; VLDL-c – colesterol associado à lipoproteína de muito baixa densidade. Coeficiente de correlação de Spearman. Valores de  $p<0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

### 4.4 Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica – Adultos ISA-capital 2008 – usando o IQD-R como padrão dietético

Entre as variáveis coletadas pelo estudo ISA-capital 2008, foram selecionadas aquelas caracterizadas como potenciais fatores de risco para inflamação sistêmica e de baixa intensidade. Os resultados para os testes de associação simples das variáveis elencadas com o escore de inflamação sistêmica estão descritos na **Tabela 5**. De forma breve, os fatores associados positivamente ao escore de inflamação sistêmica na etapa de análise simples foram: estar na categoria de idade mais alta (50 a 59 anos), em comparação com a categoria de idade mais baixa (20 a 29 anos); ter IMC mais alto e ser fumante. Os fatores inversamente associados ao escore de inflamação sistêmica foram: estar no tercil mais alto do IQD-R, em comparação com tercil mais baixo; e ter de 8 a 10 anos de escolaridade, comparado à categoria de 11 anos e mais.

A **Tabela 6** traz os resultados da associação dos SNP que compõem o presente estudo (em modelo dominante) com o escore de inflamação sistêmica. Dois SNP foram associados ao escore de inflamação sistêmica: O *ADIPOQ* rs1501299 G>T (indivíduos carreadores do alelo variante T apresentaram média do escore de inflamação significativamente menor que indivíduos GG;  $p=0,005$ ) e o *TLR4* rs5030728 G>A (indivíduos carreadores do alelo variante A apresentaram média do escore de inflamação significativamente menor que indivíduos GG;  $p=0,036$ ).

Os fatores que foram selecionados para serem testados no modelo múltiplo foram: sexo (dicotômica); idade (em quatro categorias); IMC (contínuo); tabagismo atual (dicotômica); atividade física de transporte (dicotômica); IQD-R (contínuo); escolaridade

(com quatro categorias); e os dois SNP: *ADIPOQ* rs1501299 G>T e *TLR4* rs5030728 G>A (dicotômico; modelo dominante). As variáveis de ajuste utilizadas foram: uso de medicamentos (qualquer medicação – variável dicotômica) e percentual de super- e sub-relato da ingestão energética (variável contínua).

**Tabela 5.** Associação de potenciais fatores de risco para inflamação sistêmica de baixa intensidade com o escore de inflamação sistêmica, população adulta (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Fatores de risco	$\beta$ (IC95%)	Média (EP) da categoria	Valor de p (F)
<b>Sexo</b>			0,158
Masculino	Ref.	0,50 (0,53)	
Feminino	- 0,86 (-2,07; 0,35)	-0,36 (0,27)	
<b>Idade</b>			<b>0,006</b>
De 20 a 29 anos	Ref.	-0,93 (0,56)	
De 30 a 39 anos	0,55 (-1,49; 2,59)	-0,38 (0,71)	
De 40 a 49 anos	1,26 (-0,55; 3,06)	0,33 (0,61)	
De 50 a 59 anos	<b>2,67 (1,00; 4,33)</b>	1,74 (0,48)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0,23 (0,12; 0,33)</b>	-	<b>&lt;0,001</b>
<b>Raça</b>			0,403
Branca	Ref.	0,18 (0,33)	
Preta	-0,17 (-2,42; 2,07)	-0,36 (1,12)	
Parda	-0,11 (-2,42; 1,11)	0,07 (0,58)	
Amarela + Indígena	-3,88 (-8,33; 0,57)	-3,70 (2,51)	
<b>Fuma atualmente</b>			<b>0,048</b>
Não	Ref.	-0,33 (0,39)	
Sim	<b>1,56 (0,01; 3,11)</b>	1,23 (0,59)	
<b>Consumo semanal de bebidas alcoólicas</b>			0,364
Não bebe (0g)	Ref.	-0,23 (0,33)	
> 0g e <700g	0,22 (-0,91; 1,34)	-0,02 (0,48)	
≥ 700g	1,24 (-0,58; 3,05)	1,01 (0,85)	
<b>Atividade física global</b>			0,547
≤ 150 min/sem	Ref.	0,38 (0,59)	
> 150 min/sem	-0,37 (-1,61; 0,86)	0,01 (0,30)	
<b>Atividade física de lazer</b>			0,866
≤ 150 min/sem	Ref.	0,10 (0,38)	
> 150 min/sem	-0,15 (-1,97; 1,66)	-0,05 (0,71)	
<b>Atividade física de transporte</b>			0,103
≤ 150 min/sem	Ref.	0,41 (0,37)	
> 150 min/sem	-1,07 (-2,37; 0,22)	-0,67 (0,47)	
<b>IQD-R total (pontuação)</b>	-0,07 (-0,17; 0,03)		0,149
<b>IQD-R total (tercis)</b>			<b>0,018</b>
T1 (33,0 – 57,6)	Ref.	0,49 (0,56)	
T2 (57,7 – 63,6)	0,19 (-1,03; 1,41)	0,68 (0,41)	
T3 (63,7 – 76,9)	<b>-1,62 (-3,16; -0,8)</b>	-1,13 (0,44)	
<b>Escolaridade</b>			0,553
12 anos ou mais	Ref.	-0,48 (0,86)	
De 9 a 11 anos	0,31 (-2,05; 2,67)	-0,17 (0,66)	
De 4 a 8 anos	1,01 (-0,95; 2,97)	0,54 (0,45)	
De 0 a 3 anos	-0,16 (-2,43; 2,12)	-0,63 (0,70)	
<b>Renda familiar per capita</b>			0,471
>R\$415,00	Ref.	0,16 (0,36)	
≤ R\$415,00	-0,61 (-2,29; 1,07)	-0,45 (0,61)	
<b>Uso de medicamento</b>			0,196
Nenhum	Ref.	-0,26 (0,36)	
Pelo menos um	0,86 (-0,45; 2,17)	0,60 (0,51)	

IQD-R – Índice de qualidade da dieta revisado. Análise de regressão linear simples para as variáveis quantitativas contínuas ou dicotômicas e análise de regressão linear com variáveis *dummy* para cada categoria das variáveis independentes qualitativas com mais de duas categorias. Variáveis com valores de p(F) <0,20 foram selecionadas para a etapa de modelagem múltipla e valores de p<0,05 são considerados estatisticamente significativos.

**Tabela 6.** Associação dos SNP localizados em genes relacionados com a inflamação e o escore de inflamação sistêmica, adultos (n=260), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Gene	SNP (rs)	Média (EP)	Valor de p
<i>ADIPOQ</i>	<b>rs17300539 G&gt;A</b>		0,871
	GG (n=224)	0,09 (0,33)	
	GA+AA (n=43)	-0,07 (0,91)	
<i>ADIPOQ</i>	<b>rs16861209 C&gt;A</b>		0,753
	CC (n=197)	0,13 (0,35)	
	CA+AA (n=71)	-0,11 (0,63)	
<i>ADIPOQ</i>	<b>rs1501299 G&gt;T</b>		<b>0,005</b>
	GG (n=121)	0,84 (0,34)	
	GT+TT (n=146)	-0,58 (0,39)	
<i>ADIPOQ</i>	<b>rs2241766 T&gt;G</b>		0,201
	TT (n=197)	-0,15 (0,39)	
	TG+GG (n=68)	0,71 (0,45)	
<i>CRP</i>	<b>rs1205 A&gt;G</b>		0,724
	AA (n=122)	0,23 (0,69)	
	AG+GG (n=145)	-0,09 (0,33)	
<i>CRP</i>	<b>rs1417938 A&gt;T</b>		0,839
	AA (n=133)	-0,05 (0,39)	
	AT+TT (n=131)	0,08 (0,43)	
<i>CRP</i>	<b>rs2808630 A&gt;G</b>		0,734
	AA (n=168)	0,15 (0,40)	
	AG+GG (n=101)	-0,06 (0,44)	
<i>IL1B</i>	<b>rs1143623 G&gt;C</b>		0,224
	GG (n=150)	-0,33 (0,39)	
	GC+CC (n=119)	0,53 (0,49)	
<i>IL1B</i>	<b>rs16944 G&gt;A</b>		0,498
	GG (n=88)	-0,28 (0,55)	
	GA+AA (n=179)	0,23 (0,40)	
<i>IL1B</i>	<b>rs1143643 G&gt;A</b>		0,083
	GG (n=134)	-0,38 (0,40)	
	GA+AA (n=135)	0,50 (0,34)	
<i>IL6</i>	<b>rs1800795 C&gt;G</b>		0,375
	CC (n=177)	-0,13 (0,34)	
	CG+GG (n=91)	0,48 (0,56)	
<i>IL6</i>	<b>rs1800796 G&gt;C</b>		0,901
	GG (n=214)	0,09 (0,35)	
	GC+CC (n=54)	-0,01 (0,59)	
<i>IL10</i>	<b>rs1800896 A&gt;G</b>		0,536
	AA (n=106)	0,36 (0,57)	
	AG+GG (n=157)	-0,08 (0,34)	
<i>IL10</i>	<b>rs1554286 C&gt;T</b>		0,614
	CC (n=133)	-0,13 (0,41)	
	CT+TT (n=135)	0,21 (0,47)	

*ADIPOQ* – Gene da adiponectina; *CCL2* – Gene da quimiocina ligante de C-C motif 2; *CRP* – Gene da proteína C reativa; *IL1B* – Gene da interleucina- 1 $\beta$ ; *IL6* – Gene da interleucina-6; *IL10* – Gene da Interleucina-10; SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único; *TLR4* – Gene do receptor do tipo Toll 4; *TNFA* – Gene do fator de necrose tumoral- $\alpha$ . Teste T de Student. Valores de p<0,20 foram selecionados para a etapa de análise múltipla e valores de p<0,05 foram considerados estatisticamente significativos.



**Tabela 6 (continuação).** Associação dos SNP localizados em genes relacionados com a inflamação e o escore de inflamação sistêmica na população adulta do ISA-capital 2008.

Gene	SNP (rs)	Média (EP)	Valor de p
<i>TLR4</i>	<b>rs4986791 C&gt;T</b>		0,481
	CC (n=248)	0,09 (0,30)	
	CT+TT (n=18)	-0,38 (0,60)	
<i>TLR4</i>	<b>rs11536889 G&gt;C</b>		0,430
	GG (n=216)	0,17 (0,35)	
	GC+CC (n=53)	-0,33 (0,50)	
<i>TLR4</i>	<b>rs4986790 A&gt;G</b>		0,447
	AA (n=238)	-0,00 (0,32)	
	AG+GG (n=28)	0,63 (0,63)	
<i>TLR4</i>	<b>rs5030728 G&gt;A</b>		<b>0,036</b>
	GG (n=136)	0,78 (0,367)	
	GA+AA (n=133)	-0,55 (0,45)	
<i>TNFA</i>	<b>rs1799964 T&gt;C</b>		0,544
	TT (n=147)	0,21 (0,34)	
	TC+CC (n=122)	-0,11 (0,41)	
<i>TNFA</i>	<b>rs1799724 C&gt;T</b>		0,229
	CC (n=216)	0,20 (0,31)	
	CT+TT (n=52)	-0,57 (0,60)	
<i>TNFA</i>	<b>rs1800629 G&gt;A</b>		0,293
	GG (n=216)	-0,09 (0,37)	
	GA+AA (n=53)	0,69 (0,53)	
<i>TNFA</i>	<b>rs361525 G&gt;A</b>		0,555
	GG (n=235)	0,14 (0,29)	
	GA+AA (n=34)	-0,38 (0,89)	
<i>CCL2</i>	<b>rs1024611 A&gt;G</b>		0,277
	AA (n=128)	-0,30 (0,45)	
	AG+GG (n=133)	0,38 (0,41)	

*ADIPOQ* – Gene da adiponectina; *CCL2* – Gene do ligante 2 de C-C motif; *CRP* – Gene da proteína C reativa; *IL1B* – Gene da interleucina-1 $\beta$ ; *IL6* – Gene da interleucina-6; *IL10* – Gene da Interleucina-10; SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único; *TLR4* – Gene do receptor do tipo *Toll* 4; *TNFA* – Gene do fator de necrose tumoral- $\alpha$ . Teste T de Student. Valores de p<0,20 foram selecionados para a etapa de análise múltipla e valores de p<0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

O modelo múltiplo final incluiu as variáveis: IMC, idade, fuma atualmente, atividade física no transporte, IQD-R e o SNP: *TLR4* rs5030728 G>A. Nesse modelo, os fatores associados ao escore de inflamação sistêmica foram ter maior IMC (p<0,001); ter idade igual ou maior que 50 anos, em comparação com a categoria mais baixa de idade (p=0,044); fazer menos de 150 min/sem de atividade física no transporte (p=0,032); ter valores mais baixos de IQD-R (p=0,001); e ser homocigoto selvagem para o SNP *TLR4* rs5030728 G>A (p=0,010), após ajuste para uso de medicamento, sub-relato e fumo, conforme apresentado na **Tabela 7**.

**Tabela 7.** Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica em um modelo múltiplo, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica	$\beta$	Valor de p	$\beta$ -ajustado	Valor de p (modelo múltiplo)	R <sup>2</sup> parcial (%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,23	<0,001	0,19	<b>0,001</b>	3,4
Idade					
De 20 a 29 anos	Ref.		Ref.		
De 30 a 39 anos	0,55	0,592	0,44	0,617	
De 40 a 49 anos	1,26	0,169	0,42	0,556	
De 50 a 59 anos	2,67	0,002	1,93	<b>0,029</b>	2,5
Atividade física de transporte					
≤ 150 min/sem	Ref.		Ref.		
> 150 min/sem	-1,07	0,101	-1,29	<b>0,043</b>	2,2
IQD-R	-0,08	0,133	-0,13	<b>0,003</b>	5,1
SNP <i>TLR4</i> rs5030728 (GA+AA)	-1,32	0,036	-1,37	<b>0,008</b>	3,1

IMC – Índice de massa corporal; IQD-R – Índice de qualidade da dieta revisado; SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único. Análise de regressão linear simples ( $\beta$ ) e análise de regressão linear múltipla ( $\beta$ -ajustado). Modelo múltiplo ajustado por tabagismo (fuma atualmente, dicotômica), uso de medicamentos (dicotômica) e percentual de sub-relato (contínuo). Apresentados apenas os R<sup>2</sup> parciais das variáveis ou categorias de variáveis estatisticamente significativas ou marginalmente significativas. R<sup>2</sup> do modelo=0,20.

Não houve nenhuma interação estatisticamente significativa entre os SNP *TLR4* rs5030728 G>A com o IQD-R (p-inter=0,114), bem com nenhum dos outros fatores ambientais, sendo eles tabagismo (p-inter=0,325), atividade física de transporte (p-inter=0,973) e IMC (p-inter=0,996).

## 4.5 Validação e adaptação do EDIP para uso na população de São Paulo

### 4.5.1 Validação do EDIP

As características socioeconômicas, de condições de saúde e parâmetros metabólicos da população adulta do ISA-capital 2008, estratificadas por quintis do EDIP, estão descritas na **Tabela 8**. Apesar de existir ao menos uma diferença de médias de IQD-R entre os quintis de EDIP, essa diferença não é linear (a média no quintil 1 não é estatisticamente diferente da média no quintil 5). As médias de idade e a prevalência de sobrepeso variaram linearmente entre os quintis de EDIP e, desse modo, essas variáveis foram utilizadas como ajuste nas análises subsequentes.

A concentração plasmática de todos os biomarcadores inflamatórios não variou estatisticamente entre os quintis de EDIP (**Tabela 8**) e esse resultado permaneceu o mesmo após ajuste por idade, sexo e outros potenciais fatores de confusão (**Tabela 9**). Foi constatada, portanto, a necessidade de adaptar o EDIP à população de São Paulo.

**Tabela 8.** Caracterização da população estratificada por quintis de EDIP, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

	Q1 (n=54) >-758 a ≤-43	Q2 (n=54) >-43 a ≤91	Q3 (n=53) >91 a ≤184	Q4 (n=54) >184 a ≤295	Q5 (n=54) >295 a ≤940	Valor de p
Idade (anos)	39,7 (1,6) <sup>a</sup>	42,5 (1,4) <sup>a</sup>	36,8 (1,5) <sup>a,b</sup>	36,0 (1,8) <sup>a,b</sup>	33,7 (1,3) <sup>b</sup>	<b>0,003</b>
Faixa etária (%)						<b>0,003</b>
20 a 29 anos	29,5	10,0	30,7	29,0	42,8	
30 a 39 anos	21,2	25,4	28,0	34,8	26,3	
40 a 49 anos	22,3	34,6	25,4	22,0	17,2	
49 a 59 anos	27,0	29,9	16,0	14,1	13,7	
IQD-R	59,8 (1,4) <sup>a,b</sup>	61,2 (1,1) <sup>a</sup>	62,2 (1,0) <sup>a</sup>	62,4 (1,5) <sup>a</sup>	56,3 (1,8) <sup>b</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Valor calórico total da dieta (Kcal)	1996 (105)	1777 (83)	1770 (86)	1798 (71)	1926 (116)	0,185
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,8 (0,9)	26,0 (0,5)	25,6 (0,8)	26,2 (0,6)	24,7 (0,6)	0,378
Sobrepeso (%)	50,4	59,8	51,2	48,3	33,0	<b>0,038</b>
Mulheres (%)	55,7	50,8	51,1	48,4	45,0	0,379
Atividade física						
>150 min/sem de AF global (%)	87,4	78,4	84,2	84,2	78,9	0,145
> 150 min/sem de AF de lazer (%)	18,5	17,1	23,4	31,3	9,6	0,477
>150 min/sem de AF de transporte (%)	34,0	21,2	36,4	32,7	31,6	0,329
Fumante atual (%)	37,6	14,3	22,6	22,9	31,0	0,191
Usa medicação anti-inflamatória (%)	4,1	7,1	14,1	7,6	1,0	0,064
Biomarcadores inflamatórios do plasma						
PCR (mg/L) <sup>1</sup>	2,5 (0,3)	2,7 (0,3)	1,9 (0,3)	2,7 (0,4)	2,3 (0,3)	0,383
Adiponectina (ng/mL) <sup>1</sup>	7,2 (0,5)	7,1 (0,8)	6,9 (0,8)	7,8 (1,1)	7,4 (7,2)	0,614
TNF- $\alpha$ (ng/mL) <sup>1</sup>	4,7 (0,3)	5,3 (0,3)	5,4 (0,3)	4,4 (0,3)	4,6 (0,4)	0,091
IL-1 $\beta$ (pg/mL) <sup>1</sup>	0,54 (0,09)	0,91 (0,19)	0,78 (0,11)	0,56 (0,09)	0,61 (0,13)	0,212
IL-6 (pg/mL) <sup>1</sup>	2,7 (0,3)	3,2 (0,5)	4,2 (1,1)	3,5 (1,6)	4,7 (2,9)	0,568
IL-8 (pg/mL) <sup>1</sup>	3,4 (0,6)	2,9 (0,2)	3,3 (0,2)	2,5 (0,2)	2,7 (0,3)	0,159
IL-12 (pg/mL) <sup>1</sup>	5,5 (1,3)	5,4 (0,5)	10,2 (2,5)	12,1 (8,1)	10,9 (6,7)	0,544
CCL-2 (pg/mL) <sup>1</sup>	207 (12)	236 (22)	197 (21)	204 (9)	204 (19)	0,218
sICAM-1 (ng/mL) <sup>1</sup>	145 (8)	160 (9)	147 (11)	158 (16)	133 (6)	0,274
sVCAM-1 (ng/mL) <sup>1</sup>	873 (34)	946 (35)	905 (24)	880 (25)	896 (38)	0,430
Escore de inflamação sistêmica	-0,05 (0,54)	1,39 (0,67)	0,87 (0,74)	-0,65 (0,69)	-1,19 (1,11)	0,131

CCL – Quimiocina ligante de C-C *Motif*; IMC – índice de massa corporal; IQD-R – Índice de qualidade da dieta brasileira revisado; PCR – Proteína C reativa; IL – interleucina; sICAM-1 – molécula de adesão intercelular solúvel; sVCAM – molécula de adesão de células vasculares solúvel. Valores apresentados em média (EP) ou percentage. A análise ANOVA foi utilizada para investigar diferença de medias entre os quintis de EDIP, com pós-teste de Tukey e o teste qui-quadrado foi usado para investigar diferenças entre proporções. Letras sobrescritas diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes (p<0,05). <sup>1</sup> variáveis transformadas por logaritmo na base neperiana.

**Tabela 9.** Concentração relativa (em comparação com o quintil 1) dos biomarcadores inflamatórios entre os quintis de EDIP, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

	Q1 (n=54) >-758 a ≤-43	Q2 (n=54) >-43 a ≤91	Q3 (n=53) >91 a ≤184	Q4 (n=54) >184 a ≤295	Q5 (n=54) >295 a ≤940	P de tend. <sup>2</sup>
PCR (mg/L) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	1,12(0,74 - 1,69)	0,82(0,54 - 1,24)	1,23(0,82 - 1,87)	1,19(0,77 - 1,85)	0,407
Modelo 2	1	1,13(0,74 - 1,73)	0,79(0,52 - 1,20)	1,22(0,81 - 1,85)	1,20(0,78 - 1,85)	0,400
Modelo 3	1	1,18(0,83 - 1,68)	0,79(0,56 - 1,12)	1,15(0,78 - 1,71)	1,25(0,87 - 1,80)	0,309
Adiponectina (ng/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	0,92(0,77 - 1,09)	0,89(0,73 - 1,09)	0,98(0,78 - 1,24)	1,02(0,83 - 1,25)	0,802
Modelo 2	1	0,90(0,75 - 1,08)	0,88(0,70 - 1,11)	0,97(0,78 - 1,22)	1,01(0,83 - 1,24)	0,794
Modelo 3	1	0,88(0,75 - 1,04)	0,88(0,72 - 1,08)	1,00(0,80 - 1,24)	0,99(0,83 - 1,18)	0,790
TNF-α (ng/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	1,08(0,90 - 1,30)	1,16(0,99 - 1,37)	0,91(0,76 - 1,1)	0,97(0,78 - 1,20)	0,506
Modelo 2	1	1,10(0,90 - 1,36)	<b>1,19(1,02 - 1,39)</b>	0,92(0,78 - 1,1)	0,96(0,78 - 1,19)	0,446
Modelo 3	1	1,11(0,90 - 1,36)	<b>1,19(1,02 - 1,38)</b>	0,92(0,77 - 1,1)	0,97(0,78 - 1,19)	0,442
IL-1β (pg/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	1,26(0,80 - 1,96)	1,52(0,90 - 2,57)	1,04(0,64 - 1,68)	0,86(0,46 - 1,64)	0,612
Modelo 2	1	1,26(0,80 - 1,99)	1,53(0,91 - 2,59)	1,03(0,63 - 1,69)	0,85(0,45 - 1,59)	0,521
Modelo 3	1	1,26(0,80 - 1,99)	1,53(0,91 - 2,59)	1,03(0,63 - 1,68)	0,84(0,44 - 1,60)	0,521
IL-6 (pg/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	0,97(0,71 - 1,32)	1,12(0,76 - 1,64)	0,84(0,58 - 1,22)	0,83(0,48 - 1,42)	0,365
Modelo 2	1	1,04(0,73 - 1,47)	1,20(0,78 - 1,86)	0,89(0,63 - 1,24)	0,84(0,48 - 1,45)	0,386
Modelo 3	1	1,04(0,73 - 1,47)	1,20(0,78 - 1,87)	0,89(0,64 - 1,24)	0,83(0,48 - 1,43)	0,380
IL-8 (pg/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	0,90(0,76 - 1,08)	1,10(0,91 - 1,34)	0,78(0,61 - 0,99)	0,84(0,67 - 1,05)	0,069
Modelo 2	1	0,95(0,79 - 1,14)	1,14(0,93 - 1,41)	0,80(0,63 - 1,01)	0,85(0,68 - 1,05)	0,070
Modelo 3	1	0,95(0,80 - 1,14)	1,14(0,93 - 1,40)	0,80(0,63 - 1,01)	0,85(0,68 - 1,05)	0,066
IL-12 (pg/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	1,14(0,76 - 1,71)	1,38(0,82 - 2,34)	1,06(0,62 - 1,82)	0,92(0,56 - 1,53)	0,805
Modelo 2	1	1,13(0,77 - 1,67)	1,37(0,82 - 2,30)	1,05(0,64 - 1,74)	0,92(0,55 - 1,53)	0,743
Modelo 3	1	1,12(0,76 - 1,66)	1,37(0,81 - 2,32)	1,07(0,64 - 1,77)	0,91(0,55 - 1,51)	0,738
CCL-2 (pg/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	1,07(0,90 - 1,28)	0,89(0,70 - 1,12)	1,03(0,85 - 1,23)	0,96(0,77 - 1,20)	0,636
Modelo 2	1	1,09(0,91 - 1,32)	0,89(0,69 - 1,14)	1,03(0,86 - 1,22)	0,96(0,76 - 1,21)	0,596
Modelo 3	1	1,10(0,91 - 1,32)	0,89(0,69 - 1,14)	1,02(0,86 - 1,21)	0,96(0,76 - 1,21)	0,594
sICAM-1 (ng/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	1,08(0,94 - 1,23)	0,99(0,81 - 1,20)	1,02(0,86 - 1,22)	0,96(0,84 - 1,09)	0,505
Modelo 2	1	1,11(0,96 - 1,27)	0,98(0,81 - 1,19)	1,04(0,86 - 1,25)	0,98(0,86 - 1,12)	0,623
Modelo 3	1	1,12(0,97 - 1,28)	0,98(0,81 - 1,18)	1,03(0,85 - 1,23)	0,99(0,87 - 1,12)	0,613
sVCAM-1 (ng/mL) <sup>1</sup>						
Modelo 1	1	1,08(0,98 - 1,18)	1,05(0,97 - 1,14)	1,02(0,93 - 1,12)	1,04(0,93 - 1,16)	0,709
Modelo 2	1	1,07(0,97 - 1,17)	1,05(0,96 - 1,14)	1,02(0,93 - 1,12)	1,03(0,93 - 1,15)	0,721
Modelo 3	1	1,07(0,97 - 1,17)	1,05(0,96 - 1,14)	1,02(0,93 - 1,12)	1,03(0,93 - 1,15)	0,723
Escore de inflamação sistêmica						
Modelo 1	1	1,10(0,64 - 1,90)	0,98(0,60 - 1,60)	0,72(0,38 - 1,37)	0,96(0,51 - 1,78)	0,392
Modelo 2	1	1,24(0,68 - 2,26)	1,21(0,71 - 2,07)	0,84(0,47 - 1,50)	1,12(0,59 - 2,13)	0,364
Modelo 3	1	1,20(0,65 - 2,21)	1,19(0,69 - 2,07)	0,85(0,49 - 1,47)	1,13(0,60 - 2,13)	0,354

CCL – Quimiocina ligante de C-C *Motif*; IMC – índice de massa corporal; IQD-R – Índice de qualidade da dieta brasileira revisado; PCR – Proteína C reativa; IL – interleucina; sICAM-1 – molécula de adesão intercelular solúvel; sVCAM – molécula de adesão de células vasculares solúvel. Os valores são concentrações relativas (IC 95%) dos biomarcadores inflamatórios do plasma, nos quintis mais altos do EDIP, em comparação com o Q1. <sup>1</sup> Valores transformados ( $e^x$ ). <sup>2</sup> Valor de p do EDIP como variável contínua (cada quintil representado pela respectiva mediada de EDIP). Modelo 1 – Ajustado por sexo e idade; Modelo 2 – Modelo 1 + tabagismo, valor calórico total da dieta e uso de medicação anti-inflamatória; Modelo 3- Modelo 2+IMC.

#### 4.5.2 Desenvolvimento do EDIP-SP

A descrição dos grupos de alimentos utilizados para o desenvolvimento do EDIP-SP, bem como suas medianas (min – max) de consumo estão apresentados na **Tabela 10**.

**Tabela 10.** Descrição dos grupos de alimentos utilizados no desenvolvimento do EDIP-SP e sua mediana de consumo, população de 20 a 75 anos (n=442), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Grupos de alimentos (g)	Descrição	Média de consumo diário (min - max)	Mediana (Q1 – Q3)
Frutas, legumes e verduras	Todas as frutas, legumes e verduras cruas ou cozidas	139 (3 – 436)	141 (80 – 214)
Sucos	Sucos naturais ou industrializados.	78 (7 – 469)	54 (31 – 113)
Arroz e feijão	Arroz branco cozido e feijão carioca ou feijão preto cozidos	239 (167 - 298)	226 (179 – 290)
Massas	Macarrão, nhoque, lasanha, caneloni ou ravióli cozidos.	33 (5 – 196)	14 (12 – 41)
Raízes e tubérculos	Batatas e mandioca	19 (1 – 172)	11 (7 – 25)
Pães	Pão francês, pão italiano, pão de forma, bisnaguinhas, torradas, pão de batata, biscoitos sem recheio, integrais ou refinados.	59 (9 – 169)	60 (41 – 79)
Carne vermelha	Preparações com carne bovina e suína frescas.	66 (14 – 230)	58 (40 – 82)
Carnes processadas	Linguiças, salsichas, <i>nuggets</i> , bacon, presunto, salame, mortadela e <i>roast beef</i> .	20 (1,1 – 136,8)	9,5 (8,7 – 26,1)
Carne de aves	Preparações com carne de frango, peru e similares.	34 (9 – 159)	32 (23 – 45)
Peixes	Bacalhau, sardinha, atum, peixe branco, tilápia e salmão, frescos ou enlatados.	12 (0,2 – 128,2)	7,3 (3,6 – 16,3)
Ovos	Ovos fritos ou cozidos	7,4 (0,8 – 89,1)	2,3 (1,7 – 4,6)
Queijos	Queijos branco, ricota, cremosos, muçarela e parmesão.	10,2 (1,2 – 48,1)	4,4 (3,4 – 16,4)
Leite	Leites com 0% a 3% de gordura	114 (7 – 388)	119 (52 – 179)
Iogurte	Iogurtes e leites fermentados.	8,6 (0,1 – 201,1)	0,4 (0,1 – 4,7)
Manteiga e margarina	Manteigas e margarinas com e sem sal.	9,4 (0,9 – 54,7)	9,0 (4,0 – 13,9)
Café e chás	Café e todos os tipos de chá naturais.	153 (6 – 664)	146 (90 – 196)
Refrigerantes e bebidas esportivas	Refrigerantes e bebidas esportivas com redução ou não de calorias.	142 (14 – 955)	69 (46 – 184)
Bebidas alcoólicas	Cerveja, vinho, destilados e coquetéis.	85 (0 – 1055)	5 (0,3 – 44)
Doces	Bolos, tortas doces, pudim, doces típicos brasileiros, doces industrializados, sorvete, biscoitos recheados, chocolate (em barra e em pó) e açúcar refinado, mel e geleias.	48 (3 – 250)	44 (33 – 61)
Salgados e pizzas	Sanduíches, <i>croissants</i> , salgados assados e fritos, pão de queijo, quibe e pizzas.	32 (3 – 189)	13 (9 – 36)

Nenhum grupo de alimento apresentou correlação alta o suficiente para interferir de maneira significativa na análise. A associação entre cada um dos grupos de alimentos e a concentração plasmática de PCR, ajustada por idade e sexo, é apresentada na **Tabela 11**,

ordenadas das mais significativas para as menos significativas, o que ditou a ordem de entrada das variáveis no processo de modelagem *stepwise forward*. Aquelas que tiveram valores de  $p < 0,20$  foram selecionadas para a etapa de modelagem múltipla.

**Tabela 11.** Associação entre a concentração plasmática de proteína C reativa e grupos de alimentos, população de 20 a 75 anos (n=442), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Grupos de alimentos (g)	$\beta^*$	valor de p
Arroz e feijão	-0,0016	0,021
Frutas, legumes e verduras	-0,0012	0,035
Carnes processadas	0,0049	0,058
Doces	0,0028	0,152
Refrigerantes e bebidas esportivas	0,0004	0,290
Bebidas alcoólicas	0,0003	0,338
Café e chás	-0,0004	0,362
Pães	0,0013	0,469
Peixes	0,0014	0,650
Manteiga e margarina	0,0027	0,662
Leite	0,0002	0,708
Queijos	0,0014	0,757
Raízes e tubérculos	-0,0006	0,769
Iogurte	0,0005	0,812
Massas	-0,0003	0,821
Sucos	0,0002	0,825
Carne de aves	0,0006	0,827
Ovos	0,0009	0,848
Carnes vermelhas	-0,0002	0,885
Salgados e pizzas	-0,0002	0,892

Regressão linear múltipla, ajustada por idade e sexo. \* Coeficiente angular da regressão usando a variável dependente (proteína C reativa) transformada por logaritmo na base neperiana.

O modelo final do EDIP-SP está apresentado na **Tabela 12** e incluiu três grupos de alimentos: “Carnes processadas”, associado positivamente com a concentração plasmática de PCR; “Frutas, legumes e verduras”, com associação inversa com a concentração plasmática de PCR; e “Arroz e feijão”, também associado inversamente. O coeficiente de determinação do modelo foi de 11,8% e a análise de resíduos confirmou a adequação às suposições de normalidade, homocedasticidade e linearidade. Apenas os grupos “Frutas, legumes e verduras” e “Arroz e feijão” permaneceram significativos no modelo após a inclusão do IMC (**Tabela 13**).

**Tabela 12.** Modelo final do padrão empírico de inflamação da dieta para a população de São Paulo, ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Variáveis	Peso ( $\beta$ ) <sup>a</sup>	R <sup>2</sup> parcial	Valor de p
Idade (anos)	---	0,0826	<0,001
Sexo (feminino)	---	0,0224	0,002
Carnes processadas (40g)	0,27	0,0069	0,082
Arroz e feijão (180g) <sup>b</sup>	-0,27	0,0164	0,007
Frutas, legumes e verduras (90g) <sup>b</sup>	-0,12	0,0127	0,018

<sup>a</sup> Coeficiente angular do modelo final: aumento nos valores de PCR, transformada por logaritmo na base neperiana, para o aumento de uma porção dos grupos de alimentos do EDIP-SP, independente dos demais grupos de alimentos, de sexo e idade. <sup>b</sup> Em média, a proporção de frutas para legumes e verduras foi de 1:1 e a proporção de arroz para feijão foi de 5:1 na população estudada. R<sup>2</sup> = 0.118.

**Tabela 13.** Modelo final do padrão empírico de inflamação da dieta para a população de São Paulo, ajustado por índice de massa corporal, ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

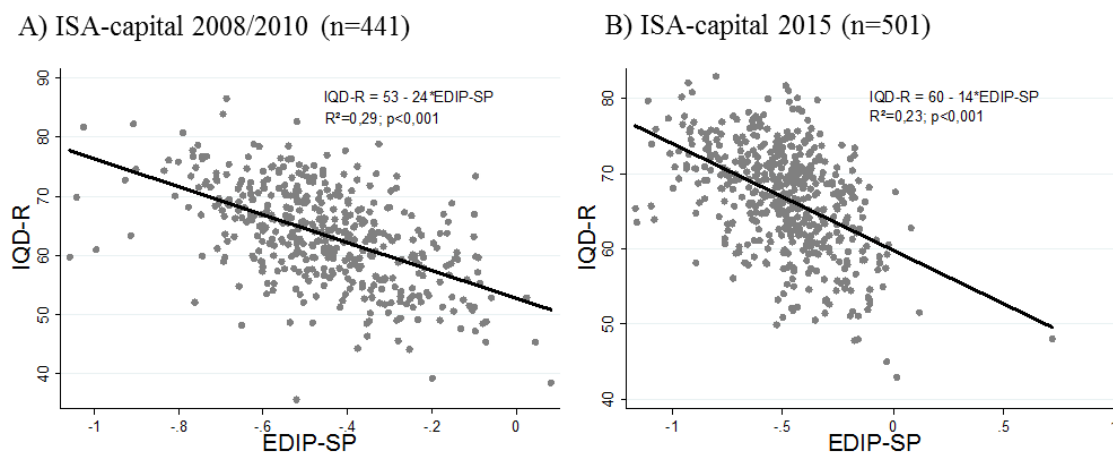
Variáveis	Peso ( $\beta$ ) <sup>a</sup>	R <sup>2</sup> parcial	Valor de p
Idade (anos)	---	0,0371	<0,001
Sexo (feminino)	---	0,0246	0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	---	0,1221	<0,001
Carnes processadas (40g)	0,18	0,0015	0,414
Arroz e feijão (180g) <sup>b</sup>	-0,16	0,0065	0,092
Frutas, legumes e verduras (90g) <sup>b</sup>	-0,13	0,0161	0,008

IMC – Índice de massa corporal. <sup>a</sup> Coeficiente angular do modelo final: aumento nos valores de PCR, transformada por logaritmo na base neperiana, para o aumento de uma porção dos grupos de alimentos do EDIP-SP, independente dos demais grupos de alimentos, de sexo, de idade e de IMC. <sup>b</sup> Em média, a proporção de frutas para legumes e verduras foi de 1:1 e a proporção de arroz para feijão foi de 5:1 na população estudada. R<sup>2</sup> = 0.226.

#### 4.5.3 Validação do EDIP-SP

Ao aplicar os pesos de cada componente, o valor de EDIP-SP encontrado para a população de 20 a 75 anos do ISA-capital 2008 teve média de -0,19, com erro padrão de 0,02 e valores de mediana (min-max) de -0,22 (-1,03 a 0,59). Tanto o IQD-R como o EDIP-SP tiveram adesão satisfatória à distribuição normal segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov (p=0,897 e p=0,413, respectivamente). Na edição do ISA-capital 2015, o EDIP-SP teve média -0,48, com erro padrão de 0,01 e valores de mediana (min – max) de -0,47 (-1,16 a 0,72). O IQD-R e o EDIP-SP tiveram adesão satisfatória à distribuição normal no ISA-capital 2015 (p=0,114 e p=0,213, respectivamente).

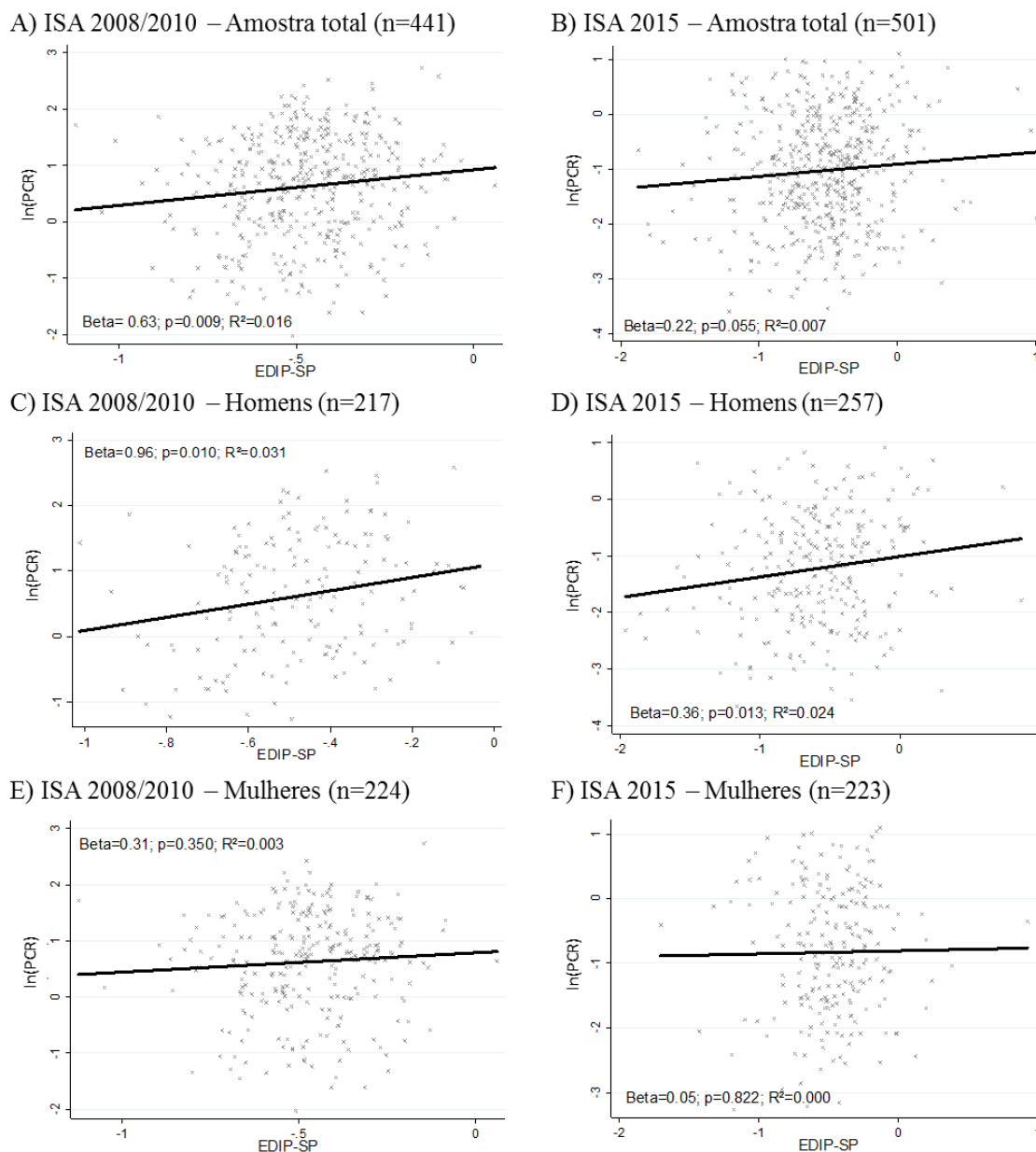
Observou-se uma associação inversa entre o IQD-R e o EDIP-SP em ambas as edições do ISA, com coeficiente de determinação (R<sup>2</sup>) de 0,29 e 0,23, no ISA 2008 e no ISA 2015, respectivamente, conforme ilustrado na **Figura 9**.



**Figura 9.** Colinearidade entre o Padrão Empírico de Inflamação da Dieta adaptado à população da cidade de São Paulo (EDIP-SP) e o Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQD-R) no estudo ISA-capital 2008 (A) e ISA-capital 2015 (B), São Paulo, Brasil.

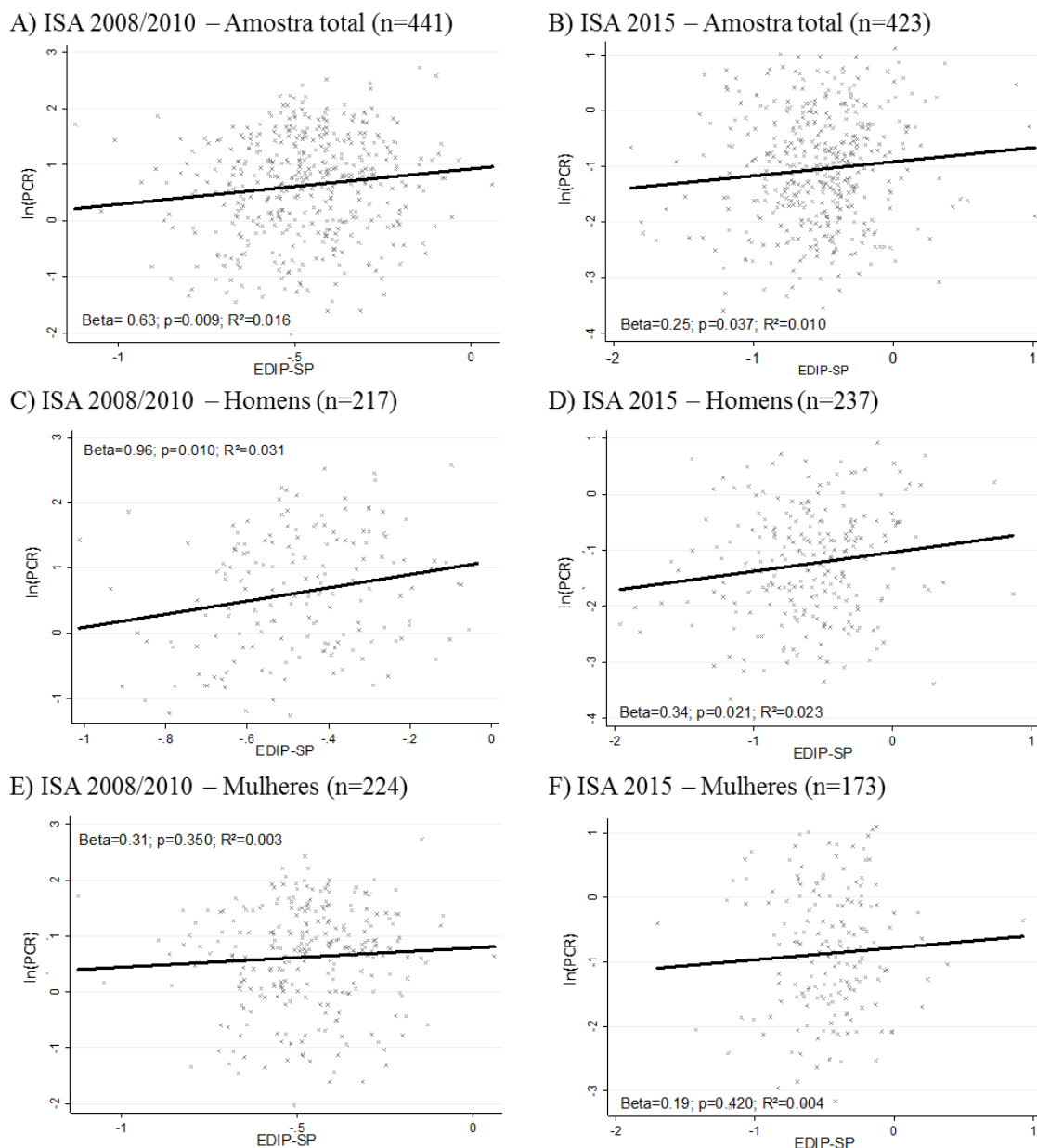
Os resultados da replicação dos resultados para a associação do EDIP-SP com a concentração plasmática de PCR estão apresentados na **Figura 10**. Considerando a amostra total, a associação entre EDIP-SP e a concentração plasmática de PCR foi marginalmente significativa ( $\beta=0,22$ ;  $p=0,055$ ). Quando a análise foi estratificada por sexo, no entanto, a associação entre EDIP e concentração plasmática de PCR foi estatisticamente significativa apenas para homens ( $\beta=0.36$ ;  $p=0.013$ ) e não para mulheres ( $\beta=0.05$ ;  $p=0.822$ ).





**Figura 10.** Gráficos de dispersão entre a concentração plasmática de proteína C reativa (transformada por logaritmo na base neperiana) no ISA-capital 2008 (A) e no ISA-capital 2015 (B), estratificados para homens (C, D) e mulheres (E, F), São Paulo, Brasil. Os parâmetros apresentados para a regressão linear múltipla correspondem à análise ajustada por idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo atual, uso de suplementos nutricionais, uso de medicação anti-inflamatória, atividade física de transporte acima de 150 minutos por semana, uso de anticoncepcionais (apenas para mulheres) e percentual de super- e sub-relato da ingestão energética.

Na análise de sensibilidade, excluindo indivíduos que declararam ter feito modificações em suas dietas ou praticado atividade física com a finalidade de perda de peso, a associação entre o EDIP-SP e a concentração plasmática de PCR foi estatisticamente significativa na amostra total e em homens apenas ( $\beta = 0.25$  e  $0.34$ ;  $p = 0.037$  e  $0.021$ , respectivamente, **Figura 11**).



**Figura 11.** Gráficos de dispersão entre a concentração plasmática de proteína C reativa (transformada por logaritmo na base neperiana) no ISA-capital 2008 (A) e no ISA-capital 2015 após exclusão de indivíduos que relataram fazer uso de modificações na dieta ou exercício físico para emagrecer (B), estratificados para homens (C, D) e mulheres (E, F), São Paulo, Brasil. Os parâmetros apresentados para a regressão linear múltipla correspondem à análise ajustada por idade, sexo, índice de massa corporal, tabagismo atual, uso de suplementos nutricionais, uso de medicação anti-inflamatória, atividade física de transporte acima de 150 minutos por semana, uso de anticoncepcionais (apenas para mulheres) e percentual de super- e sub-relato da ingestão energética.

#### 4.6 Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica – Adultos ISA-capital 2008 – usando o EDIP-SP como padrão dietético

Considerando a análise simples cujos resultados foram apresentados nas Tabelas 5 e 6, uma nova modelagem *stepwise forward* foi conduzida, utilizando o EDIP-SP como padrão dietético. No modelo final, os fatores associados ao escore de inflamação sistêmica foram ter maior IMC ( $p=0,001$ ); ter idade igual ou maior que 50 anos, em comparação com a categoria mais baixa de idade ( $p=0,018$ ); ter valores mais baixos de EDIP-SP ( $p=0.029$ ); e ser homocigoto selvagem para os SNP *TLR4* rs5030728 G>A ( $p=0,028$ ) e *ADIPOQ*

rs1501299 G>T (p=0,046), após ajuste para uso de medicamentos, super- e sub-relato da ingestão energética e tabagismo atual, conforme apresentado na **Tabela 14**.

Nenhuma interação estatisticamente significativa foi encontrada entre os SNP *TLR4* rs5030728 G>A e *ADIPOQ* rs1501299 G>T e os fatores ambientais EDIP-SP (p-inter=0,314 e 0,895, respectivamente), IMC (p-inter=0,877 e 0,558, respectivamente) e fumo (p-inter=0,256 e 0,697, respectivamente).

**Tabela 14.** Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica em um modelo múltiplo incluindo o EDIP-SP, adultos (n=269), ISA-capital 2008, São Paulo, Brasil.

Fatores associados ao escore de inflamação sistêmica	$\beta$	Valor de p	$\beta$ -ajustado	Valor de p (modelo múltiplo)	R <sup>2</sup> parcial (%)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,23	<0,001	0,19	<b>0,001</b>	4,25
Idade					
De 20 a 29 anos	Ref.		Ref.		
De 30 a 39 anos	0,55	0,592	0,15	0,870	
De 40 a 49 anos	1,26	0,169	0,27	0,707	
De 50 a 59 anos	2,67	0,002	1,82	<b>0,018</b>	2,12
EDIP-SP	3,18	0,056	3,57	<b>0,029</b>	2,62
SNP <i>TLR4</i> rs5030728 (GA+AA)	-1,32	0,036	-1,21	<b>0,028</b>	2,31
SNP <i>ADIPOQ</i> rs1501299 (GT+TT)	-1,42	0,005	-0,94	<b>0,046</b>	1,30

EDIP-SP – Padrão empírico de inflamação da dieta adaptado para a população de São Paulo; IMC – Índice de massa corporal; SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único. Análise de regressão linear simples ( $\beta$ ) e análise de regressão linear múltipla ( $\beta$ -ajustado). Modelo múltiplo ajustado por tabagismo (fuma atualmente, dicotômica), uso de medicamentos (dicotômica) e percentual de super- e sub-relato da ingestão energética (contínuo). Apresentados apenas os R<sup>2</sup> parciais das variáveis ou categorias de variáveis estatisticamente significativas ou marginalmente significativas. R<sup>2</sup> do modelo=0,174.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo utilizou um escore de inflamação sistêmica como uma forma de sumarizar a inflamação crônica, sistêmica e de baixa intensidade em um único indicador, que, além de ser mais robusto, também assumiu distribuição normal na população de estudo e associou-se positivamente aos parâmetros de saúde classicamente afetados pela inflamação crônica, sistêmica e de baixa intensidade, como a concentração plasmática de colesterol, a glicemia e as medidas de pressão arterial. Entre os fatores independentemente associados à inflamação sistêmica e de baixa intensidade na população adulta da cidade de São Paulo, destacam-se o IMC, a idade acima de 50 anos (em comparação com a faixa etária de 20 a 29 anos), os padrões dietéticos IQD-R, *a priori*, e EDIP-SP, bem como dois dos SNP investigados: o *TLR4* rs5030728 G>A e o *ADIPOQ* rs1501299 G>T. Os fatores ambientais, no entanto, não modificam o efeito dos fatores genéticos na população do presente estudo.

Com relação à utilização de um escore criado a partir da concentração plasmática de mais de um biomarcador inflamatório para representar o estado inflamatório sistêmico e de baixa intensidade, o método utilizado pelo presente estudo já foi utilizado anteriormente por outros autores (TABUNG et al., 2016) e possui a vantagem de representar com maior robustez o estado inflamatório dos indivíduos e reduzir a quantidade de testes estatísticos realizados, o que inflaria a probabilidade de erro do tipo I.

Confirmando que o escore de inflamação sistêmica representa satisfatoriamente o estado inflamatório sistêmico e de baixa intensidade na população estudada, este foi positivamente correlacionado às concentrações plasmáticas de LDL-c, colesterol total, triacilglicerol e glicose e às pressões arteriais sistólica e diastólica, enquanto observou-se uma correlação inversa em relação à concentração plasmática de HDL-c, o que corrobora com o que tem sido relatado na literatura vigente sobre a relação da resposta inflamatória com alterações metabólicas.

Segundo estudos experimentais, a inflamação crônica, sistêmica e de baixa intensidade provoca a ativação constante de vias de sinalização celular pró-inflamatórias, como as vias das proteínas JNK/AP-1 e IKK- $\beta$ /NF- $\kappa$ B, não só em células do sistema imune, como também em tecidos metabólicos, como o tecido adiposo, músculo esquelético e fígado. Nesses tecidos, a principal consequência da ativação dessas vias inflamatórias é a fosforilação de resíduos de serina do substrato do receptor de insulina, o que prejudica a ativação da via de sinalização da insulina. O resultado final é uma retroalimentação do processo inflamatório crônico, sem suficiente ativação de mecanismos resolutivos da inflamação, bem como a redução da sensibilidade à ação da insulina em tecidos metabólicos, o que justifica a glicemia estar positivamente correlacionada ao escore de inflamação sistêmica na amostra do presente trabalho (TANTI et al., 2013).

A inflamação também está associada a alterações nas lipoproteínas e no conteúdo lipídico das mesmas. A maior concentração plasmática de triacilglicerol circulante em indivíduos com escore de inflamação sistêmica elevado, por exemplo, seria resultado da combinação do efeito dessa inflamação em, pelo menos, três tecidos centrais ao metabolismo de lipoproteínas: 1) no tecido adiposo, a resistência à ação da insulina provocada pela ativação de vias inflamatórias gera um aumento da lipólise; 2) no fígado, há um aumento da lipogênese *de novo* e redução dos estímulos à oxidação de ácidos graxos; 3) no músculo e

no tecido adiposo ocorre uma redução da síntese da lipase de lipoproteínas (provocada pela ação de mediadores inflamatórios, com destaque para o TNF- $\alpha$ ), a qual é responsável pela captação de ácidos graxos de quilomícrons ou VLDL circulantes para que esses possam ser utilizados como substrato energético, principalmente no tecido muscular, ou estocados na forma de triacilglicerol, principalmente no tecido adiposo (FIENGOLD e GRUNFELD, 2015).

A inflamação também pode provocar um aumento no colesterol total circulante por reduzir a expressão da colesterol 7-alfa-hidroxilase, envolvida na conversão de colesterol à ácido biliar, e da bomba de exportação de sais biliares, responsável pela excreção do excesso de colesterol em forma de sais biliares. Além disso, mediadores inflamatórios no fígado são capazes de estimular a expressão da proteína PCSK9, a qual, ao se ligar ao receptor hepático de LDL, promove a degradação do mesmo, reduzindo, assim, a captação de LDL circulante.

A quantidade de colesterol associado à HDL pode reduzir em condições de inflamação sistêmica. Entre os mecanismos já elucidados estão as modificações no perfil de proteínas que constituem a HDL. O aumento da proteína amiloide sérica A, por exemplo, aumenta a captação de HDL pelo fígado, e a redução da lecitina-colesterol aciltransferase, cuja atividade de conversão de colesterol a éster de colesterol é um passo essencial na formação de partículas de HDL esféricas, as quais são capazes de transportar maiores quantidades de colesterol, reduz a quantidade de colesterol associada à HDL (FEINGOLD e GRUNFELD, 2016).

Além disso, em condição de hipertrigliceridemia, há um aumento na atividade da proteína de transferência de colesterol ester, a qual é responsável pela transferência de ésteres de colesterol da HDL e da LDL para lipoproteínas que contêm ApoB (VLDL e quilomícrons), em troca equimolar por triacilglicerol. Dessa forma, ocorre um aumento na quantidade de triacilglicerol na LDL e na HDL, que se tornam pequenas e densas e carregam menor quantidade de colesterol. Essas partículas pequenas e densas tem maior potencial aterogênico (FIENGOLD e GRUNFELD, 2015).

Os valores maiores de pressão arterial observados em indivíduos com escore de inflamação sistêmica mais alto também podem ser justificados pela relação entre a inflamação e a hipertensão arterial, cujos mecanismos moleculares são explorados em detalhes na revisão de Dinh *et al.* (2014). De forma breve, estímulos pró-inflamatórios são capazes de reduzir a produção de óxido nítrico nas células do endotélio vascular, prejudicando o principal mecanismo de vasodilatação; e aumentar a produção de receptores de membrana, hormônios e enzimas envolvidos no eixo renina-angiotensina-aldosterona, o principal mecanismo de controle da pressão arterial.

Além dos parâmetros de saúde, no presente estudo, o escore de inflamação sistêmica foi associado, em modelos múltiplos, a fatores de risco clássicos, como idade (XIA *et al.*, 2017), IMC (ESSER *et al.*, 2014) e atividade física no transporte (HALLAL *et al.*, 2010, AUTENRIETH *et al.*, 2009 e GRAM *et al.*, 2017), e outros ainda não tão explorados pela literatura, como o IQD-R, o EDIP-SP e polimorfismos genéticos.

Com relação aos polimorfismos *TLR4* rs5030728 G>A e *ADIPOQ* rs1501299 G>T, este é o primeiro estudo que verificou a associação desses SNP com inflamação em um

estudo de base populacional conduzido com uma população brasileira. A presença do alelo variante A de *TLR4* rs5030728 G>A foi associado, em uma população com grande percentual de ancestralidade de nativos americanos, à mortalidade por câncer de mama (SLATTERY et al., 2014) e, em uma coorte da população dinamarquesa, foi associado ao risco para câncer colorretal (KOPP et al., 2015). Esse SNP é localizado em um íntron do gene *TLR4* e considerado não funcional (segundo consulta à base de dados “SNPinfo”). Tomando como base a população de ancestralidade europeia (CEU), participantes do estudo HapMap, a qual mais se assemelha a população da região Sudeste do Brasil, segundo as últimas pesquisas publicadas (ANDRADE et al., 2018), esse SNP está em desequilíbrio de ligação com outros dois SNP localizados na região promotora do gene *TLR4*, o rs2737191 e o rs2770150, o que poderia influenciar positivamente a expressão desse gene e o consequente aumento na produção de TLR-4.

O receptor TLR-4 é o principal mecanismo de ativação de vias celulares pró-inflamatórias em resposta ao lipopolissacarídeo (LPS) encontrado em bactérias gram-negativas. Além da importância do TLR-4 na resposta a infecções bacterianas, esse receptor tem um papel importante na inflamação metabólica, uma vez que, em condições de obesidade e DM2 (entre outros fatores ambientais), ocorre aumento da permeabilidade intestinal e consequente aumento na passagem de LPS proveniente da microbiota intestinal para o sangue – o aumento de duas a três vezes na concentração normal de LPS do sangue é chamada de endotoxemia metabólica. O aumento da expressão do gene *TLR4* poderia estar, portanto, diretamente relacionado ao aumento da resposta inflamatória em condição de endotoxemia metabólica (TILG et al., 2019).

Na população do presente estudo, no entanto, a presença do alelo variante para o SNP *TLR4* rs5030728 G>A foi associada a um menor escore de inflamação sistêmica após ajuste por variáveis ambientais e intrínsecas importantes. Considerando a alta miscigenação encontrada na população brasileira (ANDRADE et al., 2018), é possível que esse resultado seja proveniente de valores de desequilíbrio de ligação diferentes entre os alelos dos SNP *TLR4* rs5030728, rs2737191 e rs2770150 ou, ainda, entre outros SNP funcionais que poderiam estar causando essa predisposição à inflamação em indivíduos carreadores do genótipo GG para o SNP *TLR4* rs5030728 G>A. Mais investigações são necessárias, portanto, para compreender o funcionamento dessa variante genética na população brasileira.

O SNP *ADIPOQ* rs1501299 G>T é um SNP não funcional, localizado em um íntron, que não apresenta desequilíbrio de ligação com nenhum SNP funcional (segundo a base de dados SNPinfo), mas foi associado, em estudo com a população de ancestralidade europeia, a um aumento na concentração plasmática de adiponectina (KYRIAKOU et al., 2008) e faz parte de um dos três blocos haplotípicos no gene *ADIPOQ* que regulam a concentração plasmática de adiponectina e explicam 6,7% da variação dessa adipocina na população europeia (HEID et al., 2010). Na população brasileira, o alelo G selvagem foi associado à maior chance de doença coronariana em uma população de indivíduos com alto risco para DCV, mas essa associação foi independente da concentração plasmática de adiponectina total e de alto peso molecular (OLIVEIRA et al., 2012). Da mesma forma, em publicação anterior, com a mesma população de adultos do presente estudo, não foi encontrada diferença nas médias de concentração plasmática de adiponectina entre os genótipos de *ADIPOQ*

rs1501299 G>T (NORDE et al., 2015), levando à hipótese de que, possivelmente, esse SNP esteja atuando sobre a inflamação sistêmica e de baixa intensidade por vias ainda desconhecidas e independentes da concentração plasmática de adiponectina.

O presente estudo também é o primeiro estudo de base populacional a observar uma associação do IQD-R com a inflamação sistêmica de baixa intensidade. Vale ressaltar, ainda, que essa associação foi independente de valores de IMC (entre outros fatores de risco clássicos já citados), o que aponta para possíveis efeitos da dieta além daqueles mediados pelo balanço energético e seu consequente reflexo no peso corporal. Outros estudos, compilados por revisões sistemáticas e meta-análises (BARBARESKO et al., 2013; NEALE et al., 2016 e SCHWINGSHACKL e HOFFMANN., 2014) demonstraram que outros índices de qualidade da dieta e padrões de dieta considerados saudáveis, como o índice de dieta saudável (do inglês, “*Health eating index*”, HEI, e sua variação, “*Alternative Health Eating Index*”, AHEI), baseado no guia alimentar para a população norte-americana, os escores para a dieta do Mediterrâneo e para estratégia de dieta para parar a hipertensão (do inglês, “*dietary approach to stop hypertension*”, DASH) são capazes de promover uma redução na concentração de biomarcadores inflamatórios (PCR, fibrinogênio, IL-6, TNF- $\alpha$ , E-selectina, sICAM-1 e sVCAM-1) e um aumento na concentração plasmática de adiponectina em diferentes populações.

O índice de qualidade da dieta do brasileiro, que estimula o consumo de quantidades adequadas de frutas, verduras e legumes, cereais integrais, leites e derivados, fontes proteicas de qualidade (como carnes, ovos, leguminosas e peixes) e fontes de gordura poli-insaturada (como oleaginosas, peixes e óleos vegetais), ao mesmo tempo em que desencoraja o consumo em excesso de sal, açúcar de adição, gordura saturada, gordura *trans* e álcool, se enquadra à classe de padrões alimentares saudáveis (PREVIDELLI et al., 2011). O estímulo a uma alimentação que siga as recomendações de órgãos de saúde e que incorporem uma combinação e uma diversidade adequada de grupos alimentares, adaptada à realidade cultural e econômica de cada localidade, portanto, é uma estratégia interessante ao combate de doenças metabólicas relacionadas à inflamação.

Além dos padrões dietéticos *a priori*, a investigação da relação de padrões dietéticos provenientes de métodos *a posteriori* e híbridos pode ser interessante porque esses métodos consideram a forma como os grupos de alimentos são consumidos em conjunto, tornando os resultados mais próximos da realidade alimentar cultural, social e econômica da população testada. O EDIP oferece, ainda, uma vantagem adicional, porque foi construído utilizando uma técnica estatística orientada por hipótese, que leva em consideração como os padrões alimentares formados pelo método multivariado se relacionam com marcadores sabidamente relacionados a desfechos metabólicos, os biomarcadores inflamatórios.

Como as técnicas *a posteriori* e híbridas, portanto, tendem a ser específicas para cada população, não é surpreendente que o EDIP, desenvolvido para a população norte-americana, não tenha sido validado para uso na população da cidade de São Paulo. As diferenças de itens alimentares encontrados entre o EDIP e o EDIP-SP são, provavelmente, provenientes da cultura alimentar local e do nível socioeconômico da amostra, que, no caso do EDIP, foi desenvolvido em população exclusivamente feminina, de alta escolaridade e nível socioeconômico mais alto que aquele encontrado na população da cidade de São Paulo.

Itens como o vinho, por exemplo, são de custo elevado no Brasil e inacessíveis para a maior parte da população e, em contrapartida, pizzas, que são consideradas um importante veículo de legumes e verduras na dieta norte-americana pelos autores do EDIP (TABUNG et al., 2016), apesar de acessíveis, não tem a mesma frequência de consumo na população da cidade de São Paulo.

A adaptação do EDIP à população do ISA-capital, criando o EDIP-SP, gerou um padrão alimentar bastante coerente com a literatura vigente, no qual os grupos de alimentos “carnes processadas” tem carga positiva e os grupos “frutas, legumes e verduras” e “arroz e feijão” têm carga negativa, após ajuste por idade e sexo – o ajuste se justifica porque esses são fatores associados à concentração de PCR em outros estudos (RUDOLF et al., 2017; AHMADI-ABHARI et al., 2013) e porque um estudo conduzido com a população do ISA-capital demonstrou variação importante no padrão alimentar entre sexos e faixas etárias (ANDRADE *et al.*, 2016).

O EDIP-SP foi inversamente associado ao IQD-R nas edições do estudo ISA-capital de 2008 e de 2015, reforçando seu potencial como indicador de qualidade da dieta, e sua associação com a concentração plasmática de PCR foi replicada na população masculina do ISA-capital 2015.

A carga negativa atribuída ao grupo “frutas, legumes e verduras” está de acordo com a composição de outros índices empíricos de inflamação da dieta, desenvolvidos na população da Alemanha (HEIDEMANN et al., 2005 e MEYER et al., 2011), dos Estados Unidos da América (SCHULZE et al., 2005 e TABUNG et al., 2016) e do Reino Unido (MCGOEGHEGAN et al., 2016). Concordante com esses resultados, uma revisão recentemente publicada encontrou evidências consistentes em relação ao efeito protetor do consumo (alto vs. baixo) de frutas, legumes e verduras sobre a mortalidade por todas as causas, o risco de câncer (total e por localidade), síndrome metabólica, disfunções cognitivas, demências, depressão, entre outras doenças, que tem importante componente inflamatório em sua fisiopatologia (WALLACE et al., 2019).

O efeito biológico observado para esses grupos de alimentos sobre a inflamação pode ser atribuído aos efeitos já conhecidos de alguns de seus compostos e nutrientes (MINIHANE et al., 2015). Frutas, legumes e verduras são fontes importantes de fibras alimentares e fitoquímicos, por exemplo. As fibras alimentares não apenas garantem um bom funcionamento intestinal, como também modulam a composição da microbiota intestinal por servirem de substrato para a fermentação de cepas de bactérias residentes (KOH et al., 2016). Além disso, os ácidos graxos de cadeia curta gerados por essa fermentação, já foram associados à redução da inflamação em enterócitos e da permeabilidade intestinal, bem como à ativação de sinais de saciedade no sistema nervoso central e da via de sinalização da insulina em diversos tecidos, influenciando a inflamação sistêmica também de forma indireta (KOH et al., 2016). Fitoquímicos, como os compostos fenólicos e flavonoides, por sua vez, podem agir em nível transcricional, reduzindo a expressão gênica de citocinas pró-inflamatórias e de enzimas que participam da inflamação, como a ciclo-oxigenase 2 e a óxido nítrico sintase (ZHU et al., 2018).

O consumo elevado de “carnes processadas”, por sua vez, já foi apresentado como componente importante do padrão empírico de inflamação da dieta na população da



Alemanha (HEIDEMANN et al., 2005 e MEYER et al., 2011) e dos Estados Unidos da América (SCHULZE et al., 2005 e TABUNG et al., 2016). Na população norte-americana, ainda, a versão alternativa do EDIP, na qual o IMC foi considerado como variável de ajuste, não mais contava com a presença do grupo “carnes processadas” entre seus componentes, semelhante ao que foi observado no presente estudo (TABUNG et al., 2016). Além disso, resultados do estudo “*Multiethnic Cohort*” apontam para uma importante mediação do IMC e da adiposidade corporal no efeito longitudinal do consumo de carnes processadas sobre a inflamação (CHAI et al., 2017). Nesse sentido, além de existirem evidências do potencial pró-inflamatório, carcinogênico e de modulação do microbioma intestinal de componentes químicos das carnes processadas (TURESKY, 2018), os resultados do presente estudo sugerem que o efeito das carnes processadas sobre a inflamação é também mediado pelo efeito das mesmas sobre o IMC.

A participação do grupo “Arroz e feijão” do EDIP-SP, com carga negativa, por outro lado, é uma particularidade interessante da população brasileira. Outros estudos conduzidos com essa população já demonstraram importante proteção do padrão de dieta tradicional brasileira, principalmente representado pela presença de arroz e feijão, sobre valores de IMC (CUNHA et al., 2010; OLINTO et al., 2012; CASTRO et al., 2016) e de circunferência da cintura (CUNHA et al., 2010; OLINTO et al., 2012; CASTRO et al., 2016), bem como sobre a concentração plasmática de colesterol total e razões colesterol total/HDL-c e triacilglicerol/HDL-c (GIMENO et al., 2011; OLINTO et al., 2012; CASTRO et al., 2016), de glicose e de PCR (CASTRO et al., 2016).

A plausibilidade biológica do efeito anti-inflamatório do grupo “Arroz e feijão” pode estar relacionada à composição nutricional do grupo dos feijões, à redução do índice glicêmico das refeições e/ou ao consumo de uma baixa variedade de alimentos com alta densidade energética presente na dieta tradicional brasileira. Feijões são os principais contribuintes da ingestão de fibras alimentares (SARDINHA et al., 2014), folato (STELUTI et al., 2017) e polifenóis (KOEHNLEIN et al., 2014) da dieta do brasileiro, os quais têm conhecido efeito anti-inflamatório (KOH et al., 2016 e ZHU et al., 2018). Além disso, a adição do feijão ao arroz branco (principal forma de arroz consumida por essa população) reduz o índice glicêmico das refeições principais (nas quais esses alimentos estão presentes com maior frequência), reduzindo, portanto, o índice glicêmico da dieta desses indivíduos, o que está intimamente relacionado ao potencial efeito dessa combinação de alimentos sobre a resposta inflamatória (WINHAM, HUTCHINS e THOMPSON, 2017). Isso porque alimentos e refeições com alto índice glicêmico podem gerar variações significativas na glicemia, as quais estão relacionadas ao maior acúmulo de triacilgliceróis e à redução da oxidação de ácidos graxos no tecido adiposo branco, contribuindo para o aumento da adiposidade corporal, bem como podem contribuir para a glicação de proteínas com consequente ativação de vias celulares relacionadas ao estresse oxidativo e à resposta inflamatória (PEREIRA et al., 2014 e MINIHAINE et al., 2015).

Além disso, o grupo “Arroz e feijão” pode estar representando a dieta tradicional brasileira, a qual tem baixa variedade de alimentos com alta densidade energética (composta principalmente por alimentos presentes na cesta básica, como arroz, feijão e carne vermelha), o que pode estar contribuindo para a carga negativa desse grupo de alimentos na composição do EDIP-SP, já que uma grande variedade de alimentos com alta densidade energética, em

detrimento de uma baixa variedade de alimentos com alta densidade nutricional, pode aumentar o consumo energético e já foi associado à prevalência de obesidade e de doenças metabólicas em outros estudos (VADIVELLO et al., 2015).

Apesar de ter sido associado ao escore de inflamação sistêmica em um modelo múltiplo, a associação do EDIP-SP com a concentração plasmática de PCR, biomarcador inflamatório mais frequentemente utilizado na prática clínica e o qual foi utilizado para o desenvolvimento do EDIP-SP, foi observada apenas em homens, quando a análise foi estratificada por sexo. Considerando os resultados aqui apresentados e a literatura científica atual, essa diferença na validação do EDIP-SP entre os sexos pode ser explicada por duas hipóteses: (i) o efeito da dieta sobre a inflamação é menor em mulheres do que em homens, o que demandaria uma amostra maior para ser detectado; e/ou (ii) as mulheres tendem a relatar a quantidade e a qualidade de suas dietas com menor precisão que os homens, o que tenderia a diluir qualquer associação.

A primeira hipótese está de acordo com a maior concentração plasmática de PCR encontrada em mulheres, em comparação aos homens, não apenas no presente estudo, mas também em outros (WONG et al., 2001 e VISSER et al., 1999). Isso porque, apesar dessa diferença, as mulheres não apresentam maior risco de desenvolver DCNT e mortalidade por todas as causas do que os homens (DORAN et al., 2013, AHMADI-ABHARI et al., 2013 e RUDOLF et al., 2017). Doran et al. (2013) sugeriram, depois de analisarem uma coorte representativa da população dos Estados Unidos da América, utilizando uma abordagem dose-resposta, que haveria a necessidade de adaptar o ponto de corte da PCR para risco cardiometabólico em mulheres (de 3 mg/dl para cerca de 5 mg/dl, de acordo com o estudo). Ainda, alguns estudos experimentais em modelos animais e estudos comparando mulheres na pré e pós-menopausa apontam para efeito protetor dos hormônios sexuais, especialmente o estrogênio, sobre a inflamação crônica e sistêmica de baixa intensidade (KOVATS et al., 2015; GUBBELS et al., 2015 e VARGHESE et al., 2017), o que corrobora para a hipótese de que mulheres poderiam ser mais resistentes ao efeito de uma dieta pró-inflamatória do que os homens.

Com relação à segunda hipótese, estudos sobre determinantes de super- e sub-relato da ingestão energética tem consistentemente apontado uma maior prevalência de sub-relato entre as mulheres e entre indivíduos que relatam modificar suas dietas ou praticar atividades físicas com a finalidade de emagrecer (CASTRO-QUEZADA et al., 2015; MURAKAMI et al., 2015 e PREVIDELLI et al., 2019). Os resultados da análise de sensibilidade conduzida no presente estudo concordam com esses resultados. Após a exclusão de indivíduos que relataram modificar suas dietas ou fazer atividades físicas para emagrecer, a associação do EDIP-SP com a concentração plasmática de PCR ficou mais forte em todos os grupos testados, apesar de ter permanecido não significativa em mulheres. É importante ressaltar que houve importante perda de poder estatístico para detectar essa associação em mulheres, pelo uso frequente de métodos para perda de peso neste grupo.

Os instrumentos de coleta de dados dietéticos têm erros intrínsecos, principalmente atribuídos ao viés de memória, e, no caso do R24h, à variação intra-individual da dieta. Para reduzir ao máximo esses erros, o presente estudo utilizou o método de padronização de entrevistas “*Multiple pass method*” (MOSHFEHGH et al., 2008), aplicado por entrevistadores

devidamente treinados. Além disso, a variação intra-individual foi suavizada pelo uso do “*Multiple Source Method*” (HAUBOCK *et al.*, 2011), combinando as informações dos dois R24h e um QFA para prever o consumo alimentar habitual de cada indivíduo. Outra limitação do presente estudo está no seu delineamento transversal e observacional. Entretanto, ainda que não seja possível inferir causalidade nesse tipo de delineamento, alguns cuidados foram tomados para evitar ao máximo a ocorrência de causalidade reversa, como a exclusão de indivíduos com doenças com um forte componente inflamatório, como o câncer, e de indivíduos com processo inflamatório de alto grau, caracterizado pelo ponto de corte de 10 mg/L. A amostra final foi composta, portanto, de indivíduos que não tinham conhecimento do seu status inflamatório, reduzindo a interferência que o mesmo poderia causar nos hábitos alimentares e de estilo de vida. Além disso, o estudo ISA-capital é um dos poucos estudos de base populacional no Brasil que engloba um painel tão amplo de exposições e desfechos de saúde, possibilitando controlar as análises do presente estudo para todos os principais fatores de confusão conhecidos e relacionados à inflamação sistêmica e de baixa intensidade (FISBERG *et al.*, 2018).

## 6 CONCLUSÃO

Maiores valores para o padrão alimentar IQD-R, *a priori*, e menores valores para o padrão alimentar EDIP-SP, *a posteriori*, estão inversamente associados à inflamação sistêmica de baixa intensidade, independente de IMC, idade, fumo, uso de medicamentos, super- e sub-relato da ingestão energética e dos genótipos para os SNP *TLR4* rs5030728 G>A e *ADIPOQ* rs1501299 G>T, na população de adultos da cidade de São Paulo. Por sua vez, os genótipos GG para os SNP *TLR4* rs5030728 G>A e *ADIPOQ* rs1501299 G>T predisõem essa população a maior inflamação sistêmica de baixa intensidade, independente de padrões dietéticos, IMC, idade, fumo, uso de medicamentos, super- e sub-relato da ingestão energética.

Nem os padrões dietéticos nem os polimorfismos genéticos são capazes de modificar os efeitos uns dos outros.

Isso reforça a necessidade de promover a adesão a uma alimentação de qualidade para toda a população - incentivando o consumo adequado de frutas, legumes e verduras, arroz e feijão, cereais integrais, leites e derivados, fontes proteicas de qualidade (como carnes, ovos, leguminosas e peixes) e fontes de gordura poli-insaturada (como oleaginosas, peixes e óleos vegetais), e, ao mesmo tempo, desencorajando o consumo em excesso de carnes processadas, sal, açúcar de adição, gordura saturada, gordura trans e álcool – com ênfase para os indivíduos com um ou mais fatores de risco para a inflamação sistêmica de baixa intensidade, sendo eles: maior IMC, idade maior que 50 anos, fumantes, não praticantes de atividade física e carregadores do genótipo GG para os SNP *TLR4* rs5030728 G>A e *ADIPOQ* rs1501299 G>T.

## 7 REFERÊNCIAS

1000 GENOME PROJECT CONSORTIUM. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. **Nature**, v.491, i.7422, p.56-65, 2012.

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. Brasil. 2007.

AHMADI-ABHARI S.; LUBEN, R.N.; WAREHAM, N. J.; KHAW, K. T. Seventeen years risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: The EPIC-Norfolk study. **Eur J Epidemiol**, v. 28, p. 541 - 550, 2013

AHMADI-ABHARI, S.; LUBEN, R.N.; WAREHAM, N.J.; KHAW, K.T. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: The EPIC-Norfolk study. **Eur J Epidemiol**, v.27, i.7, p.541-550, 2013.

ANDRADE, R. B.; AMADOR, M. A. T.; CAVALCANTE, G. C.; LEITÃO, L. P. C.; FERNANDES, M. R.; MODESTO A. A. C.; MOREIRA, F. C.; KHAYAT, A. S.; ASSUMPCÃO, P. P.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A.; SANTOS, S.; SANTOS, N. P. C. Estimating Asian Contribution to the Brazilian Population: A New Application of a Validated Set of 61 Ancestry Informative Markers. **G3**, v., 8(11), p. 3577 – 3582, 2018.

ANDRADE, S. C.; PREVIDELLI, A. N.; CESAR, C. L. G.; MARCHIONI, D. M. L.; FISBERG, R. M. Trends in diet quality among adolescents, adults and older adults: A population-based study. **Preventive Medicine Reports**, v.4, p.391 - 396, 2016

AUTENRIETH, C.; SCHNEIDER, A.; DORING, A.; MEISINGER, C; HERDER, C.; KOENIG, W.; HUBER, G.; THORAND, B. Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.41, i.9, p.1706-1713, 2009.

BARBARESKO, J.; KOCH, M.; SCHULZE, M. B.; NOTHLINGS, U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. **Nutrition Reviews**, v. 71 (8), p. 511 – 527, 2013.

BEATON, GH. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. **Am J Clin Nutr**. v.59, p.253S-261S, 1994.

BLOOM, D.E.; CAFIERO, E.T.; JANÉ-LLOPIS, E.; ABRAHAMS-GESSEL, S.; BLOOM, L.R.; FATHIMA, S.; FEIGL, A.B.; GAZIANO, T.; MOWAFI, M.; PANDYA, A.; PRETTNER, K.; ROSENBERG, L.; SELIGMAN, B.; STEIN, A.Z.; WEINSTEIN, C. **The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases**. Geneva: World Economic Forum, 2011.

BRAY, G. A.; KRAUSS, R.M.; SACK, F.M.; QI, L. Lessons Learned from the POUNDS Lost Study: Genetic, Metabolic, and Behavioral Factors Affecting Changes in Body Weight, Body Composition, and Cardiometabolic Risk. **Current Obesity Reports**, v.8, i.3, p.262-283, 2019.

CALDER, P.C., AHLUWALIA, N., BROUNS, F., BUETLER, T. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. **British Journal of Nutrition**, v.106, p. S1-S78, 2011.

CASAS, R.; SACANELLA, E.; ESTRUCH, R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. **Endocr Metab Immune Disord Drug Targets**, v. 14 (4), p. 245-254, 2014.

CASTRO, M. A.; BALTAR, V. T.; MARCHIONI, D. M. L.; FISBERG, R. M. Examining associations between dietary patterns and metabolic CVD risk factors: a novel use of structural equation modelling. **Br J Nutr**, v. 115, p. 1586-1597, 2016.

CHAI, W.; MORIMOTO, Y.; COONEY, R.V.; FRANKE, A.A.; SHVETSOV, Y.B.; LE MARCHAND, L.; HAIMAN, C.A.; KOLONEL, L.N.; GOODMAN, M.T.; MASKARINEC, G. Dietary Red and Processed Meat Intake and Markers of Adiposity and Inflammation: The Multiethnic Cohort Study. **J Am Coll Nutr**, v.36, i.5, p.387-385, 2017.

CHEN, L.; CHEN, R.; WANG, H.; LIANG, F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. **International Journal of Endocrinology**, v. 2015, ID 508409, 2015.

CHO, Y.A.; LEE, J.; OH, J.W.; CHANG, H.J.; SOHN, D. K.; SHIN, A.; KIM, J. Inflammatory Dietary Pattern, IL-17F Genetic Variant, and the Risk of Colorectal Cancer. **Nutrients**, v. 10, p.724 – 735, 2018.

CORELLA, D.; GONZÁLEZ, J.I.; BULLÓ, M.; CARRASCO, P.; PORTOLÉS, O.; DÍEZ-ESPINO, J.; COVAS, M.I.; RUÍZ-GUTIERREZ, V.; GÓMEZ-GRACIA, E.; ARÓS, F.; FIOL, M.; HERRERA, M.C.; SANTOS, J.M.; SÁEZ, G.; LAMUELA, R.; LAHOZ, C.; VINYOLES, E.; ROS, E.; ESTRUCH, R. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. **J Nutr**, v.139, i.1, p.128 – 134, 2009.

CORELLA, D; ORDOVAS, JM. Interactions between dietary n-3 fatty acids and genetic variants and risk of disease. **Br J Nutr**. v.107, p. S271-S283, 2012.

CUNHA, D. B.; DE ALMEIDA, R. M. V. R.; SICHIERI, R.; PEREIRA, R. A. Association of dietary patterns with BMI and waist circumference in a low-income neighborhood in Brazil. **Br J Nutr**, v. 104, p. 908-913, 2010.

DINH, Q.N.; DRUMMOND, G. D.; SOBEY, C. G.; CHRISOBOLIS, S. Roles of Inflammation, Oxidative Stress, and Vascular Dysfunction in Hypertension. **BioMed Research International**, v. 2014, ID. 406960, 2014.

DORAN, B.; ZHU, W.; MUENNIG, P. Gender differences in cardiovascular mortality by C-reactive protein level in the United States: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey III. **Am Heart J**, v.166, i.1, p.45-51, 2013.

EGGER, G; DIXON, J. Beyond Obesity and Lifestyle: A Review of 21st Century Chronic Disease Determinants. **BioMed Research International**, v. 2014, ID 731685, 2014.

ELINAV, E.; NOWARSKI, R.; THAISS, C.A.; HU, B.; JIN, C.; FLAVELL, R.A. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. **Nature Reviews**, v. 13, p.759 – 771, 2013.

ESSER, N; LEGRAND-POELS, S; PIETTE, J; SCHEEN, AJ; PAQUOT, N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diab Res Clin Pract**. v.105, p. 141-150, 2014.

FEINGOLD, K. R.; GRUNFELD, C. Effect of inflammation on HDL structure and function. **Curr Opin Lipidol**, v.27, p. 521 – 530, 2016.

FEINGOLD, K. R.; GRUNFELD, C. **The effect of inflammation and infection on lipids and lipoproteins.** Endotext, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741>, 2015.

FESINMEYER, M.D.; MEIGS, J.B.; NORTH, K.E.; SCHUMACHER, F.R.; BUZKOVA, P.; FRANCESCHINI, N.; HAESSLER, J.; GOODLOE, R.; SPENCER, K.L.; VORUGANTI, V.S.; HOWARD, B.V.; JACKSON, R.; KOLONEL, L.N.; LIU, S.; MANSON, J.E.; MONROE, K.R.; MUKAMAL, K.; DILKS, H.H.; PENDERGRASS, S.A.; NATO, A.; WAN, P.; WILKENS, L.R.; LE MARCHAND, L.; AMBITE, J.L.; BUYSKE, S.; FLOREZ, J.C.; CRAWFORD, D.C.; HINDORFF, L.A.; HAIMAN, C.A.; PETERS, U.; PANKOW, J.S. Genetic variants associated with fasting glucose and insulin concentrations in an ethnically diverse population: results from the Population Architecture using Genomics and Epidemiology (PAGE) study. **BMC Med Genet**, v. 14, p. 98, 2013.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L. **Manual de Avaliação do Consumo Alimentar em estudos populacionais: a experiência do inquérito de saúde em São Paulo (ISA).** São Paulo: Editora da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2012.

FISBERG, R.M.; SALES, C.H.; FONTANELLI, M.M.; PEREIRA, J.L.; ALVES, M.C.G.P.; ESCUDER, M.M.L.; CÉSAR, C.L.G.; GOLDBAUM, M. 2015 Health Survey of São Paulo with Focus in Nutrition: Rationale, Design, and Procedures. **Nutrients**, v.10, i.2. id. E169, 2018.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO)/ WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). **Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases.** WHO technical report series 916, Geneva, 2003.

FRAZIER-WOOD, A. C. Dietary Patterns, Genes, and Health: Challenges and Obstacles to be Overcome. **Curr Nutr Rep**, v.4, p.82-87, 2015.

FULLERTON, S.M.; YU, J.H.; CROUCH, J.; FRYER-EDWARDS, K.; BURKE, W. Population description and its role in the interpretation of genetic association. **Hum Genet**, v. 127, p.563-572, 2010.

GIMENO, S. G. A.; MONDINI L.; MORAES, S. A.; FREITAS, I. C. M. Dietary patterns and correlates in adults living in Ribeirao Preto, São Paulo State, Brazil: the OBEDIARP project. **Cad Saud Publ**, v.27, i. 3, p.533-545, 2011

GRAM, A. S.; BLADBJERG, E. M.; QUIST, J. S.; PETERSEN, M. B.; ROSENKILDE, M.; STALLKNECHT, B. Anti-inflammatory effects of active commuting and leisure time exercise in overweight and obese women and men: a randomized controlled trial. **Atherosclerosis**, v. 265, p. 318 – 324, 2017.

GREGOR, MF; HOTAMISLIGIL, GS. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual Reviews of immunology**. v. 29, p. 415-445, 2011.

HALLAL, P. C.; GOMEZ, L. F.; PARRA, D. C.; LOBELO, F.; MOSQUERA, J.; FLORINDO, A. A.; REIS, R. S.; PRATT, M.; SARMIENTO, O. L. Lessons learned after 10 years of IPAQ use in Brazil and Colombia. **Journal of Physical Activity and Health**, v. 7(2), p. s529 – s264, 2010.

HAUBROCK, J; NÖTHLINGS, U; VOLATIER, J; DEKKERS, A; OCKÉ, M; HARTTIG, U; ILLNER, A; KNÜPPEL, S; ANDERSEN, LF; BOEING, H Estimating Usual Food Intake Distributions by Using the Multiple Source Method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. **J. Nutr.**, v.141, p.914–920, 2011.

HEID, M. I. et al. Clear detection of ADIPOQ locus as the major gene for plasma adiponectin: results of genome-wide association analyses including 4659 European individuals. **Atherosclerosis**, v. 208, i. 2, p.412 – 420, 2010.

HEIDEMANN, C.; HOFFMANN, K.; SPRANGER, J.; KLIPSTEIN-GROBUSCH, K.; MÖHLIG, M.; PFEIFFER, A.F.; BOEING, H.A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) - Potsdam Study cohort. **Diabetologia**, 48, i.6, p.1126 – 1134, 2005.

HÉRBERT, J.R.; SHIVAPPA, N.; WIRTH, M.D.; HUSSEY, J.R.; HURLEY, T.G. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)—Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. **Adv Nutr** , v.10, p.1895 - 195, 2019.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, v. 542, p. 177 – 185, 2017.

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

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids**; National Academies Press: Washington, DC, EUA, 2005.

INTERNATIONAL HAPMAP CONSORTIUM. The international HapMap Project. **Nature**, v. 426, i.6968, p.789-796, 2003.

KOEHNLEIN, E.A.; BRACHT, A.; NISHIDA, V.S.; PERALTA, R.M. Total antioxidant capacity and phenolic content of the Brazilian diet: A real scenario. **Int J Food Sci Nutr**, v.65, i.3, p.293-298, 2014.

KOH, A.; DE VADDER, F.; KOVATCHEVA-DATCHARY, P.; BÄCKHED, F. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. **Cell**, v.165, i.6, p.1332-1345, 2016

KOLZ, M et al. DNA variants, plasma levels and variability of C-reactive protein in myocardial infarction survivors: results from AIRGENE study. **European Heart Journal**, v.29, p.1250-1258, 2007.

KOPP, T. I.; ANDERSEN, V.; TJONNELAND, A.; VOGEL, U. Polymorphisms in NFKB1 and TLR4 and Interaction with Dietary and Life Style Factors in Relation to Colorectal Cancer in a Danish Prospective Case-Cohort Study. **Plos One**, v.10, i.2, id. e0116394, 2015.

KYRIAKOU, T.; COLLINS, L. J.; SPENCER-JONES, N. J.; MALCOLM, C.; WANG, X.; SNEIDER, H.; SWAMINATHAN, R.; BURLIN, K. A.; HART, D. J.; SPECTOR, T. D.; O'DEL, S. D. Adiponectin gene ADIPOQ SNP associations with sérum adiponectin in two female populations and effects of SNPs on promoter activity. **J Hum Genet**, v. 53, p. 718 – 727, 2008.

LEE, D.H.; FUNG, T.T.; TABUNG, F.K.; COLDITZ, G.A.; GHOBRIAL, I.M.; ROSNER, B.A.; GIOVANNUCCI, E.L.; BIRMANN, B.M. Dietary Pattern and Risk of Multiple



Myeloma in Two Large Prospective US Cohort Studies. **JNCI Cancer Spectr**, v. 3, i. 2, id. pkz025, 2019.

LUMENG, CN; SALTIEL, AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **J Clin Invest**. v. 121, p.2111-2117, 2011.

MA, W.; HUANG, T.; HEIANZA, Y.; WANG, T.; SUN, D.; TONG, J.; WOLLIAMSON, D. A.; BRAY, G. A.; SACKS, F. M.; QUI, L. Genetic Variations of Circulating Adiponectin Levels Modulate Changes in Appetite in Response to Weight-Loss Diets. **J Clin Endocrinol Metab**, v.102, i.1, p.316 – 325, 2017.

MALTA, D. C (a); FRANÇA, E.; ABREU, D. M. X.; PERILLO, R. D.; SALMEN, M. C.; TEIXEIRA, R. A.; PASSOS, V.; SOUZA, M.F.M.; MOONEY, M.; NEGHAVI, M. Mortalidade por doenças não transmissíveis no Brasil, 1990 a 2015, segundo estimativas do estudo de Carga Global de Doenças. **São Paulo Medical Journal**, v. 135, p. 213-221, 2017.

MALTA, D.C. (b); FELISBINO-MENDES, M.S.; MACHADO, I.E.; PASSOS, V.M.A.; ABREU, D.M.X.; ISHITANI, L.H.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G.; CARNEIRO, M.; MOONEY, M.; NAGHAVI, M. Fatores de risco relacionados à carga global de doença do Brasil e Unidades Federadas, 2015. **Rev Bras Epidemiol**, v.20, s.1, p.217 – 232, 2017.

MCGEOGHEGAN, L.; MUIRHEAD, C.R.; ALMOOSAWI, S. Association between an anti-inflammatory and anti-oxidant dietary pattern and diabetes in British adults: results from the national diet and nutrition survey rolling programme years 1–4. **Int J Food Sci Nutr**, v.67, i.5, p.553 – 561, 2016.

MEYER, J.; DÖRING, A.; HERDER, C.; RODEN, M.; KOENIG, W.; THORAND B. Dietary patterns, subclinical inflammation, incident coronary heart disease and mortality in middle-aged men from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. **Eur J Clin Nutr**, v.65, i.7, p.800-807, 2011.

MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Res**, v. 16, n. 3, p. 1215, 1988.

MINIHANE, A. M.; VINOY, S.; RUSSEL, W. R.; BAKA, A.; ROCHE, H. M.; TOUHY, K. M.; TEELING, J. L.; BLAAK, E. E.; FENECH, M.; VAUZOUR, D.; MCARDLE, H. J.; KREMER, B. H. A.; STERKMAN, L.; VAFEIADOU, K.; BENEDETTI, M. M.; WILLIAMS, C. M.; CALDER, P. C. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. **Br J Nutr**, v. 114, p. 999-1012, 2015

MOSHFEGH, AJ; RHODES, DG; BAER, DJ; MURAYI, T; CLEMENS, JC; RUMPLER, WV. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intake. **Am J Clin Nutr**. v. 94, p. 57-64, 2008.

NEALE, E. P.; BATTERHAM, M. J.; TAPSELL, L. C. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. **Nutrition Research**, v. 36, p. 391 – 401, 2016.

NORDE, M.M. **Associação entre polimorfismos de nucleotídeo único relacionados aos genes da adiponectina, receptor do tipo Toll 4, IL-1 e IL-6 e ingestão de lipídios e seus efeitos sobre um padrão inflamatório sistêmico em um estudo de base populacional – ISA-capital**. 2015. Dissertação (Mestrado em Nutrição em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 2015.

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

OKI, E; NORDE, MM; CARIOCA, AA, IKEDA, RE; SOUZA, JM; CASTRO, IA; MARCHIONI, DM; FISBERG, RM; ROGERO, MM. Interaction of SNP in the CRP gene and plasma fatty acid profile in inflammatory pattern: A cross-sectional population-based study. **Nutrition**, v.32 (1), p.88-94, 2015.

OLINTO, M. T. A.; GIGANTE, D. P.; HORTA, B.; SILVEIRA, V.; OLIVEIRA, I.; WILLET, W. Major dietary patterns and cardiovascular risk factors among Brazilian adults. **Eur J Nutr**, v.51, p.281-291, 2012

OLIVEIRA, C.S.; SADDI-ROSA, P.; CRISPIM, F; CANANI, L.H.; GERCHMAN, F.; GIUFFRIDA, F.M.; VIEIRA, J.G.; VELHO, G.; REIS, A.F. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. **J Diabetes Complications**, v. 26, i. 2, p.94 – 98, 2012.

OUDE-GRIEP, L.M.; WANG, H.; CHAN, Q. Empirically-derived dietary patterns, diet quality scores, and markers of inflammation and endothelial dysfunction. **Curr Nutr Rep**, v.2, p.97 – 104, 2013.

PEREIRA, P. F.; DE ALMEIDA, C. G.; ALFENAS, R. C. G. Glycemic index role on visceral obesity, subclinical inflammation and associated chronic diseases. **Nutrición Hospitalaria**, v. 30, i. 2, p. 237-243, 2014

PIERCE, BA. **Genetics: a conceptual approach**. 4<sup>a</sup> edição. New York: WH Freeman, 2012.

PREVIDELLI, A. N. et al. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. **Rev Saude Publica**, v. 45(4), p. 794-798, 2011.

ROS, E.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; ESTRUCH, R.; SALAS-SALVADÓ, J.; FITÓ, M.; MARTÍNEZ, J. A.; CORELLA, D. Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study. **Adv. Nutr**, v.5, p.330S–336S, 2014.

RUDOLF, H.; WALL, N.; KLAASSEN-MIELKE, R.; THIEM, U.; DIEHM, C.; TRAMPISCH, H.J.; KRAUSE, D. Interactions between C-reactive protein and traditional risk factors in predicting mortality of older adults. **Vasa**, v.46, i.2, p. 127-133, 2017

SARDINHA, A.N.; CANELLA, D.S.; MARTINS, A.P.B.; CLARO, R.M.; LEVY, R.B. Dietary sources of fiber intake in Brazil. **Appetite**, v.79, p.134-138, 2014.

SATIJA, A.; STAMPFER, M.J.; RIMM, E.B.; WILLETT, W.; HU, F.B. Perspective: Are Large, Simple Trials the Solution for Nutrition Research? **Advances in Nutrition**, v.9, i.4, p.378 – 387, 2018.

SCHULZE, M.B.; HOFFMANN, K.; MANSON, J.A.E.; WILLETT, W.C.; MEIGS, J.B.; WEIKERT, C.; HEIDEMANN, C.; COLDITZ, G.A.; HU, F.B. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. **Am J Clin Nutr**, v.82, i.3, p.675 – 684, 2005.

SCHWINGSHACKL, L.; CHRISTOPH, M.; HOFFMANN, G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients**, v. 7 (9), p. 7651-7675, 2015.

SELEM, S. S. C.; DE CARVALHO, A. M.; VERLY-JUNIOR, E.; CARLOS, J. V.; TEIXEIRA, J. A.; MARCHIONI, D. M. L.; FISBERG, R. M. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire for adults of Sao Paulo, Brazil. **Rev Bras Epidemiol**, v.17, n.4, p. 852-859, 2014.

SHIVAPPA, N.; GODOS, J.; HÉBERT, J.R.; WIRTH, M.D.; PIURI, G.; SPECIANI, A.F.; GROSSO, G. Dietary Inflammatory Index and Cardiovascular Risk and Mortality—A Meta-Analysis. **Nutrients**, v.10, p.200, 2018.

SLATTERY, M. L.; LUNDGREEN, A.; TORRES-MEJIA, G.; WOLFF, R. K.; HINES, L.; BAUMGARTNER, K.; JOHN, E. M. Diet and lifestyle factors modify immune/inflammation response genes to alter breast cancer risk and prognosis: The Breast Cancer Health Disparities Study. **Mutat Res**, v. 770, p. 19 – 28, 2014.

SNPINFO. United States of America: National Institute of Environmental Health Science. Disponível em < <https://snpinfo.niehs.nih.gov/>>. Acesso em 30 de Outubro de 2019.

SPARKS, J.A.; BARBHAIYA, M.; TEDESCHI, S.K.; LEATHERWOOD, C.L.; TABUNG, F.K.; SPEYER, C.B.; MALSPEIS, S.; COSTENBADER, K.H.; KARLSON, E.W.; LU, B. Inflammatory dietary pattern and risk of developing rheumatoid arthritis in women. **Clinical Rheumatology**, v.38, p.243-250, 2019.

STELUTI, J.; SELHUB, J.; PAUL, L.; REGINALDO, C.; FISBERG, R.M.; MARCHIONI, D.M.L. An overview of folate status in a population-based study from São Paulo, Brazil and the potential impact of 10 years of national folic acid fortification policy. **Eur J Clin Nutr**, v.71, i.10, p.1173-1178, 2017.

TABUNG, F. K.; SMITH-WARNER, S.A.; CHAVARRO, J.E.; WU, K.; FUCHS, C.S.; HU, F.B.; CHAN, A.T.; WILLETT, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index. **J Nutr**, v. 146, i. 8, p. 1560-70, 2016.

TABUNG, F.K. a; GIOVANNUCCI, E.L.; GIULIANINI, F.; LIANG, L.; CHANDLER, P.D.; BALASUBRAMANIAN, R.; MANSON, J.E.; CESPEDES, F. E.M.; HAYDEN, K.M.; VAN HORN, L.; REXRODE, K.M. An Empirical Dietary Inflammatory Pattern Score Is Associated with Circulating Inflammatory Biomarkers in a Multi-Ethnic Population of Postmenopausal Women in the United States. **Journal of Nutrition**, v.148, p.771-780, 2018.

TABUNG, F.K. b; LIU, L.; WANG, W.; FUNG, T.T.; WU, K.; SMITH-WARNER, S.A.; CAO, Y.; HU, F.B.; OGINO, S.; FUCHS, C.S.; GIOVANNUCCI, E.L. Association of Dietary Inflammatory Potential With Colorectal Cancer Risk in Men and Women. **JAMA Oncology**, v. 4, p.366-373, 2018.

TABUNG, F.K.; SMITH-WARNER, S.A.; CHAVARRO, J.E.; FUNG, T.T.; HU, F.B.; WILLETT, W.C.; GIOVANNUCCI, E.L. An Empirical Dietary Inflammatory Pattern Score Enhances Prediction of Circulating Inflammatory Biomarkers in Adults. **Journal of Nutrition**, v. 147, p. 1567 – 1577, 2017.

TANTI, J; CEPPO, F; JAGER, J; BERTHOU, F. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. **Frontiers in Endocrinology**. v. 3 (181), p.1-15, 2013.

TILG, H.; ZMORA, N.; ADOLPH, T. E.; ELINAV, E. The intestinal microbiota fuelling

metabolic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, doi: 10.1038/s41577-019-0198-4, 2019.

TURESKY, R. Mechanistic evidence for red meat and processed meat intake and cancer risk: A Follow-up on the International Agency for Research on Cancer Evaluation of 2015. **Chimia (Aarau)**, v.72, i.10, p.718-724, 2018.

UNITED NATIONS (UN). **Sustainable Development Goals, targets by 2030**. Disponível em: < <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/>>. Acesso em: 14 de julho de 2019.

VADIVELLOO, M. K.; PAREKH, N. Dietary variety: An overlook strategy for obesity and chronic disease control. **Am J Prev Med**, v. 49, i. 6, p. 974-979, 2015

VISSER, M.; BOUTER, L.M.; MCQUILLAN, G.M.; WENER, M.H.; HARRIS, T.B. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. **J Am Med Assoc**, v.282, i.22, p.2131-2135, 1999.

WALLACE, T.C.; BAILEY, R.L.; BLUMBERG, J.B.; BURTON-FREEMAN, B.; CHEN, C.O.; CROWE-WHITE, K.M.; DREWNOWSKI, A.; HOOSHMAND, S.; JOHNSON, E.; LEWIS, R.; MURRAY, R.; SHAPSES, S.A.; WANG, D.D. Fruits, vegetables, and health: A comprehensive narrative, umbrella review of the science and recommendations for enhanced public policy to improve intake. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v.3, p.1-38, 2019. doi:10.1080/10408398.2019.1632258.

WILLETT, W.C.; HOWE, G.R.; KUSHI, L.H. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. **Am. J. Clin. Nutr**, v. 65, sup. 4, p. 1220s – 1228s, 1997.

WINHAM, D.M.; HUTCHINS, A.M.; THOMPSON, S.V. Glycemic Response to Black Beans and Chickpeas as Part of a Rice Meal: A Randomized Cross-Over Trial. **Nutrients**, v. 9, i.10, p.E1095, 2017.

WONG, N.D.; PIO, J.; VALENCIA, R. THAKAL, G. Distribution of C-reactive protein and its relation to risk factors and coronary heart disease risk estimation in the national health and nutrition examination survey (NHANES) III. **Prev Cardiol**, v.4, i.3, p.109-114, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Health Observatory Data**. NCD mortality and morbidity 2016. Disponível em: <[http://www.who.int/gho/ncd/mortality\\_morbidity/en/](http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/)>. Acesso em: 10 de março de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**: report of a WHO expert committee. Geneva, 1995.

XIA, S.; ZHANG, X.; ZHENG, S.; KHANABDALI, R.; KALIONIS, B.; WU, R.; WAN, W.; TAI, X. An up-date on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. **J Immunol Res**, v. 2016, ID 8426874 (12 pages), 2017.

ZHU, F.; DU, B.; XU, B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v.58, i.8, p.1260-1270, 2018.

## **CURRÍCULO LATTES**



## Marcelo Macedo Rogero



Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6607279993080828>

ID Lattes: **6607279993080828**

Última atualização do currículo em 19/12/2019

Graduado em Nutrição pela Universidade de São Paulo (1994), Mestrado em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (2002) e Doutorado em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (2007). Pós-doutorado em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (2007-2008). Pós-doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de Southampton, Inglaterra (2012-2013). Professor Associado, em Regime de Dedicção Integral à Docência e à Pesquisa, junto ao Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública - USP desde 2009. Coordenador do Programa de Pós-graduação Nutrição em Saúde Pública da FSP-USP (PROEX, nota 6). Coordenador do Laboratório de Genômica Nutricional e Inflamação (GENUIN) da Faculdade de Saúde Pública - USP. É Pesquisador Principal do projeto temático (FAPESP 2017/05125-7) intitulado "Estilo de vida, marcadores bioquímicos e genéticos como fatores de risco cardiometabólico: Inquérito de Saúde na cidade de São Paulo". É Pesquisador Associado do FoRC (Food Research Center), um dos Centros de Inovação, Pesquisa e Difusão (CEPIDs) apoiados pela FAPESP. Professor Pesquisador do projeto intitulado Impact of the omega-3 fatty acid in the homeostasis of adipose tissue and physico-chemical properties and oxidative of lipoproteins: a parallel among experimental model and clinical study referente ao PROGRAMA CAPES/STINT - EDITAL Nº. 075/2013-2014, em parceria com a Universidade de Umea, Suécia. Obteve o primeiro lugar no Prêmio Anual de Excelência em Docência de Graduação na Faculdade de Saúde Pública da USP (2013). Obteve o segundo lugar no Prêmio Excelência em Docência de Graduação da Universidade de São Paulo (2013). Obteve o Prêmio Dra. Eliete Salomon Tudisco, Destaque Profissional do Ano - Nutricionista na Área Acadêmica concedido pelo Conselho Regional de Nutricionistas, 3ª região (CRN-3). Bolsista de Produtividade do CNPq desde 2013. Tem experiência nas áreas de Genômica Nutricional e Inflamação; Imunonutrição; e Metabolismo de Macronutrientes e Exercício Físico. **(Texto informado pelo autor)**


## Identificação

<b>Nome</b>	Marcelo Macedo Rogero
<b>Nome em citações bibliográficas</b>	ROGERO, M. M.;ROGERO, MARCELO M.;Rogero, Marcelo Macedo;Rogero, Marcelo M.;Rogero, Marcelo;MACEDO ROGERO, MARCELO
<b>Lattes iD</b>	 <a href="http://lattes.cnpq.br/6607279993080828">http://lattes.cnpq.br/6607279993080828</a>
<b>Orcid iD</b>	 <a href="https://orcid.org/0000-0003-0517-1645">https://orcid.org/0000-0003-0517-1645</a>

## Endereço

<b>Endereço Profissional</b>	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Av. Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira Cesar 01246-904 - Sao Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617850 Fax: (11) 30617705
------------------------------	--

## Formação acadêmica/titulação

<b>2003 - 2007</b>	Doutorado em Ciências dos Alimentos (Conceito CAPES 7). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Efeito do desmame precoce e da suplementação com glutamina, in vitro e in vivo, sobre a funcionalidade de macrófagos peritoniais e o estado nutricional de camundongos, Ano de obtenção: 2007. Orientador:  Julio Orlando Tirapegui Toledo. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
<b>1999 - 2002</b>	Mestrado em Ciências dos Alimentos (Conceito CAPES 7). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Efeitos do exercício e da suplementação com L-glutamina e L-alanil L-glutamina



## Marina Maintinguer Norde

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/2489628972594241>

ID Lattes: **2489628972594241**

Última atualização do currículo em 22/11/2019

Doutoranda e Mestre em Ciências pelo programa de Pós-graduação Nutrição em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP), sob orientação do Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero, responsável pelo laboratório de Genômica Nutricional e Inflamação (GENUIN). Doutorado Sanduíche na Faculdade de Saúde Pública de Harvard (Harvard T.H. Chan School of Public Health - Harvard University), supervisionado pelo Prof. Edward Giovannucci. Nutricionista pela FSP-USP. Concluiu o Aprimoramento em Transtornos Alimentares, oferecido pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) - AMBULIM - em 2015. Bolsista FAPESP de Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado e Estágio em Pesquisa no Exterior. Trabalhos voluntários nas Ligas de Síndrome Metabólica e de Geriatria e Gerontologia do HC-FMUSP por dois anos. **(Texto informado pelo autor)**

### Identificação

<b>Nome</b>	Marina Maintinguer Norde
<b>Nome em citações bibliográficas</b>	NORDE, M. M.;MAINTINGUER NORDE, MARINA;NORDE, MARINA MAINTINGUER;NORDE, MARINA N;NORDE, MARINA M.;NORDE, MARINA N.
<b>Lattes iD</b>	<a href="http://lattes.cnpq.br/2489628972594241">http://lattes.cnpq.br/2489628972594241</a>

### Endereço

<b>Endereço Profissional</b>	Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, Departamento de Nutrição. Faculdade de Saúde Pública Pacaembu 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (011) 30610000 URL da Homepage: <a href="http://www.fsp.usp.br">www.fsp.usp.br</a>
------------------------------	--

### Formação acadêmica/titulação

<b>2016</b>	Doutorado em andamento em Programa de Pós-graduação Nutrição em Saúde Pública. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. com <b>período sanduíche</b> em Harvard T. H. Chan School of Public Health (Orientador: Edward Giovannucci). Título: Associação de padrões alimentares e de polimorfismos de nucleotídeo único dos genes da adiponectina, TLR4, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CCL-2 e PCR com um padrão inflamatório sistêmico em um estudo de base populacional? ISA capital, Orientador:  Marcelo Macedo Rogero. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: Inflamação; SNP; padrão alimentar. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Nutrição. Grande Área: Ciências Biológicas / Área: Genética.
<b>2013 - 2015</b>	Mestrado em pós-graduação em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, FSP-USP, Brasil. Título: Associação entre polimorfismos de nucleotídeo único relacionados aos genes da adiponectina, receptor do tipo Toll 4, IL-1 $\beta$ e IL-6 e ingestão de lipídios e seus efeitos sobre padrão inflamatório sistêmico - ISA capital, Ano de Obtenção: 2015. Orientador:  Marcelo Macedo Rogero. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: Nutrigenética; Ácidos Graxos; SNP; Inflamação.
<b>2014 - 2015</b>	