Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Efeito do Programa Alimentar Brasileiro
Cardioprotetor nos marcadores inflamatórios de
pacientes em prevenção secundária para doença
cardiovascular, um ensaio clínico randomizado

Ângela Cristine Bersch Ferreira

**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
Rogerio**

São Paulo

2017

**Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor nos
marcadores inflamatórios de pacientes em prevenção
secundária para doença cardiovascular, um ensaio clínico
randomizado**

Ângela Cristine Bersch Ferreira

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

2017

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução configure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, meus primeiros mestres, os alicerces do meu ser.

Ao Eugênio Pretto, pelo incentivo, apoio e paciência.

Ao Prof Dr Bernardo Hochman e Rafael Gobbato, por acreditarem em mim (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Marcelo Macedo Rogero, meu orientador, professor, amigo e conselheiro. Sou eternamente grata por sua confiança, pelos ensinamentos e pela paciência. Sou imensamente honrada por ter sido sua orientanda.

À Dra. Bernardete Weber, pesquisadora principal do estudo DICA Br, por permitir, apoiar e encorajar a realização deste estudo.

À equipe coordenadora e ao comitê diretivo do estudo DICA Br: Camila Torreglosa, Enilda Lara, Jacqueline Silva, Rafael Marques, Raira Pagano, Juliana Dantas, Rosa Bosquette, Rosana Perim, Otávio Berwanger, Alexandre Biasi e Bernardete Weber, pelo apoio. Em especial, à Camila Torreglosa, à Maria Beatriz Ross e à Jacqueline Silva, pelas discussões, análises, risadas, cafés, chocolates e pelo imenso incentivo e apoio.

Às colegas de pós-graduação, Marcella Omena, Renata Alves e Maria Beatriz Ross, e à Profa. Dra. Sandra Roberta G. Ferreira Vívoló, pelo trabalho compartilhado e pela confiança.

Ao Departamento de Nutrição do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, aqui representado pela Nutricionista Cristiane Kovacs e pelo Dr. Daniel Magnoni. Também ao Departamento de Biologia Molecular do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, especificamente ao Prof. Dr. Mário Hiroyuki Hirata e à Dra. Paula Ortiz, pelo apoio e pela viabilidade para realização deste estudo.

À Geni Sampaio, pelo apoio e pela realização das análises dos ácidos graxos plasmáticos. Sua ajuda foi essencial.

À Profa. Dra. Inar Castro e ao querido amigo Lucas Damiani, pelo apoio às análises estatísticas.

Ao Prof. Dr. Bernardo Hochman, *in memoriam*, por confiar, acreditar, apoiar e me incentivar. Obrigada pela compreensão e pelo apoio na partida da UNIFESP e na migração à USP. Que

benção Deus me deu por ter tido a oportunidade de ter sido sua aluna. Com certeza, só estou aqui, hoje, por que você confiou em mim.

Aos amigos: Márcia Kothe, Patrícia Santos, Silvilena Bonatti, Camila Torreglosa, Eduardo Marques, Priscila Prior e Sylvia Teixeira. A amizade de vocês, o suporte emocional, incentivo, abraços e risadas foram essenciais para tornar esta fase de trabalho e estudo mais leve e gostosa.

Aos meus pais e meu amado irmão. Mesmo longe, sempre tão presentes, me apoiam incondicionalmente sempre. Também ao meu namorado, pela imensa paciência e incentivo. Sem seu carinho tudo teria sido muito mais difícil.

Por fim, agradeço a Deus, Alá, Buda, Maomé, Cosmos, Espírito Santo, Jesus e Zeus, agradeço a quem quer que esteja por trás dessa sorte. Sorte de ter tido a oportunidade em estudar, mais uma vez, em uma instituição de ensino pública e de qualidade. Num país onde o percentual de indivíduos que consegue completar o ensino superior não ultrapassa 12%, me sinto privilegiada e, com certeza, muito abençoada. Uma honra e imensa satisfação ter conseguido alcançar este sonho, de estudar na Universidade de São Paulo.

Muito obrigada a todos, por tudo!

Bersch-Ferreira AC. Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor nos marcadores inflamatórios de pacientes em prevenção secundária para doença cardiovascular, um ensaio clínico randomizado [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2017.

RESUMO

Introdução: O Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (DICA Br) é pautado nas atuais diretrizes para tratamento e prevenção dos fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV). **Objetivo:** Avaliar o efeito do DICA Br nos biomarcadores inflamatórios de pacientes em prevenção secundária para doença cardiovascular. **Métodos:** Foram incluídos 369 participantes, referentes à amostra paulistana do DICA Br, com idade superior ou igual a 45 anos e que já tenham tido algum evento cardiovascular nos últimos 10 anos. Estes pacientes foram randomizados em dois grupos e acompanhados por seis meses: grupo intervenção, que recebeu o DICA Br e grupo Controle, que recebeu orientação nutricional qualitativa para redução do valor calórico total da dieta e da ingestão de lipídios e sódio. Nas consultas inicial e final (intervalo de 6 meses), foram realizados: antropometria (peso, estatura e circunferência da cintura), avaliação da ingestão alimentar (recordatório alimentar de 24h – R24h), dosagem de biomarcadores inflamatórios plasmáticos (interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, fator de necrose tumoral (TNF)- α , adiponectina e proteína C reativa (PCR)), pressão arterial, glicemia, insulinemia, perfil lipídico e ácidos graxos séricos. **Resultados:** As características demográficas dos participantes, no momento inicial do estudo, são semelhantes, não havendo diferença significativa entre os grupos. Em seis meses de seguimento, os grupos não diferiram quanto ao impacto das intervenções na concentração plasmática dos biomarcadores inflamatórios. Porém, quando a análise é ajustada para presença de resistência à insulina, sexo, peso, sub-relato e energia (kcal), foi observado aumento significativo da PCR (p-interação=0,030) no grupo controle. Avaliando o impacto das intervenções na concentração plasmática de ácidos graxos, o ácido graxo alfa-linolênico aumentou 0,04% no grupo intervenção, enquanto, no grupo controle, diminuiu 0,04% (p-interação=0,008). Por outro lado, segundo o R24h, o grupo intervenção reduziu significativamente a ingestão de ácidos graxos ômega-6 (p-interação=0,007). Além do ômega-6, o colesterol da dieta também apresentou redução significativamente maior no grupo

intervenção (-12,84 mg, p-interação=0,036). **Conclusão:** Após seis meses de seguimento, o DICA Br não apresentou impacto na concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios em indivíduos em prevenção secundária para doença cardiovascular.

Descritores: Doenças cardiovasculares, dieta, inflamação, ácidos graxos

Bersch-Ferreira AC. Effect of the Brazilian Cardioprotective Food Program on the inflammatory markers of patients in secondary prevention for cardiovascular disease , a randomized controlled trial[doctoral thesis]. São Paulo: USP School of Public Health; 2017.

ABSTRACT

Introduction: The Brazilian Cardioprotective Food Program (DICA Br) is based on the current guidelines for the treatment and prevention of cardiovascular disease risk factors (CVD).

Objective: To evaluate the effect of the Brazilian Cardioprotective Food Program on the inflammatory markers of patients in secondary prevention for cardiovascular disease.

Methods: In this Randomized Clinical Trial, a total of 369 participants were included, referring to the São Paulo sample from the DICA Br study, aged 45 years or older, who had already had a cardiovascular event in the last 10 years. These were randomized into two groups and followed up for six months: Dica Br group and control group, which received a qualitative nutritional orientation to reduce the total caloric value of the diet and the intake of lipids and sodium. In the initial and final visit (6 months), anthropometry (weight, height and waist circumference), food intake evaluation (24-hour dietary recall (R24h)), plasma inflammatory biomarkers (IL- 6, IL-8, IL-10, IL-12, tumor necrosis factor (TNF) - α , adiponectin and C-reactive protein (CRP)), blood pressure, blood glucose, insulinemia, lipid profile and plasma fatty acids were evaluated. **Results:** The demographic characteristics of the participants at baseline are similar, with no significant difference between groups. At six months follow-up, the groups did not differ on the impact of interventions on inflammatory biomarkers. However, when the analysis was adjusted for the presence of insulin resistance, sex, weight and energy (kcal), a significant increase in CRP ($p = 0.030$) in the control group were observed. Evaluating the impact of interventions on plasma fatty acid concentration, alpha-linolenic acid increased by 0.04% in the intervention group, while in the control group it decreased by 0.04% (p -interaction = 0.008). On the other hand, according to R24h, the intervention group reduced significantly the intake of omega-6 (p -interaction = 0.007). In addition to polyunsaturated fatty acids, dietary cholesterol also showed a significantly greater reduction in the intervention group (-12.84 mg, p -interaction = 0.036). **Conclusion:** After six months of follow-up, DICA Br had no impact on the plasma concentration of inflammatory biomarkers in individuals in secondary prevention for cardiovascular disease.

Keywords: Cardiovascular diseases, diet, inflammation, fatty acids

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	16
1.1	DOENÇA CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA	16
1.1.1	<i>Processo inflamatório na aterosclerose.....</i>	<i>16</i>
1.1.2	<i>Biomarcadores inflamatórios</i>	<i>17</i>
1.1.3	<i>A obesidade e sua relação com a aterosclerose</i>	<i>19</i>
1.2	EFEITO DOS ÁCIDOS GRAXOS NO PROCESSO INFLAMATÓRIO	21
1.3	EFEITO DA DIETA NA PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR.....	22
1.4	PROGRAMA ALIMENTAR BRASILEIRO CARDIOPROTETOR.....	27
1.4.1	<i>Estratégia nutricional do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor</i>	<i>27</i>
2	JUSTIFICATIVA.....	30
3	OBJETIVO	31
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
4	MÉTODOS	32
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	32
4.2	ASPECTOS ÉTICOS	32
4.3	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	35
4.3.1	<i>Critérios de inclusão.....</i>	<i>35</i>
4.3.2	<i>Critérios de Exclusão</i>	<i>36</i>
4.4	PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO.....	37
4.5	DEFINIÇÃO DE DESFECHO	37
4.6	DEFINIÇÃO DOS GRUPOS	37
4.6.1	<i>Definição da intervenção no Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor.....</i>	<i>38</i>
4.6.2	<i>Definição da intervenção para o Grupo Controle</i>	<i>42</i>
4.7	ADESÃO À DIETA	43
4.8	VARIÁVEIS DE INTERESSE	45
4.8.1	<i>Escolaridade e classe socioeconômica.....</i>	<i>45</i>
4.8.2	<i>Medicamentos.....</i>	<i>45</i>
4.8.3	<i>Pressão Arterial Sistêmica</i>	<i>45</i>
4.8.4	<i>Tabagismo</i>	<i>45</i>
4.8.5	<i>Comorbidades.....</i>	<i>46</i>
4.8.6	<i>Atividade física.....</i>	<i>46</i>
4.8.7	<i>Antropometria</i>	<i>47</i>

4.8.8	<i>Avaliação da ingestão alimentar</i>	48
4.8.9	<i>Análises bioquímicas</i>	49
4.8.10	<i>Sistema de entrada de dados</i>	51
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
4.9.1	<i>Tratamento da variável nutriente</i>	52
4.9.2	<i>Análises estatísticas</i>	53
5	RESULTADOS	54
5.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO	54
5.2	ANÁLISE DA ADESÃO À INTERVENÇÃO	58
5.3	ANÁLISE DE SUB-RELATO DO VALOR ENERGÉTICO TOTAL DA DIETA NO R24H	58
5.4	IMPACTO DA INTERVENÇÃO NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS	59
5.5	IMPACTO DA INTERVENÇÃO NOS PARÂMETROS CLÍNICOS E ANTROPOMÉTRICOS	62
5.6	CONCENTRAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS PLASMÁTICOS E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DA DIETA APÓS 6 MESES DE SEGUIMENTO	62
5.7	CORRELAÇÃO ENTRE OS ÁCIDOS GRAXOS DA DIETA E DO PLASMA	68
6	DISCUSSÃO	69
6.1	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	74
7	CONCLUSÃO	76
8	REFERÊNCIAS	77
	APÊNDICES	93
	CURRÍCULO LATTES	117

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Pontos de cortes grupo verde.....	39
Quadro 2: Exemplo de classificação dos alimentos, segundo as densidades.....	39
Quadro 3. Recomendação diária de porções de cada grupo alimentar de acordo com o total energético da dieta prescrita.....	41
Quadro 4. Critérios de pontuação do índice dietético baseado na dieta do Programa Alimentar Cardioprotetor Brasileiro (DICA Br).....	44
Quadro 5. Classificação da atividade física em relação ao tipo de atividade realizada pelo participante do estudo DICA Br.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características demográficas dos participantes do estudo, São Paulo, 2013-2014.....	55
Tabela 2. Características clínicas dos participantes do estudo, São Paulo, 2013-2014.....	57
Tabela 3. Média e desvio padrão (DP) da pontuação de adesão à dieta no momento <i>baseline</i> e 6 meses após as intervenções, segundo grupo de tratamento.	58
Tabela 4. Média (IC95%) das concentrações de marcadores bioquímicos inflamatórios no momento <i>baseline</i> e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento.....	61
Tabela 5. Média (IC95%) das concentrações de marcadores bioquímicos inflamatórios no momento <i>baseline</i> e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento. Análise ajustada.....	61
Tabela 6. Média (IC95%) dos fatores de risco cardiovascular no momento <i>baseline</i> e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento.....	64
Tabela 7. Média (IC95%) dos parâmetros do hemograma no momento <i>baseline</i> e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento...	65
Tabela 8. Média (IC95%) dos ácidos graxos plasmáticos no momento <i>baseline</i> e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento...	66
Tabela 9. . Composição da dieta (média; IC 95%) no momento <i>baseline</i> e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento.....	67
Tabela 10. Correlação entre ácidos graxos da dieta e do plasma.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS

AGS	Ácido graxo saturado
AGPI	Ácido graxo poliinsaturado
AHA	<i>American Heart Association</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
CHO	Carboidrato
CEP	Comitê de ética
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DAP	Doença arterial periférica
DCV	Doença cardiovascular
DHA	Ácido graxo docosaexaenoico
DM	Diabetes mellitus
EPA	Ácido graxo eicosapentaenoico
g	gramas
GC	Grupo controle
GI	Grupo intervenção
HAS	Hipertensão
HCor	Hospital do Coração
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HOMA	<i>Homeostasis model assessment</i>
HR	Hazard ratio
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICAM	Molécula de adesão intercelular
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
Kcal	Quilocalorias
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-ox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
M-CSF	Fator estimulante de colônia de macrófago
MMP	Metaloproteinases de matriz extracelular
NCEP	National Cholesterol Education Program
NFkB	Fator nuclear kappa B
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PPAR	Receptor ativador por proliferadores de peroxissomas
R24h	Recordatório de 24 horas
RR	Risco relativo
SMS	Mensagem de celular por texto
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TLR	Receptor do tipo Toll

TNF	Fator de necrose tumoral
VCAM	Molécula de adesão celular vascular

APRESENTAÇÃO

A tese “Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor nos marcadores inflamatórios de pacientes em prevenção secundária para doença cardiovascular” utilizou resultados oriundos do projeto de pesquisa “Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: Um Ensaio Clínico Randomizado (Estudo DICA Br)”, especificamente quanto aos resultados do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – centro colaborador do projeto DICA Br.

O comitê diretivo do estudo DICA Br autorizou a realização do presente projeto, desde que os resultados não fossem divulgados antes da publicação final do estudo (APÊNDICES 1 E 2). Desta forma, dois artigos foram elaborados com os resultados do momento inicial (estudos transversais) (*Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease*, submetido para a revista “Nutrition” em agosto/2016, cujo status atual é “aprovado para publicação” (APÊNDICE 3); e *Insulin resistance associated with inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease*, que será submetido à revista *Clinical Nutrition* em abril/2017). A publicação com resultados da presente tese será elaborada e submetida somente após a divulgação dos resultados finais do DICA Br, conforme acordado.

Esta tese está organizada em seções: introdução, justificativa, objetivos, métodos, resultados, discussão, considerações finais, referências e apêndices. A forma de apresentação está de acordo com a Deliberação da Comissão de Pós-Graduação, em sua sessão 03/08, de 05/06/2008, e segue as orientações do “Guia de Apresentação de Teses” da Faculdade de Saúde Pública na Universidade de São Paulo¹.

1. INTRODUÇÃO

1.1 DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa mundial de morte, em ambos os sexos, sendo responsáveis por aproximadamente 17,9 milhões de mortes no ano de 2015². Em São Paulo, apesar do declínio observado a partir da década de 1970, as DCV relacionadas à aterosclerose ainda representam o principal grupo de causas de óbito^{3,4}. No tocante ao impacto econômico dessa prevalência, constata-se que, em 2004, o custo anual com o tratamento das DCV no Brasil foi de R\$ 30,8 bilhões⁵. Na Europa (estudo com 24 países da União Europeia), em 2006, o custo das DCV foi de € 169 bilhões⁶, enquanto, nos Estados Unidos, a estimativa da *American Heart Association (AHA)* é de que os gastos com DCV sejam ao redor de um trilhão de dólares anuais. Portanto, trata-se não somente de uma questão de saúde pública, mas também de uma questão de saúde econômica o foco em medidas efetivas para o tratamento e a prevenção das DCV⁷.

O infarto agudo do miocárdio (IAM), o acidente vascular cerebral (AVC) e o aneurisma aórtico são exemplos de eventos cardiovasculares consequentes da doença aterosclerótica. A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, de origem multifatorial, que ocorre em resposta à agressão endotelial⁸⁻¹⁰. O entendimento sobre a fisiopatologia da aterosclerose tem evoluído desde os primeiros estudos da sua relação com o metabolismo de lipídios¹¹. Atualmente, entende-se que os mecanismos que a envolvem são complexos e interagem com componentes genéticos, ambientais e inflamatórios^{12,13}. O reconhecimento crescente do componente inflamatório da aterogênese proporciona a plausibilidade biológica para o uso potencial de biomarcadores inflamatórios como indicadores de aterogênese ou como preditores de complicações ateroscleróticas¹⁴.

1.1.1 Processo inflamatório na aterosclerose

Os fatores de risco convencionais, destacando a hipercolesterolemia isolada, alteram a homeostase vascular¹⁵, acarretando na agressão ao endotélio vascular e no aumento da

permeabilidade às lipoproteínas plasmáticas, que passam a ser retidas no espaço subendotelial. Em condições normais, 10% da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) atingem a região da íntima do endotélio; entretanto, no estado de hipercolesterolemia, a elevada quantidade de partículas de LDL-c acumuladas na íntima induz a produção de espécies reativas de oxigênio, que, por sua vez, oxidam a LDL (LDL-ox).

A LDL-ox é reconhecida especificamente a partir dos receptores do tipo *scavenger*, como o CD-36, em macrófagos, os quais fagocitam essas lipoproteínas. Assim, a função fisiológica do macrófago nesta situação é protetora. Entretanto, a internalização em excesso da LDL-ox pode favorecer a formação de macrófagos designados como *foam cells* (células espumosas), sendo que, nesse estágio, constata-se maior ativação da resposta inflamatória por meio da estimulação da via do fator de transcrição chamado fator nuclear kappa B (NF- κ B), cuja ativação resulta no aumento da expressão de genes que codificam proteínas com ação pró-inflamatória, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina (IL)-1 β , os quais atuam nas células endoteliais, estimulando a síntese de quimiocinas: a) fator estimulador de colônia de macrófago (M-CSF), b) proteína quimiotática para monócito (CCL2)¹⁶, c) molécula de adesão intercelular (ICAM)-1, d) E-selectina e e) molécula de adesão celular vascular (VCAM)-1. Estas quimiocinas favorecem a adesão de monócitos ao endotélio e sua subsequente passagem, por diapedese, pelos espaços intercelulares, diferenciando-se em macrófagos¹⁵.

Durante o processo de aumento da formação de células espumosas, há a migração de células musculares lisas, formando, então, a placa aterosclerótica. Neste processo, os macrófagos liberam metaloproteinases de matriz extracelular (MMP), cuja atividade é de remodelamento da matriz extracelular, por degradar o colágeno e a elastina da matriz. Assim, este remodelamento implica na eventual desestabilização das placas ateroscleróticas, acarretando na sua ruptura e na formação de trombos¹⁷.

1.1.2 Biomarcadores inflamatórios

Durante o processo inflamatório, participam diversas proteínas inflamatórias, como a IL-1 β , cuja principal função é promover o aumento da expressão de moléculas de adesão¹⁵. Por sua vez, o TNF- α tem como ação principal, assim como a IL-1 β , facilitar a migração de monócitos para a íntima, por induzir as células endoteliais a expressarem mais moléculas de adesão; além disso, estimula o influxo de cálcio nessas células, aumentando a sua

concentração intracelular, o que ativa a quinase da cadeia leve da miosina, afetando as junções entre as células endoteliais¹⁸ e facilitando a migração de monócitos para a íntima. A IL-1 β e o TNF- α também induzem a liberação de IL-8 por macrófagos¹⁹, células endoteliais²⁰ e células musculares lisas²¹, além de favorecerem a expressão dos receptores do tipo *scavengers* na superfície de células musculares lisas, endoteliais e macrófagos²². A atividade da IL-8 inclui estimular a migração de monócitos²³, promover neovascularização da placa²⁴, exercer efeitos mitogênicos sobre as células musculares lisas da vasculatura²⁵, além de estimular a migração e sinalização de neutrófilos que, juntamente com os outros fatores, facilitam a entrada e o recrutamento de moléculas de adesão^{26,27}. No que se refere à IL-6, dentre suas funções, essa citocina atua na quimiotaxia e na mitogênese das células musculares lisas²⁸, sendo a principal citocina para estimular a síntese hepática de proteínas de fase aguda positivas, como a proteína C reativa (PCR), o fibrinogênio e a proteína sérica amiloide A²⁹.

As principais citocinas inflamatórias avaliadas em estudos clínicos que associam suas concentrações com o risco cardiovascular são as interleucinas e o TNF- α . No caso do TNF- α e da IL-6, a elevada concentração está associada ao maior risco para um novo evento cardiovascular em pacientes em prevenção secundária para DCV. No estudo de Ridker *et al* (2000a)³⁰, pacientes com concentração plasmática de TNF- α acima de 4,17 pg/mL apresentavam Risco relativo (RR) de 2,7; intervalo de confiança (IC) de 95% 1,4-5,2. Quanto à IL-6, pacientes com concentração plasmática acima de 1,81 pg/mL apresentavam RR 2,3; IC 95% 1,3-4,3³¹. Da mesma forma, mulheres idosas em prevenção secundária, aquelas cuja concentração de IL-6 era elevada (>3 pg/mL), apresentavam aproximadamente 4 vezes o risco de morte das idosas em prevenção secundária com baixa concentração de IL-6 (<1,79 pg/mL). Em idosas em prevenção primária, a concentração de IL-6 não representava risco associado à morte (RR 1,8; IC 95% 0,7-4,2)³².

A PCR, principal proteína de fase aguda associada à DCV, não tem seu papel biológico totalmente esclarecido³³; sabe-se que está intimamente relacionada aos estágios iniciais do processo de formação da placa aterosclerótica³⁴, induzindo a produção de moléculas de adesão e quimiocinas, ou seja, favorece a migração de monócitos e o consequente aumento na formação de células espumosas³⁵, além de induzir a expressão de receptores do tipo *scavenger* nos macrófagos^{35,36}. Utilizada como biomarcador para avaliação do risco cardiovascular, a concentração elevada de PCR (> 0,3 mg/dL) está relacionada com risco aumentado de DAC em ambos os sexos (RR 1,79; IC 95% 1,25-2,51) na prevenção primária³⁷.

Existem ainda estudos que observam produção extra-hepática da PCR na aterosclerose. Nas placas ateroscleróticas, é verificado aumento do mRNA da PCR, sugerindo sua síntese pelos macrófagos e pelas células musculares³⁸.

A placa aterosclerótica é composta também por células dendríticas e linfócitos T que contribuem com a lesão tecidual e são estimuladas pelo LDL-ox³⁹. Os linfócitos T mais encontradas nas placas ateroscleróticas são os T-helper 1 (Th1), que secretam citocinas, como interferon- γ , IL-2 e TNF- α ⁴⁰. A IL-12, produzida por diversos tipos de células, incluindo macrófagos, é importante para a diferenciação das células T em Th1⁴¹ e para a proliferação e diferenciação de células *natural killer*⁴². Observações em estudos experimentais em camundongos indicam que a IL-12 aumenta a concentração plasmática de anticorpos anti-LDL-ox, o que acelera o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas⁴³. Por outro lado, a IL-10 apresenta papel anti-inflamatório e antiaterogênico e é liberada primariamente por macrófagos tipo 2 e linfócitos Th2. O exato mecanismo de ação da IL-10 na aterogênese não é totalmente esclarecido; entretanto, essa citocina participa da inativação do macrófago, uma vez que atenua a liberação de MMP e de citocinas pró-inflamatórias, o que converge para maior estabilidade da placa aterosclerótica^{44,45}. Van Excel et al. (2002) avaliaram a associação da concentração plasmática da IL-10 e o acidente vascular cerebral (AVC) em 599 idosos. O risco relativo para AVC foi de 2,94 (IC 95%:1,01-8,53) para indivíduos com elevada concentração de IL-10, quando comparado com aqueles com concentração baixa ou intermediária⁴⁶, corroborando, desta forma, o papel anti-inflamatório dessa citocina.

1.1.3 A obesidade e sua relação com a aterosclerose

O excesso de peso é considerado fator de risco predisponente, ou seja, agrega risco independentemente da presença de outros fatores de risco, tanto na prevenção primária⁴⁷ quanto na prevenção secundária para DCV. Pacientes cardiopatas com circunferência da cintura elevada apresentam aumento de mortalidade cardiovascular em aproximadamente 23%, em comparação àqueles que não têm obesidade abdominal⁴⁸. A revisão sistemática de Coutinho et al. (2011) identificou que existe associação positiva entre a obesidade abdominal e a mortalidade cardiovascular em pacientes em prevenção secundária (*hazard ratio* (HR): 1,70, IC 95%: 1,58 a 1,83). A elevada circunferência da cintura é um fator de risco até mesmo entre os eutróficos (HR: 1,70, IC 95%: 1,52 a 1,89)⁴⁹, o que pode ser explicado pelo fato de o tecido adiposo visceral ser metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo⁵⁰.

O mecanismo pelo qual o aumento do tecido adiposo visceral está associado com o aumento do risco cardiovascular não está totalmente esclarecido. Porém, dois processos se destacam: (i) o desenvolvimento da resistência à ação da insulina; e (ii) o aumento na síntese e na liberação de marcadores pró-inflamatórios que atuam diretamente no processo de aterosclerose; havendo uma inter-relação próxima entre os dois processos.

Durante o processo de ganho de peso e aumento do tecido adiposo branco, os adipócitos aumentam de tamanho, acarretando em alterações moleculares e celulares que afetam o metabolismo. O predomínio de adipócitos hipertrofiados reduz o fluxo sanguíneo, resultando em microhipóxia associada à inflamação e à infiltração de macrófagos⁵¹. Como a quantidade de ácidos graxos armazenados no adipócito é limitada, a saturação no armazenamento de triacilgliceróis pode acarretar na morte do adipócito e na consequente liberação de ácidos graxos livres no sangue – os quais podem ser depositados no músculo esquelético e no fígado. Neste processo, com o objetivo de remover adipócitos mortos, macrófagos se infiltram no tecido adiposo, ampliando a resposta inflamatória e a resistência à ação da insulina⁵²⁻⁵⁴. Dentre os mecanismos relacionados à resistência à ação da insulina no tecido adiposo, destaca-se o aumento da expressão gênica do TNF- α no tecido adiposo⁵⁵. Aliado a este fato, verifica-se que o aumento da expressão do TNF- α correlaciona-se positivamente com a glicemia de jejum, a insulinemia e a concentração plasmática de triacilglicerol, uma vez que esta citocina suprime a sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1) e da atividade da fostatidil-inositol-3-cinase (PI3K), com redução da síntese de transportador de glicose (GLUT-4). Uma vez que o adipócito se torna resistente a ação da insulina, o papel lipogênico da insulina é suprimido, o que estimula a atividade da lipase hormônio sensível (LSH) e consequentemente aumenta a liberação de ácidos graxos livres na circulação (veia porta) e intensifica os mecanismos de resistência a ação da insulina⁵⁵⁻⁵⁷.

Neste processo de inflamação do tecido adiposo, existe redução da expressão e da síntese de adiponectina, uma adipocina anti-inflamatória que tem papel no aumento da sensibilidade à insulina no fígado, no músculo e no tecido adiposo⁵⁸, por inibir a via de sinalização do NF- κ B⁵⁹. A ligação da adiponectina a seus receptores específicos favorece o aumento da captação de glicose nas células musculares e a redução da gliconeogênese no fígado. Assim, em ambos os tecidos, há aumento da oxidação lipídica e consequente aumento da sensibilidade à ação da insulina^{60,61}. Além disso, a adiponectina possui ação protetora

contra a disfunção vascular, bem como atenua a inflamação induzida pelos adipócitos. Quando o endotélio vascular é lesado, a adiponectina acumula-se no espaço subendotelial⁶², inibindo a expressão do TNF- α ⁶³⁻⁶⁵; uma vez que tem atividade de inibir a via de ativação do NF- κ B nos macrófagos, inibe a expressão de citocinas, como o TNF- α . A adiponectina também pode induzir a produção de óxido nítrico nas células endoteliais, uma vez que aumenta a expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). No estudo *Health Professionals Follow-Up Study*⁶⁶, com 18.225 pacientes em prevenção primária, a concentração plasmática de adiponectina foi fortemente relacionada à redução do risco de IAM (RR: 0,56; IC 95%: 0,32-0,99). Entretanto, o papel da adiponectina na prevenção secundária não está totalmente esclarecido^{67,68}.

1.2 EFEITO DOS ÁCIDOS GRAXOS NO PROCESSO INFLAMATÓRIO

Grande parte dos fatores de risco para DCV pode ser influenciada por modificações no estilo de vida, o que inclui os hábitos alimentares⁶⁹. Por exemplo, em regiões como Groenlândia, Islândia e Japão, a prevalência da aterosclerose é inferior àquela observada em territórios norte-americanos^{70,71}. Este fato é atribuído à composição de ácidos graxos da alimentação.

A quantidade e o tipo de lipídio ingerido exercem influência direta sobre os fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, obesidade e diabetes melito tipo 2, uma vez que os lipídios da alimentação apresentam capacidade de regular diferentes vias metabólicas e de modular a resposta inflamatória. Dietas ricas em ácidos graxos saturados (AGS) são associadas à elevação da expressão de genes que codificam proteínas com ação pró-inflamatória^{72,73}. Dentre os ácidos graxos saturados, o palmítico e o láurico apresentam papel inflamatório e aterogênico importante a partir da sua associação ao receptor do tipo toll (TLR)-4 e da consequente ativação do fator de transcrição NF- κ B e da via de sinalização da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK), o que induz a síntese de citocinas pró-inflamatórias em adipócitos (IL-6 e TNF- α)⁷⁴. Além disso, os AGS induzem resistência à ação da insulina, por sua ação antagônica sobre o coativador (PGC1- α) do PPAR- γ , o qual promove a expressão de genes

mitocondriais envolvidos com a fosforilação oxidativa e com a captação de glicose mediada pela insulina⁷⁵⁻⁷⁷.

Por outro lado, os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) da família ômega-3, como o eicosapentaenoico (EPA) e docosaexaenoico (DHA), apresentam ação anti-inflamatória. Possíveis mecanismos de ação para estes efeitos anti-inflamatórios incluem: (i) o ômega-3 é incorporado a fosfolipídios da membrana plasmática, estimulando a produção de mediadores inflamatórios, como prostaglandinas e leucotrienos com menor ação biológica em comparação aqueles formados a partir do ácido araquidônico, membro da família ômega-6; (ii) o ômega-3 é utilizado como substrato para síntese de resolvinas da série-E e da série-D, que parecem exercer papel anti-inflamatório; (iii) o ômega-3 pode interagir com o receptor acoplado à proteína G (GPR120) em macrófagos, o que culmina em redução da ativação da via do fator de transcrição NF-kB; (vi) o ômega-3 ativa os Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomos (PPAR), impactando na translocação do NF-kB ao núcleo, e consequentemente, regulando na expressão de genes inflamatórios⁷⁸⁻⁸⁰.

Os AGPI da série ômega-6 têm sido considerados como pró-inflamatórios por serem os principais precursores de prostaglandinas e leucotrieno com maior atividade biológica em relação àqueles da série ômega-3^{81,82}. No entanto, indivíduos com elevada ingestão de ômega-6 parecem não apresentar concentrações elevadas de marcadores inflamatórios, assim como parece não existir resultados que suportem o efeito prejudicial da ingestão de omega-6 na saúde cardiovascular⁸³.

1.3 EFEITO DA DIETA NA PREVENÇÃO CARDIOVASCULAR

Entendendo o papel dos ácidos graxos nos mecanismos inflamatórios, destaca-se a importância da prescrição e da adesão a dietas ricas em AGPI e pobres em ácidos graxos saturados, que é uma das características da dieta mediterrânea. Essa dieta é caracterizada pelo elevado consumo de ácidos graxos monoinsaturados – primariamente de fontes como azeite de oliva –, de frutas, de verduras, de cereais e grãos integrais e de laticínios desnatados; além do consumo moderado (semanal) de peixes, aves, castanhas e legumes; com baixa

ingestão (aproximadamente duas vezes no mês) de carnes vermelhas; e consumo diário, mas moderado, de álcool (geralmente vinho) acompanhando as refeições⁸⁴.

O estudo espanhol *Prevención con Dieta Mediterránea* (PREDIMED), com 7.447 participantes em prevenção primária para DCV, evidenciou que os indivíduos que seguiram a dieta apresentaram redução de 30% no risco para novo evento cardiovascular (AVC) em comparação ao grupo controle, cuja orientação era a adoção de uma dieta hipolipídica⁸⁵.

São sugeridos diversos mecanismos de ação da dieta do Mediterrâneo para explicar tal resultado benéfico, dentre os quais seu papel anti-inflamatório⁸⁶. Uma revisão sistemática com metanálise, incluindo 6 ensaios clínicos randomizados, concluiu que a dieta do Mediterrâneo reduz os fatores de risco cardiovasculares na prevenção primária, o que incluem biomarcadores inflamatórios, como a PCR⁸⁷. Porém, apesar de parecer ser protetora para eventos cardiovasculares e para redução de fatores de risco, essa dieta parece não ser efetiva na redução da mortalidade. Duas revisões sistemáticas com metanálise indicam que ainda não existe evidência suficiente e de boa qualidade metodológica que confirme sua ação de prevenção de mortalidade^{88,89}.

Na prevenção secundária, Leren (1968)⁹⁰ foi um dos pioneiros a estudar a associação dos ácidos graxos da dieta e mortalidade ou risco de novos eventos cardiovasculares, publicando o *Oslo Diet-Heart Study*. Em seu ensaio clínico, randomizado, com 412 homens (30-64 anos), em prevenção secundária para DCV, um grupo recebeu dieta com baixo teor de AGS e de colesterol e elevada em AGPI, enquanto outro grupo manteve sua dieta inalterada. Após 5 anos de seguimento, o grupo intervenção apresentou menor número de desfechos (número de IAM fatal e não fatal) ($p=0,02$). Após 11 anos de seguimento, manteve-se a significância da redução no número de IAM fatais e não fatais no grupo intervenção ($p=0,004$). Porém, quando incluída a morte súbita ao desfecho, os grupos não mais diferiram ($p=0,097$).

Pouco tempo depois, Marvin et al (1970)⁹¹ publicaram um ensaio clínico, randomizado, com 200 homens (30-50 anos), em prevenção secundária para DCV. Neste estudo, um grupo recebeu dieta com baixo teor de lipídios (28% do valor calórico total; 9% de AGS; 400 mg/dia de colesterol), enquanto o outro grupo manteve sua dieta inalterada. Após 5 anos de seguimento, o grupo que recebeu a intervenção dietética apresentou redução significativa da concentração plasmática de triacilglicerol e do colesterol total em relação ao grupo controle. Quanto aos desfechos IAM fatal e não fatal, foi observado significativo menor

número de IAM não fatais entre indivíduos com idade inferior a 45 anos do grupo com dieta modificada.

Burr et al (1989)⁹² publicaram seu ensaio clínico randomizado, conhecido como estudo DART (*Diet and Reinfarction Trial*), com 2.033 homens (média de 56 anos), em prevenção secundária para DCV. Os pacientes foram randomizados em 6 grupos: (a) apenas orientação para reduzir a ingestão de lipídios; (b) orientação para aumentar ingestão de fibras alimentares e peixes; (c) apenas orientação para aumentar a ingestão de peixes; (d) orientação para reduzir a ingestão de lipídios da dieta e aumentar a ingestão de fibras alimentares; (e) apenas orientação para aumentar a ingestão de fibras alimentares; e (f) orientação para aumentar ingestão de peixes e diminuir a ingestão de lipídios. Após 2 anos de seguimento, os grupos “a” e “e” não estiveram associados com redução da mortalidade ou redução do colesterol total e suas frações. Já o grupo “c” teve redução significativa da mortalidade em comparação aos demais grupos. Os resultados desse estudo encorajaram a elaboração do DART-2⁹³ (*diet and angina randomized trial*), com 3.114 homens (média de 60 anos) com angina. Os pacientes foram randomizados em 4 grupos distintos: (a) orientação para consumir 2 porções de peixe/semana ou 3 cápsulas de óleo de peixe/dia; (b) orientação para consumir mais frutas, verduras; (c) orientação do grupo “a” e do grupo “b”; (d) nenhuma orientação específica. Após 9 anos de seguimento, não foram observadas diferenças entre os grupos em relação ao número de mortes por todas as causas, porém o grupo “a” apresentou maior risco para mortalidade cardiovascular (HR 1,26 95%IC 1,06-2,23).

Observa-se que, nos estudos em prevenção secundária, as intervenções dietéticas se assemelham à dieta do Mediterrâneo, sendo o maior destaque para o estudo *Lyon Heart Study*^{94,95}. De 1988 a 1992, 605 pacientes em prevenção secundária para infarto agudo do miocárdio foram incluídos neste ensaio clínico randomizado, sendo os pacientes distribuídos em dois grupos de tratamento. Um grupo recebendo a dieta controle (dieta hipolipídica) ou a dieta mediterrânea suplementada com margarina enriquecida com óleo de canola (uma margarina cuja composição nutricional equivale à do azeite de oliva). Apesar de os fatores de risco, como pressão arterial, colesterol total e índice de massa corporal (IMC), não diferirem entre os grupos após 27 meses de intervenção, o número de óbitos cardiovasculares foi significativamente inferior no grupo dieta do Mediterrâneo (RR 0,27, IC 95% 0,12-0,59, $p = 0.001$), assim como a mortalidade total (RR 0,30, IC 95% 0,11-0,82, $p = 0,02$)⁹⁴. Após o seguimento de 46 meses, os desfechos combinados (óbito cardiovascular e infarto agudo do

miocárdio) foram significativamente inferiores no grupo que recebeu a dieta do Mediterrâneo⁹⁵.

Mais recentemente, um ensaio clínico randomizado com 100 participantes comparou a intervenção da dieta mediterrânea com uma dieta usual prescrita, na alta hospitalar, a pacientes pós-IAM⁹⁶. O desfecho primário (desfecho combinado de mortalidade total, mortalidade cardíaca, IAM, admissão hospitalar com insuficiência cardíaca, angina instável ou AVC) não diferiu entre os grupos, após 46 meses de seguimento, diferindo do resultado do estudo de Lyon. Mesmo assim, estudos observacionais prospectivos confirmam os resultados do estudo de Lyon^{97,98} e suportam as atuais recomendações e diretrizes nacionais e internacionais em cardiologia que pautam suas recomendações em orientação de ingestão de alimentos, num padrão alimentar saudável e similar à dieta do Mediterrâneo⁹⁹⁻¹⁰².

A adesão é determinante primário do sucesso de qualquer tratamento. Resultados da Organização Mundial da Saúde¹⁰³ indicam que apenas 50% dos indivíduos com doenças crônicas seguem as recomendações recebidas, seja em um tratamento medicamentoso ou não. Outro dado alarmante é que apenas 60% dos pacientes se lembram da orientação nutricional após a alta hospitalar. Ou seja, apesar da boa compreensão do papel e da importância da prevenção secundária e de as diretrizes já serem bem estabelecidas, a adesão do paciente ao tratamento como um todo não é ideal¹⁰⁴. Nesse contexto, conclui-se que a publicação de uma diretriz não se traduz automaticamente em aplicação prática¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

A compreensão das variáveis que influenciam a adesão é um dos pilares para o planejamento da intervenção educativa que, quando adequada aos contextos socioeconômico e cultural, proporciona conhecimento, habilidades, atitudes e motivação dos pacientes¹⁰⁸. Segundo a OMS¹⁰⁹, os principais fatores que podem influenciar a adesão são: características pessoais, aspectos relacionados ao tratamento, à doença, ao sistema de saúde, ao profissional da saúde e às condições socioeconômica e cultural do paciente. Assim, diferenças culturais, sociais e econômicas possivelmente sejam responsáveis pela menor adesão à dieta mediterrânea fora da região do Mediterrâneo¹¹⁰. Por exemplo, esta é uma dieta caracterizada pelo consumo de vinhos. Na Espanha, a ingestão per capita é de 83 g/d¹¹¹, enquanto no Brasil é de 1,8 g/d¹¹². Corroborando esta ideia, Thomazella *et al.*¹¹³ avaliaram o impacto da dieta do Mediterrâneo em pacientes cardiopatas no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas. O nível socioeconômico dos pacientes não permitia a aquisição de alguns alimentos da dieta do Mediterrâneo, como vinho, azeite e castanhas. Assim, para

alcançar o objetivo do estudo, os autores forneceram os alimentos aos pacientes. Como resultado, apesar de garantida a elevada adesão à dieta do Mediterrâneo, os autores identificaram que o grupo controle, representado pela orientação qualitativa de modificação do estilo de vida, apresentou maior redução do colesterol total, LDL-c e LDL-ox. Quanto à concentração plasmática da PCR, não houve alteração entre os grupos. Outros biomarcadores inflamatórios não foram avaliados.

Atingir características nutricionais saudáveis que respeitem recomendações de diretrizes e guias alimentares, a partir de uma dieta composta por ingredientes próximos à cultura e à condição econômica da população, e avaliar seu impacto no risco cardiovascular parece ter sido a estratégia de alguns pesquisadores em diversos países. A seguir, algumas propostas em estudo:

Dieta Japonesa. Dieta caracterizada pelo elevado consumo de peixes, frutos do mar, produtos derivados da soja, frutas, verduras, legumes e chá verde. Apesar de os componentes individuais desta dieta terem sido associados com benefícios cardiovasculares, apenas poucos estudos investigaram os efeitos de toda a dieta japonesa na DCV. Em um estudo de coorte (40.547 indivíduos acompanhados por 7 anos), o padrão alimentar tradicional japonês, após o ajuste para possíveis fatores de confusão, reduziu o risco de mortalidade por DCV em pacientes em prevenção primária (HR:0,73; IC 95% 0,59-0,90)¹¹⁴.

Dieta Nórdica. Dieta caracterizada pelo elevado consumo de peixes, hortaliças, raízes, leguminosas, frutas (do tipo “berrie”) e cereais integrais¹¹⁵. Em um ensaio clínico, randomizado (88 indivíduos com hipercolesterolemia, 6 semanas de seguimento), a dieta nórdica esteve associada com redução significativa da concentração plasmática de colesterol total e de LDL-c, peso corporal e pressão arterial sistólica¹¹⁶. Quanto à associação da dieta nórdica com o risco cardiovascular, os estudos não são conclusivos^{117,118}.

Dieta Indiana. Dieta caracterizada pelo consumo de proteína vegetal, óleos de girassol e de amendoim, frutas, verduras, legumes, leguminosas e peixes. Em um ensaio clínico randomizado, com 406 pacientes em prevenção secundária, esta dieta mostrou ser eficaz na redução de eventos cardiovasculares ($p<0,001$) e de mortalidade total ($p<0,01$)¹¹⁹.

1.4 PROGRAMA ALIMENTAR BRASILEIRO CARDIOPROTETOR

O Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (DICA Br), que é um projeto de parceria entre o Ministério da Saúde e o Hospital do Coração (HCor), viabilizado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), tem o objetivo de ser um programa alimentar que: (i) contemple uma prescrição dietética cujas recomendações nutricionais estejam em consonância com as diretrizes brasileiras para dislipidemia e recomendações internacionais para a prevenção secundária; (ii) respeite a biodiversidade, a cultura e as tradições locais e regionais do país; (iii) seja acessível do ponto de vista cognitivo (é imprescindível a compreensão da orientação pelo paciente) e do ponto de vista econômico; e (iv) amplie o contato do profissional e do paciente para além de consultas presenciais, a partir de contatos telefônicos.

Num primeiro momento, foi realizado um estudo piloto para avaliar sua eficácia na redução de fatores de risco cardiovasculares. No estudo, foi verificado que o DICA Br, em três meses, reduziu a pressão arterial (-6,7 mmHg, $p < 0,05$), a triacilglicerolemia (-16,6 mg/dL, $p < 0,05$) e a glicemia (-13,4 mg/dL, $p < 0,05$). Comparando com o grupo controle, que recebeu a orientação qualitativa para redução no consumo calórico, lipídico e de sódio, o grupo DICA Br apresentou maior redução do peso corporal (-2,2 kg) em relação ao grupo controle (-0,9 kg; $p = 0,039$). A partir desses resultados, foi proposto um estudo para investigar o efeito do DICA Br em larga escala, com maior tempo de acompanhamento e com um novo desfecho: o impacto do DICA Br na mortalidade e no risco de novo evento cardiovascular¹²⁰. Trinta e cinco centros colaboradores (APÊNDICE 4), distribuídos nas 5 regiões do país, foram convidados, treinados e motivados a participar do estudo. No total, foram incluídos 2.535 pacientes, em prevenção secundária para DCV, com idade igual ou superior a 45 anos e que serão acompanhados por até 48 meses, no período de março de 2013 a dezembro de 2017.

1.4.1 Estratégia nutricional do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor

Com o intuito de traduzir as recomendações dos guias e das diretrizes em orientações, cardápios e padrões alimentares factíveis, optou-se por utilizar o conceito de densidade de energia e de nutrientes¹²¹. A densidade energética é definida como a energia disponível por unidade de peso (quilojoules/g ou quilocalorias/g) e relaciona-se à quantidade

de água nos alimentos. Frutas, verduras e legumes apresentam baixa densidade energética, pois têm elevada quantidade de água^{122,123}. Desta forma, a dieta com baixa densidade energética seria uma dieta saudável, baseada em alimentos de origem vegetal e que inclua alimentos de origem animal, como carnes magras e laticínios com teor de lipídios reduzido^{123,124}. Porém, como existe correlação forte entre nutrientes e calorias, aqueles indivíduos com dieta hipercalórica certamente atingirão as recomendações para nutrientes^{123,125}. Por outro lado, restringir o valor calórico total da dieta poderia comprometer a ingestão de nutrientes, existindo, assim, uma lacuna que complemente e viabilize a prescrição baseada na densidade.

Diante disso, o Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor pretende adaptar o conceito da densidade calórica dos alimentos para uma abordagem mais ampla, incluindo composição e combinação de alimentos, de acordo com a densidade de outros nutrientes, além da densidade calórica, tal como sódio, colesterol e ácido graxo saturado, nutrientes que estão disponíveis em rótulos de alimentos quando for necessário avaliá-lo. Trata-se de abordagem similar ao conceito de “alimentos ricos ou pobres nutricionalmente” (*nutriente-rich or nutriente-poor foods*) que divide o total do nutriente ingerido pelo total de calorias da dieta¹²¹. A estratégia de utilizar densidade de outros nutrientes (sódio, colesterol e ácido graxo saturado), e classificar os alimentos em grupos de acordo com pontos de corte de suas densidades, visa colaborar com o baixo consumo de calorias e lipídios, mas também aumentar o consumo de fibras alimentares. O objetivo é definir combinações de alimentos com diferentes densidades de calorias, ácido graxo saturado, colesterol e sódio que componham um cardápio personalizado e que respeite as recomendações de nutrientes de diretrizes e guias.

Abordagem similar foi feita por trabalho conduzido na Universidade de Michigan¹²⁶, que definiu a recomendação de alimentos e preparações conforme seu conteúdo de gordura saturada, colesterol, sódio e açúcar. Apesar de a estratégia ter sido elaborada para a prevenção primária para DCV, não foi encontrado estudo que avalie o seu impacto no risco cardiovascular. Da mesma forma, na Inglaterra, os alimentos e preparações foram categorizados em 3 grupos, verde, amarelo e vermelho, o chamado “*Traffic Light Diet*”¹²⁷. O grupo vermelho é caracterizado por alimentos com elevada densidade energética, o verde por alimentos com elevada densidade de nutrientes benéficos e os amarelos, os intermediários. Um ensaio clínico, randomizado com 31 famílias (com um filho obeso entre 8 e 12 anos), foi

realizado para avaliar o impacto econômico dessa intervenção educativa nutricional, que compunha-se também de encontros em grupos e consultas individuais com cada indivíduo da família. Após 20 semanas de intervenção, foi observado que a intervenção educativa com grupos de alimentos segundo densidade de nutrientes não incrementou gastos para a família, além de ter apresentado significativo efeito na redução do peso tanto para os pais quanto para os filhos (efeito no grupo – não foi identificado efeito de interação).

2 JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo e, apesar de intensivo investimento e estudo em estratégias de tratamento e prevenção dessas doenças, ainda não se tem compreensão de estratégias efetivas no controle dessas doenças. É consenso que a mudança na qualidade de vida e da dieta é primordial para a redução do risco cardiovascular. Estudos avaliando o impacto da dieta do Mediterrâneo no risco cardiovascular, tanto na prevenção primária quanto secundária, indicam o benefício da adesão à dieta. Apesar de não completamente compreendidos os mecanismos pelos quais a dieta do Mediterrâneo contribui com o benefício, sugerem-se seus efeitos anti-inflamatórios como destaque.

Uma vez que a dieta do Mediterrâneo não apresenta fácil adesão para populações localizadas fora da região mediterrânea, foi proposta a elaboração do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor e a avaliação do impacto desta intervenção na recorrência de eventos cardiovasculares e no óbito. O presente estudo, cujo objetivo é avaliar o impacto desta intervenção nos biomarcadores inflamatórios na população em prevenção secundária, complementa, desta forma, o objetivo principal do estudo DICA Br e poderá fornecer informações que contribuirão para subsidiar discussões sobre os mecanismos pelos quais o Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor proverá seus efeitos.

Constata-se que a literatura científica apresenta significativo número de publicações relacionadas ao efeito de diferentes padrões de dieta sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios na prevenção primária para DCV; todavia, existe escassez de estudos relacionados à prevenção secundária, a qual caracteriza o perfil dos participantes do estudo DICA Br. Uma população cuja resposta ao tratamento dietético parece ser diferente da encontrada na prevenção primária, uma vez que se faz presente intensivo tratamento medicamentoso.

Desta forma, este estudo contribuirá com informações sobre o impacto de uma determinada intervenção dietética nos biomarcadores inflamatórios em pacientes em prevenção secundária.

3 OBJETIVO

Avaliar o efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor sobre fatores de risco clínicos e inflamatórios em pacientes em prevenção secundária para doença cardiovascular.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios: PCR, adiponectina, IL-10, IL-12, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-alfa.
- Avaliar o efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor sobre: índice de massa corporal, circunferência da cintura, concentração plasmática de colesterol total, LDL-c e triacilglicerol, glicemia, insulinemia, HOMA2 e pressão arterial.
- Avaliar o efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na composição nutricional da dieta dos participantes do estudo DICA Br.
- Avaliar o efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor sobre a concentração plasmática de ácidos graxos.
- Correlacionar a concentração plasmática dos ácidos graxos com a ingestão de ácidos graxos obtida a partir da avaliação do consumo alimentar.
- Avaliar quanto a população estudada alcança as metas dietéticas estipuladas pelo Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor em ambos os grupos estudados

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado e seus procedimentos estão alinhados com o estudo DICA Br ¹²⁸, registrado no Clinical Trials sob o número NCT01620398. Apesar de o estudo DICA Br ser um ensaio clínico, multicêntrico e nacional, o presente trabalho foi realizado apenas com a amostra oriunda do centro colaborador Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que está localizado na cidade de São Paulo, e utilizará os dados coletados dos momentos inicial e de 6 meses (Figura 1).

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo DICA Br (CAAE:03218512010010060) tem aprovação do Comitê de Ética (CEP) do HCor, centro coordenador do estudo DICA Br, e do centro colaborador, o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (APÊNDICES 5 e 6). O presente trabalho foi submetido ao Comitê de Ética (CAAE 17100213800005462) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (APÊNDICE 7).

O processo de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) do DICA Br e o deste trabalho (APÊNDICE 8) foi realizado por pesquisador apto a esclarecer todas as dúvidas que o participante tivesse. Após esclarecimento de todos os pontos de ambas as pesquisas, o participante assinou os dois TCLE, ficando uma via assinada com o pesquisador e outra com o participante. Daí por diante, o participante foi randomizado para um dos grupos do estudo: grupo controle (GC) ou grupo intervenção (GI).

Os TCLE assinados pelo participante obedecem às exigências regulatórias relevantes às diretrizes de Boas Práticas Clínicas definidas na Conferência Internacional de Harmonização, em junho de 1996, e aos princípios éticos originados na Declaração de Helsinque, Documento das Américas, na Resolução 196/96, e as complementares, do Conselho Nacional de Saúde,

do Ministério da Saúde. No período em que os projetos foram enviados ao CEP, a Resolução do conselho nacional de ética em pesquisa número 466, de 2012, ainda não estava vigente.

Após triagem, convite para participação no estudo, assinatura dos TCLE e randomização, os participantes foram encaminhados para consulta e seguidos por seis meses. Como previsto na atual Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, o participante e o acompanhante (no caso de paciente idoso) tiveram assegurados o ressarcimento de despesa referente ao transporte até o Instituto Dante Pazzanese Cardiologia para a realização das consultas da pesquisa, assim como foi fornecido lanche nos dias de coleta de sangue.

Figura 1. Delineamento do estudo

Notas: GI= grupo intervenção; GC=grupo controle; d=dia, R24h = recordatório alimentar de 24 horas; m=meses; PA = pressão arterial

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Os critérios de elegibilidade do presente estudo estão em concordância com os critérios estipulados no estudo DICA Br. Além destes critérios, para realização do presente estudo, foi incluído um item: apenas participantes cujas informações referentes ao momento inicial do estudo estavam completas, eram elegíveis. Todos os critérios de elegibilidade foram assegurados por um médico, que, ao identificar os participantes elegíveis, os encaminhou ao nutricionista responsável pelo convite de participação ao estudo DICA Br.

4.3.1 Critérios de inclusão

- Idade superior a 45 anos
 - Ter dados completos no momento inicial do estudo
 - Ter evidência (atual ou nos últimos 10 anos) de aterosclerose manifesta (DAC, AVC ou doença arterial periférica)
- a) Para diagnóstico de doença arterial coronariana, o paciente deveria apresentar um ou mais dos critérios a seguir:
- DAC assintomática (história de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica $\geq 70\%$ do diâmetro de qualquer artéria coronária)
 - DAC sintomática (história de angina: diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares; história de positividade a um teste de esforço)
 - DAC tratada (realização prévia de angioplastia/*stent*/revascularização)
 - Infarto (história de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda; história de anormalidade no movimento segmentar da parede cardíaca na ecocardiografia – mesmo que sem sintomas – ou um defeito segmentar fixo em cintilografia – mesmo que sem sintomas)
- b) Para diagnóstico de doença cerebrovascular, o paciente deveria apresentar um ou mais dos critérios a seguir:
- Diagnóstico médico de AVC

- Evidência de AVC prévio na tomografia computadorizada ou na ressonância nuclear magnética
- c) Para diagnóstico de doença arterial periférica (DAP), o paciente deveria apresentar um ou mais dos critérios a seguir:
 - DAP assintomática (relação tornozelo/braço $<0,9$ de pressão arterial sistólica em qualquer perna em repouso; estudo angiográfico ou *doppler* demonstrando estenose $>70\%$ em uma artéria não cardíaca)
 - DAP sintomática (claudicação intermitente)
 - DAP tratada (cirurgia vascular para doença aterosclerótica)
 - Amputação por causa arterial
 - Aneurisma de aorta

4.3.2 Critérios de Exclusão

Para ser incluído, o indivíduo não poderia apresentar as características a seguir:

- Condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impedisse a obtenção de dados clínicos fidedignos (definida pelo julgamento clínico dos investigadores)
- Expectativa de vida menor do que 6 meses (exemplo: neoplasia maligna metastática)
- Gravidez ou lactação
- Diagnóstico de insuficiência hepática com história prévia de encefalopatia ou anasarca
- Diagnóstico de insuficiência renal com indicação de diálise
- Diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva
- Transplante de órgãos
- Gastroplastia
- Cadeirante
- Dificuldade de alimentação via oral

4.4 PROCESSO DE RANDOMIZAÇÃO

A lista de randomização do estudo DICA Br foi gerada por um *software* validado, por meio de blocos de tamanhos fixos. Para incluir o paciente no estudo, bastava que o investigador acessasse o *website* do estudo e preenchesse uma ficha clínica simples – para gerar a randomização daquele paciente. A realização da randomização pelo sistema desenvolvido para o estudo DICA Br (<http://hcor.novatela.com.br/dicabr/>) foi caracterizada como randomização central, que assegurava o sigilo da lista de randomização. Desse modo, os pesquisadores responsáveis pela inclusão dos pacientes no estudo não tiveram como prever em qual grupo o paciente foi alocado.

4.5 DEFINIÇÃO DE DESFECHO

Desfecho primário: diferença na concentração plasmática dos biomarcadores inflamatórios (PCR, IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e adiponectina) após 6 meses de seguimento.

Desfecho secundário: diferença nos fatores de risco (peso, IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, concentração plasmática de LDL-c, de colesterol total e de triacilglicerol, glicemia, HOMA2 e insulinemia) após 6 meses de seguimento; diferença na composição nutricional da dieta após 6 meses de seguimento; diferença na concentração plasmática de ácidos graxos após 6 meses de seguimento.

4.6 DEFINIÇÃO DOS GRUPOS

A definição e o tipo de intervenção dos grupos seguiram a padronização do estudo DICA Br.

4.6.1 Definição da intervenção no Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor

O Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor consiste em três eixos:

- Dieta
- Recursos para educação nutricional
- Relação paciente-profissional

4.6.1.1 Dieta

Na dieta, os alimentos são divididos em três grupos: verde, amarelo e azul. Para a definição dos grupos, inicialmente foi criada uma lista de alimentos e preparações segundo os critérios qualitativos relacionados a seguir:

- Não adição de açúcar refinado
- Baixa densidade energética da preparação
- Ausência de nutrientes que aumentam o risco cardiovascular (colesterol, gordura saturada e sódio)
- Presença de nutrientes cardioprotetores (antioxidantes e fibra alimentar)

Para compor a lista de alimentos, foi utilizado o sistema de cálculo de dietas Nutriquant (USP, São Paulo, Brasil), o qual prioriza as tabelas brasileiras de composição nutricional. Como resultado, esta seleção qualitativa gerou uma lista composta por frutas, verduras, legumes, feijões e leite e iogurte desnatados. Na lista, também constam verduras, legumes e feijões preparados com alho, cebola, óleo de soja e sal refinado (sal: até 0,5% do total em gramas da receita e óleo de soja: até 1% do total em gramas da receita). Didaticamente, este grupo de alimentos foi denominado como grupo verde.

Exemplos de alimentos do grupo verde:

- Maçã: não tem adição de açúcar, não tem gordura animal, possui densidade energética baixa e é fonte de fibras alimentares e de antioxidantes.
- Leite desnatado: não tem adição de açúcar, não tem gordura animal, possui densidade energética baixa e é fontes de vitaminas e minerais.

Analisando as densidades dos nutrientes dos alimentos do grupo verde, foi possível estabelecer critérios quantitativos para classificar um alimento como pertencente ao grupo verde. Os valores máximos observados de cada uma das densidades foram adotados como

pontos de corte para inclusão de alimentos neste grupo. Desta forma, os alimentos e as preparações que não estavam na lista inicial foram incluídos no grupo verde quando tivessem as quatro densidades estudadas menores ou iguais aos pontos de corte (quadro 1).

Quadro 1 - Pontos de cortes grupo verde

Densidade energética	$\leq 1,11$ Kcal/g
	Densidade de gordura saturada	$\leq 0,01$ g/g
	Densidade de colesterol	$\leq 0,04$ mg/g
	Densidade de sódio	$\leq 2,01$ mg/g

A partir destes valores, foi possível criar os outros dois grupos – amarelo e azul. Aqueles alimentos/preparações, que apresentassem uma ou duas densidades superiores aos pontos de corte do grupo verde, foram agrupados e classificados didaticamente como pertencentes ao grupo amarelo. Estes alimentos deveriam ser consumidos com menor frequência. Os alimentos/preparações que apresentassem três ou quatro densidades superiores aos pontos de corte foram classificados didaticamente como pertencentes ao grupo azul – e deveriam ser consumidos em frequência ainda inferior aos do grupo amarelo (Quadro 2).

Quadro 2: Exemplo de classificação dos alimentos, segundo as densidades

Alimentos	Densidade energética	Densidade de gordura saturada	Densidade de colesterol	Densidade de sódio	Grupo alimentar
	$\leq 1,11$ Kcal/g	$\leq 0,01$ g/g	$\leq 0,04$ mg/g	$\leq 2,01$ mg/g	
Maçã	0,56	0,00	0,00	Traços	Verde
Pão francês	<u>3,00</u>	0,01	0,00	<u>6,48</u>	Amarelo
Queijo	<u>2,42</u>	<u>0,04</u>	<u>1,19</u>	<u>2,41</u>	Azul

Em suma, o grupo amarelo é composto principalmente por carboidratos (pães, arroz, macarrão, farinhas, etc) e gorduras de origem vegetal (margarinas sem sal, óleos vegetais, cremes vegetais, oleaginosas). No grupo azul, temos ovos, queijos e carnes frescas.

Existe ainda o grupo dos alimentos industrializados não recomendados, representados pela cor vermelha. Os pontos de corte das densidades não foram utilizados como critério para a inclusão dos alimentos neste grupo. O critério utilizado foi a ausência de benefício (ausência de componentes protetores – fibras, vitaminas, minerais, compostos bioativos) e potencial risco (grandes quantidades de sódio, gordura saturada ou trans, colesterol, aditivos químicos) à saúde cardiovascular. O grupo vermelho inclui carne processada, refrigerantes, biscoitos/bolachas, sucos industrializados (em pó e néctar), dentre outros.

A quantidade de porções de alimentos dos grupos verde, amarelo e azul a ser consumida diariamente foi determinada a partir da elaboração de cardápios de 1.400, 1.600, 1.800, 2.000, 2.200 e 2.400 kcal, sendo que uma porção contém aproximadamente 15 g de carboidrato¹²⁹. Para cada região brasileira, foram elaborados 7 cardápios em cada faixa calórica, totalizando 7 cardápios por região. Ao todo, foram 210 cardápios que apresentaram distribuição de nutrientes determinadas pelas seguintes diretrizes brasileiras: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes¹²⁹, I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica¹³⁰, IV Diretriz de Dislipidemia do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹³¹, VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão¹³².

No Quadro 3, estão descritas as médias de porções alimentares dos grupos verde, amarelo e azul por valor calórico do cardápio – valores esses adotados para a prescrição dietética. Para determinar o valor calórico a ser prescrito, foram considerados os seguintes critérios: a) manutenção do peso: 25 kcal/kg de peso atual; b) perda de peso: 20 kcal/kg de peso atual¹³⁰; c) recuperação de peso: 32 kcal/kg de peso atual¹³³.

Quadro 3. Recomendação diária de porções de cada grupo alimentar de acordo com o total energético da dieta prescrita

Grupos alimentares	Número de porção diária					
	1.400kcal	1.600kcal	1.800kcal	2.000kcal	2.200kcal	2.400kcal
Verde	9	11	11	12	14	16
Amarelo	6	7	9	10	11	13
Azul	2	2	3	3	4	4
Vermelho	0	0	0	0	0	0

4.6.1.2 Recurso para educação nutricional

Foi elaborado um *folder* explicativo para o participante do estudo DICA Br, sendo utilizada a bandeira nacional como recurso mnemônico para a orientação da dieta (APÊNDICE 9). Tal fato possibilita que o paciente associe as cores da bandeira aos grupos alimentares. Assim, os alimentos representados pela cor verde, que ocupa maior área na bandeira, devem ser consumidos em maior quantidade e esta proporcionalidade deve ocorrer em relação às demais cores (Figura 2).

Para os alimentos industrializados não recomendados, foi escolhida a cor vermelha como representante deste grupo. Essa cor foi escolhida com o objetivo de transmitir a seguinte ideia: como ela não existe na bandeira do Brasil, os alimentos desse grupo não devem compor a dieta. Já os alimentos dos grupos verde, amarelo e azul são fundamentais para uma alimentação saudável, desde que observadas as quantidades e as proporções indicadas.

Figura 2: Recurso mnemônico para orientação nutricional DICA Br

Todos os profissionais do centro colaborador foram capacitados, para a orientação do DICA Br, em treinamentos presencial e *on line*.

4.6.1.3 Relação paciente-profissional

É definido, como meta do DICA Br, o aumento do contato entre o paciente e o profissional, seja este um contato presencial ou por telefone. Foram realizadas ligações telefônicas mensais aos participantes do GI. Os responsáveis por esta ligação são os pesquisadores-telefonistas do centro coordenador do estudo DICA Br. As ligações tiveram objetivo de reforçar a conduta do nutricionista do centro colaborador, tendo em vista a adesão à dieta. Outro objetivo da chamada telefônica é a coleta de dados referentes ao nível socioeconômico dos participantes, à confirmação de medicação em uso e ao acompanhamento dos desfechos primários pertinentes ao estudo DICA Br (APÊNDICE 10).

Para o GI, nutricionistas foram treinadas e capacitadas para realizarem as ligações telefônicas. Todos os participantes do GI foram contatados mensalmente. Caso não atendessem na primeira tentativa, mais duas tentativas eram realizadas. Caso, na terceira tentativa, o participante não atendesse, as pessoas indicadas na visita inicial eram contatadas e uma mensagem de texto (SMS) era encaminhada ao celular do participante, referindo que estávamos tentando entrar em contato.

4.6.2 Definição da intervenção para o Grupo Controle

Para a orientação nutricional do GC foram consideradas as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia e de Diabetes¹²⁹⁻¹³² (APÊNDICE 11). Para desdobramento das recomendações em alimentos, optou-se pela orientação qualitativa-restritiva no tocante ao valor calórico total e ao teor de lipídios e de sódio, sendo essas orientações contidas em listas de alimentos que deveriam ser evitados. Também foram incluídos, na orientação, os 10 passos da alimentação saudável recomendados pelo Ministério da Saúde.

Com o intuito de mimetizar a realidade da saúde pública brasileira, onde, muitas vezes, os nutricionistas não estão presentes para fazer a orientação nutricional, a orientação do GC foi de responsabilidade do médico. Para tanto, os profissionais foram capacitados para a orientação por treinamentos presenciais e *on line*.

Além das visitas presenciais, os participantes do GC receberam ligações no terceiro mês de seguimento. Os responsáveis por este telefonema foram os pesquisadores-telefonistas do centro coordenador do estudo DICA Br. A chamada do GC não teve objetivo de reforçar a conduta do médico do centro colaborador; mas, sim, fazer a coleta de dados, pareada ao GI, como dados referentes ao nível socioeconômico dos participantes, à confirmação de medicação em uso e ao acompanhamento dos desfechos primários pertinentes ao estudo DICA Br (eventos cardiovasculares como IAM, AVC, angina instável, óbito cardíaco) (APÊNDICE 12). Somente caso o participante referisse dúvidas quanto à dieta ou pertinente à intervenção, o pesquisador-telefonista deveria orientar.

Para o GC, enfermeiras foram treinadas e capacitadas para realizarem as ligações telefônicas. Todos os participantes do GC foram contatados no terceiro mês de seguimento. Caso não atendessem na primeira tentativa, mais duas tentativas eram realizadas. Caso, na terceira tentativa, o participante não atendesse, as pessoas indicadas na visita inicial eram contatadas e uma mensagem de texto (SMS) era encaminhada ao celular do participante, referindo que estávamos tentando entrar em contato.

4.7 ADESÃO À DIETA

Para avaliar a adesão à dieta, foi utilizado o instrumento "Índice dietético baseado na dieta do Programa Alimentar Cardioprotetor Brasileiro (DICA Br)"¹³⁴, que aplicado nos participantes de ambos os grupos.

Neste índice, os quatro grupos alimentares da dieta do DICA Br são contemplados, sendo os critérios para atribuir pontos definidos *a priori* com base nos princípios e nas recomendações da dieta do DICA Br. Cada componente do índice recebeu pontos que variam de 0 a 10; portanto, a pontuação total variou de 0 a 40:

Grupo verde: a pontuação zero foi dada caso não houvesse consumo de qualquer porção deste grupo. A pontuação 10 foi atribuída ao consumo igual ou maior à recomendação.

Grupo amarelo: a pontuação 10 foi atribuída quando o número de porções consumidas foi exatamente o recomendado. Já a pontuação zero foi dada se o número de porções de alimentos consumidos deste grupo fosse 50% acima ou abaixo da recomendação.

Grupo azul: a pontuação 10 foi dada se o número de porções de alimentos consumidas fosse igual ou menor à recomendação. Caso o número de porções de alimentos do grupo azul ultrapassasse a recomendação em, no mínimo, 2 porções, foi dada a pontuação zero.

Grupo vermelho: a pontuação 10 foi dada quando o consumo deste grupo foi nulo. Já a pontuação zero foi dada caso o consumo fosse igual ou maior a 4 porções diárias.

Para os participantes que consumiram quantidades de porções alimentares intermediárias, os pontos dados foram proporcionais aos já estabelecidos (Quadro 4).

Quadro 4 Critérios de pontuação do índice dietético baseado na dieta do Programa Alimentar Cardioprotetor Brasileiro (DICA Br)

Grupo alimentar	Critério para pontuação mínima (zero)	Critério para pontuação máxima (dez)
Verde	0	Maior ou igual à recomendação
Amarelo	50% a mais ou a menos que a recomendação	Igual à recomendação
Azul	Maior ou igual a duas porções a cima da recomendação	Menor ou igual à recomendação
Vermelho	Maior ou igual a 4	Nenhuma porção
Pontuação total	0	40

Extraído de: DA SILVA¹³⁴, 2016

Para calcular a pontuação, todos os itens alimentares relatados nos recordatórios de 24 horas foram classificados nos quatro grupos alimentares, assim como o número de porções foi estabelecido. Em seguida, calculou-se o número de porções consumidas e a pontuação correspondente a cada componente. Finalmente, as pontuações referentes a cada um dos grupos foram somadas para se obter a pontuação total dos participantes¹³⁴.

4.8 VARIÁVEIS DE INTERESSE

4.8.1 Escolaridade e classe socioeconômica

Na ligação telefônica realizada no terceiro mês de seguimento, foi aplicado o questionário da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) para avaliação tanto da escolaridade quanto da classe socioeconômica¹³⁵. Trata-se de um instrumento que utiliza o sistema de pontos segundo os bens de consumo e o grau de instrução do chefe da família.

4.8.2 Medicamentos

Nas visitas inicial e de 6 meses dos participantes de ambos os grupos, assim como na ligação telefônica de três meses, foram coletadas informações relacionadas ao uso de fármacos pelos participantes. Foi ressaltado com o participante que a informação necessária não é a da medicação prescrita, mas sim a medicação de consumo. Caso o participante não soubesse referir, era solicitado que levasse, à consulta, as caixas ou a bula dos medicamentos.

Para o estudo DICA Br, foi coletada informação de utilização dos seguintes medicamentos: hipoglicemiantes, hipolipemiantes e anti-hipertensivos. Informações referentes à dose e à frequência de utilização não foram coletadas.

4.8.3 Pressão Arterial Sistêmica

A pressão arterial foi aferida nas visitas inicial e de 6 meses com o auxílio de esfigmomanômetro Digital Semiautomático (Mod. BPA50 G-tech®, Shenzhen, China), cuja calibração é realizada a cada 6 meses pelo setor responsável do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. A medida foi aferida com o participante estando sentado e atendendo às recomendações preconizadas¹³².

4.8.4 Tabagismo

Questionou-se sobre a frequência do uso de tabaco, sendo os participantes classificados como fumante atual, ex-fumante e nunca fumou¹³⁶.

4.8.5 Comorbidades

Para caracterizar o indivíduo como hipertenso, diabético ou dislipidêmico, o diagnóstico da enfermidade deveria estar descrito no prontuário médico ou deveria ser confirmado com o médico do paciente. Por exemplo: Caso o participante referisse não ser diabético, ao mesmo tempo que estava em uso de hipoglicemiante, não caberia ao investigador concluir que o paciente era diabético. Isto é, o diagnóstico deveria obrigatoriamente ser confirmado por um médico. A única característica clínica que foi obtida a partir do relato do participante foi a história familiar de doença arterial coronariana, definida pelo infarto ou AVC de um parente de primeiro grau. Sendo que o evento deveria ter ocorrido no homem antes de completar 45 anos e na mulher, antes de completar 55 anos.

4.8.6 Atividade física

O estudo DICA Br classifica a atividade física nos momentos inicial, 18 meses, 24 meses, 36 meses e 48 meses. Desta forma, no presente estudo, tivemos a classificação da atividade física dos participantes somente no momento inicial. Para critério, foi utilizada a classificação adotada pelas Recomendações de Ingestão Diária (Dietary Recommendation Intakes – DRI) e IPAQ¹³⁷ (Quadro 5).

Quadro 5: classificação da atividade física em relação ao tipo de atividade realizada pelo participante do estudo DICA Br.

CLASSIFICAÇÃO	ATIVIDADES ROTINEIRAS ou EXERCÍCIO FÍSICO	
Sedentário	Trabalhos domésticos (cozinhar, costurar) caminhadas em atividades cotidianas, ficar sentado por várias horas, digitar.	Aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.
Atividade leve	Passar roupa, realizar serviço de eletricidade, carpintaria ou babá, guiar barco a motor, pescar sentado, tocar instrumentos musicais.	Aquele que realiza atividade física, porém, de forma insuficiente para ser classificado como ativo, pois não cumpre as recomendações quanto à frequência ou duração.
Média atividade	Trabalhar com enxada, carregar peso, dançar, fazer limpeza doméstica pesada, pescar, guiar barco a vela.	Atividade vigorosa em ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão OU atividade moderada ou caminhada em ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão OU qualquer atividade somada (caminhada, moderada ou vigorosa) que resulte em ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/semana.
Alta atividade	Carregar peso em subida, cavar, trabalhar com mineração ou agricultura pesada.	Atividade vigorosa em ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão OU atividade vigorosa em ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + atividade moderada ou caminhada em ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão. Neste caso a pessoa é considerada também ativa.

4.8.7 Antropometria

Para medir o peso corporal, foi utilizada balança de plataforma digital com estadiômetro acoplado, com precisão mínima de 100 g (Welmy W200/5, Santa Bárbara d'Oeste, Brasil). O equipamento foi posicionado em superfície lisa e nivelada. O participante deveria vestir o mínimo de roupa possível, sem adornos e acessórios que pudessem interferir nas medidas, e estar descalço e ereto. A medida foi realizada duas vezes. Se a diferença entre estas duas medidas fosse superior a 0,5 kg, o procedimento era repetido até que a diferença fosse aceitável. Foi considerado, portanto, o valor médio dessas duas medidas.

A estatura foi medida por meio do estadiômetro acoplado à balança (Welmy W200/5, Santa Bárbara d'Oeste, Brasil). O equipamento apresenta precisão de 0,50 cm. O participante deveria estar descalço, com a cabeça livre de adornos, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, cabeça erguida e olhando para um ponto fixo na altura dos olhos. A medida foi realizada duas vezes. Se a diferença entre estas duas medidas fosse superior a 1 cm, o

procedimento era repetido até que a diferença fosse aceitável. Foi considerado, portanto, o valor médio dessas duas medidas.

Para medir a circunferência da cintura, foi utilizada uma fita métrica de material resistente, inelástica e flexível, com precisão de 0,1 cm. A medida foi realizada duas vezes. Se a diferença entre estas duas medidas fosse superior a 1 cm, o procedimento era repetido até que a diferença fosse aceitável. Foi considerado, portanto, o valor médio dessas duas medidas.

Todos os coletadores de dados participaram do treinamento teórico e prático da antropometria. A balança e o estadiômetro são calibrados anualmente pela engenharia técnica do IDPC.

4.8.8 Avaliação da ingestão alimentar

Os dados referentes à ingestão alimentar foram obtidos a partir do recordatório de 24 horas (R24h). O estudo DICA Br prevê a aplicação de dois R24h antes da intervenção (um na visita inicial e outro na visita de 15 dias). Entretanto, não são todos os participantes que têm dois R24h antes de receberem a intervenção, mas sim 53% dos participantes. Para alguns centros colaboradores do estudo DICA Br, a aplicação dos dois recordatórios antes da intervenção não foi viável, devido aspectos inerentes ao processo de convite e inclusão dos participantes da pesquisa ou aspectos da organização da pesquisa no próprio centro colaborador – o que foi o caso do centro colaborador IDPC, que realizou apenas um R24h, na visita de 15 dias.

O R24h foi aplicado utilizando-se o método *Multiple Pass Method*¹³⁸. Para facilitar e padronizar a coleta dos dados de ingestão alimentar, foi confeccionado um álbum de medidas caseiras, específico para coleta de dados do projeto DICA Br. A padronização na coleta de dados foi realizada por meio de treinamento dos entrevistadores – presencial e com reforços presenciais ou *on-line*.

Ao realizar o R24h, o pesquisador deveria se atentar quanto à preparação dos alimentos e das refeições, verificando se o paciente estava seguindo a orientação do nutricionista, se estava conseguindo reduzir a quantidade de sal e óleo de preparação ou se nada fora modificado. Para padronização do registro dessas receitas no sistema Nutri quanti (Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil), o estudo DICA Br prevê três nomenclaturas distintas:

- a) Receita DICA Br: quando confirmado que o participante estava seguindo as orientações do nutricionista (previsto apenas para o GI); padronizado como receita com 0,5% de sal e 1% de óleo.
- b) Receita DOMICÍLIO: se o participante referisse ter reduzido a quantidade de sal e óleo na preparação; padronizado como receita com 1% de sal e 2% de óleo.
- c) Receita RESTAURANTE: se o participante referisse não ter modificado a forma de preparação das refeições; padronizado como receita com 1% de sal e 5% de óleo.

Foi priorizada a referência de tabelas brasileiras de composição dos alimentos^{139,140}; para os alimentos cuja composição não estivesse descrita nesta tabela, foi utilizado a tabela do USDA¹⁴¹. A determinação do percentual de sub-relato baseou-se no seguinte método:

$$\frac{(\text{energia relatada}) - (\text{necessidade energética estimada})}{\text{Necessidade energética estimada}} \times 100^{142}$$

4.8.9 Análises bioquímicas

Para a coleta do sangue, foi necessário que o paciente estivesse em jejum de 12 horas e que não tivesse ingerido álcool nas 72 horas anteriores à realização do procedimento. No dia anterior à consulta, o pesquisador do estudo DICA Br ligou ao participante, recordando-lhe tanto da consulta (data, hora e local), quanto do preparo para os exames.

O participante, ao chegar para a consulta da visita de 15 dias, foi encaminhado pelo nutricionista para a sala de coleta de sangue. O técnico de enfermagem responsável fez a coleta de 32 ml de sangue. Deste volume, 12 ml foram encaminhados para o laboratório de análise clínica do IDPC, que foi responsável pela quantificação de glicemia, perfil lipídico, insulinemia e PCR – exames inerentes ao estudo DICA Br. Os outros 20 ml foram coletados em 5 tubos com anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), por meio de punção venosa, e encaminhados para um dos pesquisadores responsáveis pelo presente projeto. O sangue foi centrifugado (1.000 rotações por minuto (RPM), 4 °C, 10 minutos), sendo o plasma aliquoteado em microtubos de 1,5 ml e armazenado em freezer -80 °C até o momento da análise dos biomarcadores inflamatórios e dos ácidos graxos plasmáticos.

4.8.9.1 Determinação das concentrações plasmáticas de glicose, insulina e perfil lipídico

A determinação da concentração plasmática de triacilglicerol, colesterol total, colesterol de alta densidade (HDL-c) e glicose foi realizada pelo método colorimétrico enzimático de química seca. Para a determinação da concentração plasmática do LDL-c, foi utilizada a fórmula de Friedewald¹²². A estimativa da resistência à insulina foi realizada por meio do cálculo do HOMA2, segundo Jonathan Levy *et al*¹⁴³.

4.8.9.2 Biomarcadores inflamatórios

O PCR foi dosado pelo método de quimioluminescência automatizada (*IMMULITE*®, DPC MedLab, Brasil). As concentrações plasmáticas dos biomarcadores inflamatórios IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-12 e adiponectina foram determinadas pela empresa Gênese, São Paulo (SP), com o auxílio do *kit* Lincoplex (Linco Research Inc., St. Charles, MO). Esta técnica utiliza microesferas com graduação de cores, cujo revestimento com anticorpo é específico para cada biomarcador inflamatório. Assim, cada cor de esfera capta um biomarcador. Ao entrar em contato com o plasma, as esferas se ligam aos seus respectivos biomarcadores, o anticorpo reage (com ficoeritina) emitindo fluorescência. A intensidade da fluorescência é diretamente proporcional à quantidade de biomarcador presente na amostra. Assim, a leitura realizada é feita pela cor da microesfera (identificando qual é o biomarcador presente na amostra) e pela intensidade da fluorescência (identificando a quantidade do biomarcador presente na amostra).

4.8.9.3 Perfil de ácidos graxos plasmáticos

As amostras foram derivatizadas por meio da técnica de esterificação direta¹⁴⁴ e sua composição foi determinada em cromatógrafo a gás (Agilent 7890 A GC System, Agilent Technologies Inc., Santa Clara, USA) equipado com coluna capilar de sílica de 60m de comprimento e 250 μ m de diâmetro interno (J&W DB-23 Agilent 122-236, Agilent Technologies Inc., Santa Clara, USA). Gás hélio de alta pureza foi utilizado em taxa de fluxo de 1 mL/min, com uma injeção de divisão de 50:1. A programação da temperatura da coluna foi: início a 80 °C, taxa de aquecimento de 5 °C/min até atingir a temperatura de 175 °C, seguido de outro gradiente de 3 °C/min até atingir 230 °C, cuja temperatura foi mantida por 5 min. As temperaturas do injetor e do detector foram de 250 °C e 280 °C, respectivamente. Os ácidos graxos foram identificados por meio da comparação dos seus tempos de retenção com

aqueles referentes a quatro padrões purificados de mistura de metil ésteres de ácidos graxos (Sigma Chemical Co.: 4-7801; 47085-U; 49453-U and 47885-U, Sigma-Aldrich® Co, Saint Louis, MO, USA). Os resultados foram expressos em % do total de ácidos graxos encontrados na amostra.

4.8.10 Sistema de entrada de dados

O gerenciamento dos dados do DICA Br foi realizado utilizando sistema desenvolvido para este estudo (<http://hcor.novatela.com.br/dicabr/>). Os dados foram transcritos a partir de prontuário-web, enviados para o centro coordenador do estudo DICA Br e incorporados em um banco de dados de validação. Para as informações dietéticas, foi utilizado o programa Nutri quanti.

Os dados do estudo DICA Br são todos coletados em ficha impressa (CRF-Case Report Form) (APÊNDICES 13 E 14), posteriormente transcritos e enviados via Internet. A assinatura é eletrônica a partir do acesso com senha pessoal e intransferível.

Os dados referentes ao projeto DICA Br foram fornecidos pelo centro coordenador do DICA Br, em forma de planilha Excel. Os dados referentes ao presente estudo foram tabulados separadamente em uma planilha eletrônica, mantendo a identificação dos participantes, pelo número, iniciais e data de nascimento. Para análise estatística, as planilhas foram unificadas.

4.8.10.1 Gerenciamento da qualidade dos dados

A consistência dos dados do CRF eletrônico e do Nutri quanti foi analisada considerando um plano de *queries* específico. O centro coordenador, a partir do seu próprio gerenciamento da qualidade dos dados, gerou relatórios mensais aos pesquisadores dos centros colaboradores do estudo DICA Br, que incluíam dúvidas e/ou indicação de inconsistência dos dados.

Além da avaliação realizada pelo centro coordenador do DICA Br, na presença de dúvidas quanto à alguma informação do banco de dados do presente estudo, a coordenadora do centro colaborador IDPC foi contatada – ou, presencialmente, conferimos a informação no CRF papel.

4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.9.1 Tratamento da variável nutriente

As variáveis dietéticas foram ajustadas pela energia, de acordo com método dos resíduos¹⁴⁵. A proposta consiste em controlar o fator de confusão dado pelo consumo total de energia, a partir de um modelo de regressão linear, com o total de calorias ingeridas como variável independente e o valor absoluto do nutriente como variável dependente.

- Cálculo do resíduo: O resíduo da regressão representa a diferença entre o consumo observado para cada um dos indivíduos e o consumo estimado para seu consumo de calorias.
- Cálculo da constante: A constante representa o consumo do nutriente estimado para a média do total de energia consumida pela população do estudo.
- Cálculo do nutriente ajustado: O nutriente ajustado é a soma entre a constante calculada e o resíduo.

A distribuição normal é um dos pressupostos teóricos para a análise de regressão linear. Entretanto, não são todos os nutrientes que apresentaram resíduos com distribuição normal. Para estes, optou-se por utilizar o modelo de regressão linear generalizado. O gráfico do tipo “envelope” foi elaborado para confirmar a melhor distribuição dos resíduos e para definição da família do modelo e o link para transformação.

4.17.1.1 Definição do modelo de ajuste para os nutrientes relatados no momento inicial

Modelo linear: ácido graxo saturado, ácido graxo monoinsaturado, ácido graxo poli-insaturado, ômega-6, magnésio, sódio.

Modelo linear generalizado com família normal (gaussiana) e *link identity*: proteína, lipídios, carboidrato, colesterol, selênio, vitamina C, ferro, zinco, cálcio, potássio.

Modelo linear generalizado com família normal (gaussiana) e *link log*: fibra alimentar.

Modelo linear generalizado com família gama: ômega-3, ácido graxo trans

4.17.1.2 Definição do modelo de ajuste para os nutrientes relatados no momento final

Modelo linear: lipídios, ômega-3, ácido graxo trans, magnésio, potássio.

Modelo linear generalizado com família normal (gaussiana) e *link identity*: proteína, carboidrato, ácido graxo saturado, ácido graxo monoinsaturado, ácido graxo poli-insaturado, ômega-6, fibra, colesterol, selênio, vitamina C, ferro, zinco, cálcio.

4.9.2 Análises estatísticas

As variáveis qualitativas são apresentadas na forma de tabelas de frequência segundo os grupos. Para comparação das frequências, foi utilizado o teste de qui-quadrado. Para aquelas variáveis cujo número absoluto fosse menor do que 10, foi utilizado o teste exato de Fisher.

A definição do tipo de distribuição das variáveis quantitativas foi dada a partir da observação da distribuição dos resíduos das variáveis. O impacto das intervenções sobre as variáveis quantitativas foi avaliado a partir do modelo de equações e estimativas generalizadas (GEE), sendo anotadas as diferenças entre os grupos, entre o tempo e a interação entre os grupos e o tempo.

Para o desfecho principal, foram propostos modelos ajustados por possíveis fatores de confusão, como (a) peso, IMC ou circunferência da cintura (variável quantitativa contínua); (b) medicação (variável qualitativa dicotômica); (c) comorbidades, como presença de diabetes melito tipo 2, hipertensão, dislipidemia (variável qualitativa dicotômica); fumo (variável qualitativa nominal); atividade física (variável qualitativa nominal); (d) concentração plasmática de colesterol total, LDL-c e glicemia (variável quantitativa contínua); e (e) escolaridade ou classe socioeconômica (variável qualitativa ordinal).

Para avaliar a associação entre o ácido graxo da dieta com o ácido graxo plasmático, foi realizado teste de correlação de *Spearman* ou *Pearson*, dependendo do comportamento da distribuição conjunta das medidas avaliadas por gráficos de dispersão. Também foi avaliada a associação entre os ácidos graxos plasmáticos com os marcadores inflamatórios.

O valor alfa de 0,05 foi adotado para rejeitar a hipótese de nulidade. Os *softwares* R (Versão 3.1.2, R Core Team, 2014, The R Foundation, Vienna, Austria) e SPSS (Statistical Package for Social Science, versão 22.0 para Windows, Chicado, IL, EUA) foram utilizados.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

Após seis meses de triagem, dos 398 participantes do estudo DICA Br no centro colaborador Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, 29 não realizaram a visita de 15 dias e, desse modo, não foram incluídos, conforme elegibilidade para o presente estudo. Os 369 indivíduos elegíveis foram distribuídos nos dois grupos de intervenção do estudo DICA Br – grupo intervenção (GI), com 183 indivíduos, e grupo controle (GC), com 186 indivíduos (Figura 3). Dos participantes do GI, 22 não realizaram a consulta de seis meses, sendo que um destes por óbito cardiovascular, totalizando perda de seguimento de 11,5% neste grupo. Dos participantes do GC, 30 participantes não realizaram a consulta de seis meses, sendo que 2 destes por óbito cardiovascular e outro por motivo de internação hospitalar para realização de procedimento de revascularização do miocárdio, totalizando perda de seguimento de 14,5%.

Figura 3. Fluxo dos participantes no estudo.

Quanto às características demográficas dos participantes do estudo (Tabela 1), em ambos os grupos, mais da metade dos participantes é do sexo masculino (GI= 66% e GC= 63%), analfabeta ou tem o ensino fundamental incompleto (GI= 59% e GC= 53%) e pertencente à baixa classe socioeconômica, representada pelas classes C1, C2 e E (GI= 51% e GC= 58%). Nenhuma das características demográficas foi significativamente diferente entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Características demográficas dos participantes do estudo, São Paulo

	Grupo intervenção (n=183)		Grupo controle (n=186)		p
	N	%	N	%	
Homens	121	66,1	117	62,9	0,519
Idade (média/DP)	64,6 (9,0)		64,1 (9,7)		0,633**
Classe econômica					
A1	0	0,0	0	0,0	0,749*
A2	7	4,5	8	5,3	
B1	21	13,5	20	13,2	
B2	48	30,8	36	23,7	
C1	46	29,5	52	34,3	
C2	32	20,5	29	19,1	
E	2	1,3	7	4,6	
Escolaridade					
Analfabeto	40	25,6	40	26,3	0,460*
Ensino fundamental incompleto	52	33,3	40	26,3	
Ensino fundamental completo	27	17,3	17	11,2	
Ensino médio	30	19,2	34	22,4	
Ensino superior	18	11,5	21	13,8	

Notas: *Teste exato de Fisher; ** Teste t de Student.

Quanto às características clínicas (Tabela 2), em ambos os grupos é observada prevalência de participantes sedentários (GI= 61% e GC= 64%). Quanto ao fumo, existe baixa prevalência do tabagismo em ambos os grupos (GI= 4,37% e GC= 7,53%); entretanto, a prevalência de ex-fumantes é alta (GI= 60% e GC= 55%). O principal evento cardiovascular definido como critério de inclusão para o estudo DICA Br foi a realização de angioplastia/*stent*/revascularização prévia (GI= 81% e GC= 78%). Dentre as comorbidades, a mais prevalente é a hipertensão (GI=97% e GC=95%), seguida da dislipidemia (GI=89% e GC=87%). Das medicações, em ambos os grupos, mais de 90% dos participantes fazem uso de

ácido acetilsalicílico (AAS) e antilipemiante, especificamente a estatina e, aproximadamente 85% dos participantes de ambos os grupos fazem uso do anti-hipertensivo da classe betabloqueador. Nenhuma característica clínica foi significativamente diferente entre os grupos.

Os participantes que apresentaram perda de seguimento (n=52) foram avaliados em relação às suas características no momento inicial do estudo. Esta análise teve objetivo de avaliar a presença de um viés nas análises futuras, isto é, alguma característica da população com perda de seguimento ter influenciado na perda e consequentemente nos resultados do estudo. Entretanto, segundo as comparações realizadas, os participantes com perda de seguimento em ambos os grupos, apresentaram características similares (APÊNDICE 15)

Tabela 2. Características clínicas dos participantes do estudo, São Paulo, 2013-2014

	Grupo intervenção (n=183)		Grupo controle (n=186)		p
	n	%	n	%	
Atividade física					
Sedentário	111	61,0	116	63,7	0,396*
Leve	66	36,3	57	31,3	
Moderada	5	2,8	9	5,00	
Intensa	0	0,00	0	0,00	
Evento cardiovascular prévio					
Assintomática	10	5,5	9	4,8	0,786
Tratada	148	80,9	145	78,0	0,937
IAM	64	35,0	71	38,2	0,524
AVCi	13	7,1	8	4,3	0,245*
Comorbidades					
HAS	178	97,3	176	94,6	0,199
DM	84	45,9	101	54,3	0,107
DLP	162	88,5	162	87,1	0,675
História Familiar de DAC	128	70,0	137	73,7	0,428
Fumo					
Fumantes	8	4,4	14	7,5	0,375*
Ex-fumante	109	59,7	102	54,8	
Nunca fumou	66	36,1	70	37,6	
Anticoagulante/antiagregante					
AAS	173	94,5	172	92,5	0,422
Clopidogrel	18	9,8	15	8,1	0,551
Warfarina	7	3,8	3	1,6	0,217*
outro	3	1,6	2	1,1	0,683*
Anti-hipertensivo					
Betabloqueadores	158	86,3	158	85,0	0,703
Diurético tiazídico	50	27,3	49	26,3	0,832
Inibidor da ECA	93	50,8	86	46,2	0,379
Bloqueadores de receptor angiotensina II	62	33,9	51	27,4	0,178
Antagonista de canais de cálcio	54	29,5	49	26,3	0,491
Antilipemiente					
Estatina	168	91,8	172	92,5	0,811
Hipoglicemiante					
Metformina	71	38,8	87	46,8	0,122
Insulina	30	16,4	33	17,7	0,731
outro	17	9,3	17	9,1	0,960

Notas:*Teste exato de Fisher; IAM (infarto agudo do miocárdio); AVCi (Acidente Vascular Cerebral isquêmico); HAS (hipertensão arterial sistêmica); DM (diabete melito tipo 2); DLP (dislipidemia); DAC (doença arterial coronariana); AAS (ácido acetilsalicílico); ECA (enzima conversora de angiotensina).

5.2 ANÁLISE DA ADESÃO À INTERVENÇÃO

A adesão à intervenção foi avaliada utilizando-se o índice da dieta proposta para o Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor. Foi observado aumento significativo no índice dietético no GI quando comparado ao grupo controle (Tabela 3). Tal resultado está relacionado ao aumento de 1,40 ponto no grupo verde e de 1,10 ponto no grupo azul, indicando maior consumo de frutas, verduras, legumes, feijões, leite e iogurtes desnatados e menor consumo de carnes, queijos, ovos e doces caseiros.

Tabela3. Média e desvio padrão (DP) da pontuação de adesão à dieta no momento *baseline* e 6 meses após as intervenções, segundo grupo de tratamento.

Após as intervenções, segundo grupo de tratamento:											
	Grupo intervenção				Grupo controle				tempo	grupo	interação
	baseline		6 meses		baseline		6 meses				
	media	DP	media	DP	media	DP	media	DP			
Adesão ao grupo verde	4,52	2,68	6,04	2,65	4,27	2,70	5,20	3,05	<0,001 ^a	0,020 ^b	0,141
Adesão ao grupo amarelo	3,50	3,41	4,03	3,41	3,46	3,33	3,63	3,43	0,146	0,434	0,468
Adesão ao grupo azul	5,86	4,39	6,96	4,05	5,68	4,37	5,15	4,45	0,358	0,006 ^b	0,008 ^c
Adesão ao grupo vermelho	2,22	3,01	1,92	2,81	1,93	2,82	1,95	2,84	0,517	0,574	0,464
Adesão ao total	16,10	7,14	18,95	6,36	15,34	6,88	15,93	7,32	0,001 ^a	0,001 ^b	0,031 ^c

Nota: teste utilizando o modelo de equações e estimativas generalizadas (GEE); a(diferença significativa entre as médias de *baseline* e 6 meses no GI); b(diferença significativa entre as médias do GC e GI no momento 6 meses); c(diferença significativa entre os deltas do GI e GC)

5.3 ANÁLISE DE SUB-RELATO DO VALOR ENERGÉTICO TOTAL DA DIETA NO R24H

Dos participantes do GI, 79%, no momento inicial, relataram algum grau de sub-relato do valor energético total da dieta a partir do R24h, sendo que a porcentagem média de energia sub-relatada foi de 24,8%. Após 6 meses de seguimento, 80% dos participantes relatam algum grau de sub-relato, sendo que a porcentagem média de energia sub-relatada foi de 25,7%. No GC, 76% dos participantes relataram algum grau de sub-relato no momento inicial, sendo a porcentagem média de energia sub-relatada de 19%; em 6 meses de seguimento, 75% relataram algum grau de sub-relato e a porcentagem média de energia sub-relatada foi 16%. Não foi encontrada diferença significativa entre a estimativa de percentual de energia sub-relatada entre os momentos inicial e final do estudo tanto para os indivíduos do GI quanto do GC (Figura 4). Assim como, no momento inicial, este percentual de energia sub-relatada foi

similar entre os grupos ($p=0,12$). Porém, em 6 meses, o GI apresenta maior percentual de energia sub-relatada ($p=0,006$).

Figura 4. Estimativa de percentual de energia sub-relatada como percentual da necessidade energética dos participantes do GI e GC, de acordo com o tempo de seguimento. GI=grupo intervenção, GC= grupo controle.

Legenda: GI (Grupo Intervenção); GC (Grupo Controle)

5.4 IMPACTO DA INTERVENÇÃO NA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

Em 6 meses de seguimento, não foi observada diferença significativa na concentração plasmática dos biomarcadores inflamatórios entre os grupos (Tabela 4). Após a realização da análise bruta da associação entre as intervenções e os biomarcadores, foram propostos modelos ajustados por possíveis fatores de confusão, como (a) peso, IMC ou circunferência da cintura; (b) medicação (AAS, estatina, metformina e insulina); (c) comorbidades; (d) concentração plasmática de colesterol total, LDL-c e glicemia; (e) atividade física; e (f)

escolaridade ou classe socioeconômica. O melhor modelo foi aquele ajustado pelas variáveis peso, sexo, resistência à ação da insulina, valor calórico total da dieta e percentual de sub-relato no R24h. As demais variáveis não ajustaram o modelo e, desse modo, foram retiradas. Para o modelo ajustado (Tabela 5), foi observado que os participantes do GC apresentaram aumento significativo da concentração plasmática de PCR após 6 meses de seguimento. Além disso, foi observada diferença significativa entre os deltas da concentração plasmática de PCR entre os grupos, evidenciado pelo aumento da concentração do biomarcador no GC e pela ausência de alteração no GI.

Apesar de não ajustarem o modelo, as medicações são consideradas importantes fatores de confusão e, por isso, foram avaliadas ao longo do tempo. Foi comparada, entre os momentos inicial e final (6 meses), a proporção de utilização dos medicamentos dos participantes de ambos os grupos de intervenção. A tabela disponível no APÊNDICE 16 destaca que não há diferença entre a proporção de medicamentos utilizados no GI e no GC, tanto no momento inicial quanto final do estudo.

Para avaliar a correlação entre a adesão à dieta e os marcadores inflamatórios, foi realizado o teste de regressão linear generalizada, com dados das variáveis no momento final do estudo. Primeiramente, construiu-se a densidade da variável dependente (marcadores inflamatórios). Todas as variáveis apresentaram assimetria na distribuição. Com uso do log da variável, conseguimos um gráfico mais simétrico. Para a adiponectina, foi utilizado o modelo linear generalizado da família normal-inversa. Já, para os demais marcadores, foi utilizado o modelo linear generalizado da família normal. Foi feita, primeiramente, a avaliação de um modelo bruto, sendo, posteriormente, ajustado. No modelo bruto, é evidenciada a associação inversa entre a adesão à recomendação de ingestão de alimentos do grupo verde e a IL-6 ($p=0,04$). Entretanto, após ajustes, a correlação perdeu significância (APÊNDICE 17).

Tabela 4. Média (IC 95%) das concentrações de marcadores bioquímicos inflamatórios no momento *baseline* e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento.

	Grupo intervenção						Grupo controle						tempo	grupo	interação
	baseline		6 meses				baseline		6 meses						
	média	IC (95%)	média	IC (95%)	delta	IC (95%)	média	IC (95%)	média	IC (95%)	delta	IC (95%)			
PCR (mg/L)	8,50	(5,90;12,37)	8,70	(7,32;10,30)	0,20	(-4,44;4,73)	5,55	(4,78;6,41)	8,80	(6,82;11,47)	3,25	(0,18;6,44)	0,050	0,120	0,068
Adiponectina (ng/ml)	8833,30	(7898,27;9879,01)	8668,29	(7883,08;9532,00)	-165,01	(-823,63;493,62)	9031,72	(8026,71;10162,57)	9071,87	8117,48;10138,48)	40,15	(-814,41;894,72)	0,752	0,654	0,609
IL10 (pm/ml)	22,32	(19,08;26,11)	21,51	(18,87;24,53)	-0,80	(-4,41;2,80)	23,54	(19,79;27,94)	23,91	(20,50;27,90)	0,38	(-5,02;5,77)	0,846	0,418	0,621
IL12 (pm/ml)	5,96	(2,79;12,71)	6,03	(2,90;12,54)	0,07	(-0,90;1,04)	5,81	(3,13;10,78)	5,09	(3,16;8,18)	-0,72	(3,13;1,68)	0,446	0,834	0,364
IL1B (pm/ml)	0,95	(0,53;1,70)	2,09	(0,66;6,64)	1,14	(-2,06;4,34)	2,51	(0,68;9,31)	2,14	(0,52;8,81)	-0,37	(-0,94;0,20)	0,307	0,520	0,125
IL6 (pm/ml)	8,49	(6,69;10,77)	7,19	(5,85; 8,58)	-1,29	(-3,04;0,45)	7,98	(5,84;10,90)	8,07	(5,85;11,16)	0,09	(-1,36;1,56)	0,142	0,888	0,090
IL8 (pm/ml)	5,01	(4,54;5,53)	4,74	(4,28;5,24)	-0,28	(-0,82;0,27)	4,76	(4,35;5,21)	4,54	(4,18;4,93)	-0,22	(-0,75;0,32)	0,089	0,439	0,866
TNF-α (pm/ml)	8,00	(7,19;8,90)	7,86	(7,10;8,70)	-0,14	(-0,77;0,50)	8,51	(7,50;9,66)	8,19	(7,39;9,07)	-0,32	(-1,43;0,78)	0,335	0,488	0,712

Legenda: análise por modelo de equações e estimativas generalizadas (GEE); PCR (proteína C reativa); IL (interleucina); TNF-α (Fator de necrose tumoral-α)

Tabela 5. Média (IC 95%) das concentrações de marcadores bioquímicos inflamatórios no momento *baseline* e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento. Análise ajustada

	Grupo intervenção						Grupo controle						tempo	grupo	interação
	baseline		6 meses				baseline		6 meses						
	média	IC (95%)	média	IC (95%)	delta	IC (95%)	média	IC (95%)	média	IC (95%)	delta	IC (95%)			
PCR (mg/L)	8,25	(5,90; 12,2)	8,70	(7,20; 10,2)	0,45	(-3,33;3,34)	5,50	(4,60; 6,00)	9,00	6,90; 11,10	3,50	(-0,24; 0,28)	0,011 ^a	0,084	0,030 ^b
Adiponectina (ng/ml)	8750,68	(7830,11; 9779,48)	8729,17	(7946,38; 9590,00)	-21,51	(-515,88; 472,86)	8955,25	(7979,00;1005,10)	8939,00	(8035,14;9944,00)	-16,25	(-623,89; 590,64)	0,924	0,751	0,989
IL10 (pm/ml)	22,13	(18,89; 25,94)	20,89	(18,40; 23,72)	-1,25	(-3,82; 1,33)	23,15	(19,35; 27,68)	23,93	(20,43; 28,03)	0,79	(-3,31; 4,89)	0,819	0,364	0,395
IL12 (pm/ml)	5,95	(2,77; 12,78)	5,94	(2,78; 12,69)	-0,01	(-0,71; 0,69)	5,82	(3,08; 11,00)	5,14	(3,16; 8,35)	-0,68	(-2,52; 1,17)	0,443	0,862	0,452
IL1B (pm/ml)	1,96	(0,00; 1,33)	2,21	(0;1,71)	0,25	(-91,56; 92,00)	2,07	(0,00; 1,74)	1,47	(0,00; 1,65)	-0,60	(-234,80; 233,57)	0,368	0,736	0,013
IL6 (pm/ml)	8,60	(0,00; 4,06)	7,46	(0,00; 3,84)	-1,14	(-172,02;169,74)	7,85	(0,00; 3,84)	8,11	(0,00; 4,43)	0,26	(-39,55; 40,07)	0,408	978,000	0,118
IL8 (pm/ml)	5,04	(0,00; 7,05)	4,71	(0,00; 6,69)	-0,33	(-29,54; 28,89)	4,60	(0,00; 6,45)	4,40	(0,00; 6,20)	-0,20	(-18,30; 17,90)	0,077	0,170	0,727
TNF-α (pm/ml)	8,05	(0,00; 2,87)	7,89	(0,00; 2,88)	-0,16	(-11,49; 11,18)	8,48	(0,00; 2,92)	8,25	(0,00; 3,02)	-0,23	(-16,51; 16,04)	0,501	0,526	0,896

Legenda: análise por modelo de equações e estimativas generalizadas (GEE) ajustado por sexo, resistência à insulina, peso, kcal e percentual de subrelato da dieta detectado pelo R24h; PCR (proteína C reativa); IL (interleucina); TNF-α (Fator de necrose tumoral-α); a(diferença significativa encontrada entre a média do baseline e de 6 meses no GC); b(diferença significativa encontrada entre os deltas do GI e GC)

5.5 IMPACTO DA INTERVENÇÃO NOS PARÂMETROS CLÍNICOS E ANTROPOMÉTRICOS

Quanto aos parâmetros clínicos e antropométricos (Tabela 6), nenhuma característica diferiu entre os grupos no momento inicial do estudo. Após 6 meses de seguimento, o GI reduziu significativamente o peso, a circunferência da cintura e o IMC ($p=0,002$; $p=0,001$ e $p=0,001$, respectivamente); entretanto, apesar de o GC não ter modificado significativamente seus parâmetros antropométricos, essa redução encontrada no GI não foi diferente significativamente em relação ao GC (p -interação= $0,291$, $p=0,212$ e $p=582$, respectivamente). Apesar de significativa, a redução do peso no GI, de 1,64kg ou 2% do peso corporal em 6 meses de seguimento, não é clinicamente relevante.

A PAS e a PAD foram reduzidas significativamente em ambos os grupos, após os 6 meses de seguimento. No GC, verificou-se redução significativa do HDL-c após 6 meses de seguimento ($p= 0,026$). Entretanto, esta redução não é considerada clinicamente relevante (redução de 1,82 mg/dl).

Referente ao hemograma, a contagem de monócitos aumentou significativamente no GC ao final de 6 meses do ensaio clínico em relação ao momento *baseline* (Tabela 7).

5.6 CONCENTRAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS PLASMÁTICOS E COMPOSIÇÃO NUTRICIONAL DA DIETA APÓS 6 MESES DE SEGUIMENTO

A concentração plasmática de ácidos graxos no momento inicial do estudo não diferiu entre os grupos. Após 6 meses de seguimento, foi observada diferença significativa entre os deltas (teste de interação) da concentração plasmática do ácido graxo alfa-linolênico, membro da família ômega-3 (Tabela 8). O delta do GI é positivo (aumento de 0,04%), enquanto o delta do GC é negativo (redução 0,04%) ($p=0,008$). A concentração dos outros ácidos graxos não diferiu após a intervenção e nem entre os grupos.

Por outro lado, o impacto das intervenções no consumo de ácidos graxos, observado a partir da coleta de dados do R24h, não indica efeito da intervenção do GI no ômega-3, mas sim na redução do ômega-6 (Tabela 9). Também a partir dos dados obtidos pelo R24h, foi

observada redução calórica significativa da dieta do GI, a qual está associada à redução significativa da ingestão de carboidratos e de lipídios totais da dieta. No GC, não houve redução significativa do valor calórico total da dieta, entretanto, também apresentou redução significativa em relação à ingestão de lipídios. A redução significativa do consumo total de lipídios da dieta foi acompanhada por redução da ingestão de ácidos graxos poli-insaturados e monoinsaturados em ambos os grupos e de ácidos graxos saturados no GI. Além destes resultados, apesar de não clinicamente relevante, o GI apresentou redução significativamente diferente do GC em relação ao consumo do colesterol (p -interação=0,036).

Tabela 6. Média (IC 95%) dos fatores de risco cardiovascular no momento *baseline* e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento.

	Grupo intervenção						Grupo controle						tempo	grupo	interação
	baseline		6 meses				baseline		6 meses						
	média	IC (95%)	média	IC (95%)	delta	IC (95%)	média	IC (95%)	média	IC (95%)	delta	IC (95%)			
Peso (kg)	78,05	(75,57;80,35)	76,41	(73,99;78,83)	-1,64	(-3,00;-0,27)	76,65	(74,53;78,76)	75,84	(73,59;78,08)	-0,81	(-2,35;0,73)	0,002 ^a	0,536	0,291
Circunferência	100,81	(99,05;102,58)	99,10	(97,19;101,00)	-1,71	(3,00;0,43)	100,21	(98,50;101,91)	99,43	(97,68;101,19)	-0,77	(-2,29;0,74)	0,001 ^a	0,912	0,212
IMC (kg/m2)	29,63	(28,89;30,39)	29,12	(28,34;29,90)	-0,51	(-0,98;-0,05)	29,12	(28,43;29,83)	28,75	(27,99;29,52)	-0,37	(-0,89;0,15)	0,001 ^a	0,401	0,582
Colesterol tota	164,49	(159,32;169,66)	161,60	(155,68;167,51)	-2,89	(-9,64;3,85)	156,75	(151,54;161,96)	154,25	(148,39;160,12)	-2,50	(-8,86;3,87)	0,125	0,036 ^c	0,910
LDL (mg/dl)	85,53	(81,20;89,86)	84,60	(80,00;89,90)	-0,94	(-6,59;4,72)	79,88	(76,12;83,63)	80,58	(75,88;85,28)	0,70	(-4,53;5,94)	0,937	0,082	0,574
HDL (mg/dl)	44,80	(42,87;46,72)	44,34	(42,49;46,18)	-0,46	(-2,13;1,20)	46,66	(44,43;48,89)	44,84	(42,81;46,87)	-1,82	(-3,96;0,32)	0,026 ^b	0,383	0,185
Triacilglicerol (	174,81	(158,73;190,88)	166,58	(146,51;186,65)	-8,23	(-29,66;13,20)	154,64	(139,49;169,79)	142,82	(131,83;153,80)	-11,83	(-28,79;5,24)	0,053	0,032 ^c	0,625
Glicemia (mg/l	111,64	(105,87;117,72)	115,86	(108,96;123,19)	4,22	(-4,22;12,66)	111,57	(105,25;118,27)	110,31	(105,23;115,63)	-1,26	(-9,45;6,92)	0,515	0,473	0,219
Insulina (uiu/ml	11,86	(10,39;13,53)	11,33	(9,46;11,79)	-0,53	(-2,90;1,84)	11,29	(10,12;12,59)	10,56	(9,46;11,79)	-0,72	(-2,17;0,73)	0,229	0,463	0,822
HOMA	1,51	(1,35;1,68)	1,39	(1,24;1,54)	-0,12	(-0,35;0,11)	1,49	(1,35;1,64)	1,47	(1,32;1,64)	-0,02	(-0,23;0,18)	0,209	0,723	0,374
Pressão arteri	133,43	(130,26;136,59)	127,47	(124,53;130,41)	-5,96	(-10,02;-1,90)	132,66	(129,53;135,79)	124,23	(121,29;127,18)	-8,43	(-13,30;-3,57)	<0,001 ^{a,b}	0,277	0,303
Pressão arteri	78,11	(76,02;80,21)	72,93	(71,13;74,72)	-5,18	(-8,25;-2,13)	78,22	(76,26;80,17)	71,49	(69,72;73,25)	-6,73	(-9,62;-3,84)	<0,001 ^{a,b}	0,555	0,335

Legenda: análise por modelo de equações e estimativas generalizadas (GEE); a(diferença significativa encontrada entre as médias do momento *baseline* e 6 meses no GI); b(diferença significativa encontrada entre as médias do momento *baseline* e 6 meses no GC); c(diferença significativa encontrada entre as médias do momento *baseline* do GI e momento 6m do GC); IMC (índice de massa corporal); LDL (colesterol de baixa densidade); HDL (colesterol de alta densidade); HOMA (índice de resistência a insulina)

Tabela 7. Média (IC 95%) dos parâmetros do hemograma no momento *baseline* e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento.

	Grupo intervenção						Grupo controle						tempo	grupo	interação
	baseline		6 meses		delta	IC (95%)	baseline		6 meses		delta	IC (95%)			
	média	IC (95%)	média	IC (95%)			média	IC (95%)	média	IC (95%)					
Eritrocito	4,71	(4,64;4,78)	4,69	(4,61;4,77)	-0,02	(-0,08;0,04)	4,75	(4,66;4,82)	4,72	(4,64;4,80)	-0,03	(-0,11;0,07)	0,332	0,579	0,919
Hemoglobina (10^6/mm3)	13,73	(13,51;13,91)	13,70	(13,47;13,92)	-0,04	(-0,20;0,19)	13,77	(13,50;13,92)	13,75	(13,52;13,99)	-0,02	(-0,15;0,24)	0,733	0,859	0,631
Hematócrito (g/dl)	41,70	(40,97;42,15)	40,80	(40,19;41,45)	-0,90	(-1,31;-0,16)	41,81	(41,02;42,32)	40,89	(40,21;41,56)	-0,92	(-1,14;-0,15)	<0,001 ^{a,b}	0,835	0,893
VCM %	88,60	(87,68;89,30)	87,24	(86,37;88,10)	-1,36	(-1,92;-0,59)	88,33	(87,43;89,09)	86,81	(85,84;87,68)	-1,52	(-2,25;-0,64)	<0,001 ^{a,b}	0,569	0,633
HCM (fl)	29,22	(28,88;29,51)	29,30	(28,94;29,67)	0,08	(-0,17;0,39)	29,14	(28,75;29,42)	29,24	(28,86;29,63)	0,10	(-0,15;0,47)	0,092	0,729	0,752
CHCM (pg)	33,03	(32,76;33,31)	33,63	(33,31;33,96)	0,60	(0,29;0,90)	32,99	(32,70;33,20)	33,66	(33,37;33,96)	0,67	(0,42;1,00)	<0,001 ^{a,b}	0,893	0,486
RDW (g/dl)	13,99	(13,83;14,13)	13,84	(13,68;13,99)	-0,15	(-0,34;0,06)	14,06	(13,90;14,23)	13,97	(13,79;14,15)	-0,08	(-0,32;0,13)	0,043 ^a	0,293	0,687
Plaquetas (%)	224,74	(215,65;234,41)	224,26	(214,40;234,11)	-0,49	(-9,44;7,90)	237,01	(228,25;245,82)	233,66	(223,55;243,76)	-3,35	(-11,27;4,52)	0,351	0,101	0,558
Leucócito total (Mil/mm3)	7,07	(6,75;7,31)	7,11	(6,83;7,40)	0,05	(-0,20;0,37)	6,95	(6,67;7,20)	7,12	(6,81;7,43)	0,17	(-0,12;0,49)	0,085	0,812	0,502
Neutrófilo (Mil/mm3)	4,36	(4,11;4,54)	4,35	(4,14;4,57)	-0,01	(-0,19;0,25)	4,23	(4,02;4,43)	4,35	(4,11;4,59)	0,12	(-0,13;0,37)	0,240	0,718	0,454
Neutrófilo (%)	61,00	(59,59;62,15)	60,72	(59,38;62,06)	-0,27	(-1,29;1,00)	60,11	(59,02;61,40)	60,39	(59,05;61,72)	0,28	(-1,19;1,54)	0,968	0,566	0,635
Neutrófilo segmentados (Mil/mm3)	4,36	(4,11;4,54)	4,36	(4,14;4,57)	0,03	(-0,19;0,26)	4,24	(4,02;4,43)	4,33	(4,09;4,56)	0,10	(-0,16;0,35)	0,319	0,657	0,636
Neutrófilo segmentados (%)	61,00	(59,59;62,15)	60,83	(59,38;62,02)	-0,04	(-1,21;1,13)	60,19	(59,13;61,46)	60,15	(58,75;61,55)	-0,15	(-1,64;1,35)	0,798	0,469	0,889
Eosinófilo (Mil/mm3)	0,26	(0,23;0,30)	0,27	(0,23;0,31)	0,01	(-0,02;0,04)	0,24	(0,21;0,28)	0,25	(0,23;0,29)	0,01	(-0,02;0,04)	0,231	0,530	0,760
Eosinófilo (%)	3,75	(3,30;4,30)	3,73	(3,31;4,26)	-0,02	(-0,43;0,39)	3,54	(3,19;4,04)	3,61	(3,31;4,26)	0,07	(-0,33;0,39)	0,938	0,604	0,820
Basófilo (Mil/mm3)	0,04	(0,04;0,05)	0,05	(0,04;0,05)	0,01	(0,00;0,01)	0,04	(0,04;0,05)	0,05	(0,04;0,05)	0,01	(0,00;0,01)	<0,001 ^{a,b}	0,786	0,772
Basófilo (%)	0,06	(0,56;0,64)	0,66	(0,62;0,73)	0,06	(0,00;0,14)	0,60	(0,57;0,65)	0,65	(0,62;0,74)	0,05	(0,00;0,14)	<0,001 ^{a,b}	0,790	0,867
Monócitos (Mil/mm3)	0,48	(0,45;0,50)	0,48	(0,45;0,50)	0,00	(-0,02;0,03)	0,46	(0,43;0,48)	0,49	(0,43;0,48)	0,04	(0,47;0,52)	0,005 ^b	0,936	0,010 ^c
Monócitos (%)	6,83	(6,57;7,11)	6,75	(6,49;7,02)	-0,08	(-0,36;0,18)	6,71	(6,43;6,93)	7,04	(6,75;7,35)	0,34	(0,07;0,66)	0,069	0,716	0,003 ^c
Linfócitos típicos (Mil/mm3)	1,92	(1,83;2,02)	1,94	(1,85;2,04)	0,02	(-0,07;0,11)	1,96	(1,86;2,03)	1,98	(1,87;2,08)	0,02	(-0,07;0,14)	0,332	0,649	0,781
Linfócitos típicos (%)	27,75	(26,77;28,97)	27,81	(26,67;28,95)	0,06	(-1,10;0,98)	28,86	(27,63;29,85)	28,33	(27,07;29,59)	-0,53	(-1,72;0,89)	0,454	0,366	0,575
Linfócitos total (Mil/mm3)	1,92	(1,83;2,02)	1,94	(1,85;2,04)	0,02	(-0,07;0,11)	1,94	(1,84;2,02)	1,98	(1,87;2,08)	0,05	(-0,06;0,16)	0,218	0,738	0,577
Linfócitos total (%)	27,75	(26,77;28,97)	27,70	(26,51;28,88)	-0,17	(-1,27;0,93)	28,52	(27,22;29,56)	28,33	(27,07;29,59)	-0,06	(-1,50;1,37)	0,736	0,460	0,878

Legenda: análise por modelo de equações e estimativas generalizadas (GEE); a(diferença significativa encontrada entre as médias do momento *baseline* e 6 meses no GI); b(diferença significativa encontrada entre as médias do momento *baseline* e 6 meses no GC); c(diferença significativa encontrada entre os deltas do GI e GC); VCM (volume corpuscular médio); HCM (hemoglobina corpuscular média); CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média); RDW (*Red Cell Distribution Width*).

Tabela 8. Média (IC 95%) dos ácidos graxos plasmáticos no momento *baseline* e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento.

	Grupo intervenção						Grupo controle						tempo	grupo	interação
	baseline		6 meses		delta	IC (95%)	baseline		6 meses		delta	IC (95%)			
	média	IC (95%)	média	IC (95%)			média	IC (95%)	média	IC (95%)					
Mirístico - C14:0 (%)	0,13	(0,47;0,59)	0,56	(0,50;0,63)	0,03	(-0,05;0,12)	0,54	(0,47;0,61)	0,51	(0,46;0,57)	-0,03	(-0,10;0,05)	0,899	0,581	0,153
Palmítico - C16:0 (%)	24,86	(24,26;25,47)	25,00	(24,41;25,59)	0,14	(-0,55;0,82)	24,91	(24,31;25,50)	24,89	(24,28;25,51)	-0,01	(-0,58;0,55)	0,710	0,938	0,655
Palmitoleico - C16:1 (%)	1,70	(1,58;1,82)	1,73	(1,61;1,86)	0,04	(-0,10;0,17)	1,71	(1,59;1,83)	1,68	(1,57;1,80)	-0,02	(-0,14;0,09)	0,877	0,802	0,381
Esteárico - C18:0 (%)	11,86	(11,56;12,16)	11,89	(11,61;12,17)	0,03	(-0,29;0,35)	12,04	(11,74;12,35)	12,17	(11,89;12,45)	0,13	(-0,20;0,46)	0,361	0,219	0,573
Oleico - C18:1 (%)	21,01	(20,34;21,69)	21,13	(20,49;21,78)	0,12	(-0,54;0,79)	20,54	(19,96;21,13)	20,38	(19,77;21,00)	-0,16	(-0,91;0,59)	0,915	0,142	0,456
Linoleico - C18:2 (%)	22,49	(21,84;23,13)	22,43	(21,77;23,09)	-0,06	(-0,74;0,63)	22,55	(21,96;23,15)	22,56	(21,89;23,22)	0,00	(-0,63;0,64)	0,886	0,823	0,864
α-linolênico- C18:3 (%)	0,71	(0,67;0,76)	0,75	(0,70;0,80)	0,04	(-0,02;0,09)	0,75	(0,69;0,80)	0,70	(0,66;0,75)	-0,04	(-0,10;0,02)	0,851	0,793	0,008 ^a
Eicosatrienoico - C20:3 (%)	2,55	(2,44;2,67)	2,51	(2,41;2,63)	-0,04	(-0,15;0,07)	2,55	(2,45;2,65)	2,55	(2,44;2,66)	0,01	(-0,13;0,14)	0,608	0,819	0,502
Araquidônico -C20:4 (%)	10,90	(10,40;11,41)	10,66	(10,19;11,12)	-0,24	(-0,74;0,25)	11,10	(10,67;11,54)	11,25	(10,79;11,70)	0,14	(-0,42;0,70)	0,718	0,197	0,174
Eicosapentaenoico - C20:5 (%)	0,71	(0,65;0,79)	0,70	(0,64;0,76)	-0,01	(-0,08;0,06)	0,73	(0,66;0,80)	0,67	(0,63;0,71)	-0,06	(-0,13;0,02)	0,062	0,765	0,234
Docosapenatenoico - C22:5 (%)	0,91	(0,87;0,95)	0,91	(0,88;0,95)	0,00	(-0,04;0,04)	0,97	(0,92;1,01)	0,97	(0,92;1,01)	0,00	(-0,05;0,05)	0,952	0,051	0,892
Docosahexaenoico - C22:6 (%)	2,72	(2,53;2,89)	2,64	(2,42;2,72)	-0,08	(-0,25;0,10)	2,57	(2,42;2,72)	2,59	(2,45;2,72)	0,01	(-0,15;0,18)	0,511	0,339	0,328

Legenda: análise por modelo de equações e estimativas generalizadas (GEE); a(diferença significativa encontrada entre os deltas do GI e GC)

Tabela 9. Composição nutricional da dieta (média; IC 95%) no momento *baseline* e 6 meses após a intervenção, segundo grupo de tratamento.

	Grupo intervenção						Grupo controle						tempo	grupo	interação
	baseline		6 meses		delta	IC (95%)	baseline		6 meses		delta	IC (95%)			
	média	IC (95%)	média	IC (95%)			média	IC (95%)	média	IC (95%)					
Energia (kcal)	1364,48	(1295,32;1433,64)	1403,99	(1087;1217,31)	39,51	(19,81;228,55)	1152,63	(1321,89;1486,09)	1299,62	(1218,71;1380,54)	146,99	(105,24;318,45)	<0,001 ^a	0,034 ^c	0,083
Carboidrato (g)	179,51	(174,16;184,94)	160,49	(155,01;166,16)	-19,02	(-29,71;-8,33)	180,12	(174,89;185,51)	161,31	(156,03;166,76)	-18,81	(-27,83;-9,80)	<0,001 ^a	0,083	0,969
Carboidrato (%)	52,25	(51,04;54,01)	53,49	(51,69;55,32)	0,99	(-2,25;4,22)	52,11	(50,56;53,66)	52,38	(50,58;54,18)	0,27	(-2,62;3,16)	0,444	0,394	0,664
Proteína (g)	60,93	(58,19;63,81)	60,66	(57,86;63,59)	-0,35	(-5,48;4,93)	62,30	(59,25;65,52)	59,84	(56,79;63,63)	-2,46	(-7,67;2,75)	0,328	0,872	0,435
Proteína (%)	17,50	(16,74;18,32)	19,62	(18,69;20,60)	2,12	(0,50;3,73)	18,14	(17,33;18,99)	18,97	(18,08;20,16)	0,95	(-0,71;2,61)	<0,001 ^a	0,878	0,180
Lipídios (g)	49,81	(47,84;51,87)	41,43	(39,44;43,52)	-8,38	(-12,26;-4,50)	48,85	(47,08;50,69)	40,95	(39,49;43,05)	-7,62	(-10,64;-4,59)	<0,001 ^a	0,593	0,724
Lipídios (%)	30,94	(29,67;32,26)	28,13	(26,64;29,70)	-2,81	(-5,42;-0,21)	30,56	(29,39;31,77)	29,15	(27,88;30,47)	-1,41	(-3,61;0,79)	<0,001 ^a	0,661	0,278
Ácido graxo saturado (g)	15,15	(14,36;15,99)	12,40	(11,68;13,33)	-2,67	(-4,22;-1,12)	15,23	(14,54;16,14)	12,99	(12,31;14,02)	-2,19	(-3,53;-0,84)	<0,001 ^{ab}	0,335	0,476
Ácido graxo saturado (%)	15,11	(8,89;9,96)	8,32	(7,76;8,92)	-1,18	(-2,14;-0,04)	9,56	(9,06;10,08)	9,18	(8,61;9,78)	-0,37	(-1,26;0,49)	0,005 ^a	0,091	0,152
Ácido graxo monoinsaturado (g)	13,98	(13,58;15,30)	12,50	(11,52;13,55)	-1,92	(-3,70;-0,13)	13,30	(13,60;15,24)	11,43	(10,86;12,24)	-2,88	(-4,26;-1,48)	<0,001 ^{ab}	0,225	0,224
Ácido graxo monoinsaturado (%)	8,50	(8,03;8,99)	8,43	(7,74;9,19)	-0,07	(-1,15;1,03)	8,42	(8,00;8,85)	7,99	(7,52;8,48)	-0,45	(-1,26;0,39)	0,335	0,356	0,467
Ácido graxo poliinsaturado (g)	14,57	(13,74;15,45)	11,67	(11,07;12,54)	-2,79	(-4,33;-1,25)	13,36	(12,71;14,21)	11,76	(11,20;12,75)	-1,50	(-2,76;-0,22)	<0,001 ^{ab}	0,301	0,106
Ácido graxo poliinsaturado (%)	9,08	((8,55;9,64)	8,40	(7,88;8,94)	-0,68	(-1,66;0,30)	8,40	(7,92;8,91)	8,43	(7,91;8,99)	0,04	(-0,83;0,90)	0,203	0,276	0,155
Ácido graxo ômega-6 (g)	11,84	(11,19;12,82)	8,90	(8,34;9,68)	-2,98	(-4,40;-1,58)	10,70	(10,24;11,51)	9,63	(9,06;10,55)	-1,09	(-2,25;0,09)	<0,001 ^a	0,843	0,007 ^d
Ácido graxo ômega-3 (g)	1,58	(1,07;1,25)	1,07	(1,55;1,79)	0,49	(0,31;0,67)	1,39	(1,08;1,31)	1,12	(1,40;1,60)	0,31	(0,15;0,45)	<0,001 ^{ab}	0,427	0,061
ômega6/ômega3	9,23	(8,90;9,56)	8,89	(8,55;9,25)	-0,34	(-0,92;0,24)	9,40	(8,55;9,25)	9,26	(8,90;9,63)	-0,14	(-0,72;0,44)	0,122	0,147	0,512
Fibra (g)	20,61	(19,90;22,24)	20,81	(19,97;22,51)	0,59	(-1,92;3,11)	18,67	(17,25;20,21)	19,55	(18,19;21,97)	1,32	(-1,70;4,35)	0,591	0,640	0,662
Colesterol (mg)	184,41	(169,41;202,99)	170,23	155,14;192,02)	-12,84	(-44,25;18,57)	161,70	(155,08;182,34)	186,34	(171,36;212,81)	22,80	(-9,69;55,30)	0,559	0,975	0,036 ^d

5.7 CORRELAÇÃO ENTRE OS ÁCIDOS GRAXOS DA DIETA E DO PLASMA

Foi avaliada a correlação entre os ácidos graxos da dieta e do plasma, tanto no momento inicial quanto no momento final do estudo (Tabela 10).

Tabela 10. Correlação entre os ácidos graxos da dieta e do plasma.

	Inicial		6 meses		total	
	r	p	r	p	r	p
AGS da dieta x ácido graxo mirístico do plasma	0,13	0,036	0,04	0,502	0,06	0,143
AGS da dieta x ácido graxo palmítico do plasma	0,09	0,147	0,04	0,486	0,05	0,26
AGS da dieta x ácido graxo esteárico do plasma	0,01	0,868	0,1	0,112	0,09	0,05
AGP da dieta x ácido graxo linoleico do plasma	0,18	0,002	0,12	0,045	0,15	<0,001
AGP da dieta x ácido graxo alfa-linolênico do plasma	0,15	0,017	0,151	0,014	0,15	<0,001
Ômega6 da dieta x ácido graxo linoleico do plasma	0,17	0,006	0,11	0,069	0,16	<0,001
Ômega6 da dieta x ácido graxo araquidônico do plasma	-0,01	0,912	-0,05	0,373	0,01	0,799
Ômega3 da dieta x ácido graxo alfa-linolênico do plasma	0,2	0,001	0,11	0,073	0,16	<0,001
Ômega3 da dieta x ácido graxo EPA do plasma	0,01	0,816	0,02	0,751	-0,03	0,47
Ômega3 da dieta x ácido graxo DHA do plasma	-0,04	0,544	0,01	0,986	-0,04	0,394
AGM da dieta x ácido graxo oleico do plasma	0,02	0,745	0,01	0,973	-0,02	0,573
AGM da dieta x ácido graxo palmitoleico	-0,06	0,383	-0,06	0,363	-0,01	0,769

Legenda: AGS (ácido graxo saturado); AGP (ácido graxo poli-insaturado); AGM (ácido graxo monoinsaturado)

Foi observada correlação significativa entre o total de ácidos graxos saturados da dieta e a concentração plasmática do ácido graxo saturado mirístico somente no momento inicial. Quanto ao total de ácidos graxos poli-insaturados da dieta, estes se correlacionaram positiva e significativamente com o ácido graxo linoleico e o alfa-linolênico plasmático, tanto no momento inicial quanto no final. Dentre os ácidos graxos poli-insaturados, no momento inicial, o ômega 6 da dieta se correlacionou positiva e significativamente com o ácido graxo linoleico do plasma, no momento inicial, enquanto os ácidos graxos ômega 3 da dieta se correlacionaram apenas com o alfa-linolênico, não havendo correlação significativa no momento final (6 meses). O total de ácidos graxos monoinsaturados não se correlacionou com nenhum ácido graxo plasmático em nenhum momento da pesquisa.

6 DISCUSSÃO

Os participantes do estudo DICA Br do centro colaborador IDPC, que apresentaram dados completos na visita inicial, compuseram a amostra total do presente estudo. Após 6 meses de seguimento, foi avaliado o impacto das intervenções dietéticas nos parâmetros inflamatórios dos participantes. Em ambos os grupos de tratamento, não foi observado efeito da intervenção nas concentrações plasmáticas dos biomarcadores inflamatórios avaliados. Porém, após ajuste do modelo pelas variáveis sexo, peso, valor calórico total da dieta, percentual de sub-relato e presença de resistência à ação da insulina, foi observado aumento significativo da concentração plasmática da PCR no GC, enquanto o GI não apresentou alteração na concentração deste biomarcador inflamatório. Este resultado pode demonstrar que, apesar de não impactar na concentração plasmática dos biomarcadores inflamatórios, os participantes do GI tiveram o benefício de não ter sua PCR aumentada durante o período de estudo.

A dieta do Mediterrâneo é considerada o padrão de dieta mais avaliado e associado à redução do risco cardiovascular. Na prevenção primária, o impacto dessa dieta na concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios pode explicar o mecanismo do efeito protetor previsto pela dieta^{146,147}. No estudo PREDIMED⁸⁵, 7.447 indivíduos foram randomizados em três grupos: (a) dieta do Mediterrâneo suplementada com azeite de oliva (um litro por semana), (b) dieta do Mediterrâneo suplementada com castanhas (30g por dia) e (c) dieta com baixo teor de lipídios. Após 4,8 anos de seguimento, os participantes de ambos os grupos apresentaram significativo menor número de eventos cardiovasculares do que os participantes do grupo controle (desfecho combinado de IAM, AVC ou morte cardiovascular) (HR:0,70, IC 95%: 0,53-0,91, para dieta do Mediterrâneo suplementada com azeite *versus* dieta controle, e HR:0,70, IC 95%: 0,53-0,94, para uma dieta do Mediterrâneo suplementada com castanhas *versus* a dieta controle). Os 772 primeiros participantes do PREDIMED foram avaliados, após três meses de seguimento, quanto ao impacto das intervenções nos parâmetros inflamatórios. O grupo com dieta do Mediterrâneo suplementada com azeite de oliva apresentou redução significativa na concentração plasmática de PCR (redução de 0,54 mg/L; IC 95%: -1,04; -0,03 mg/L) que também se diferiu significativamente da redução encontrada nos outros grupos¹⁴⁸. Em um segundo subestudo, desta vez com 112 participantes de outro centro colaborador do PREDIMED, a concentração plasmática de PCR e de IL-6 foi avaliada após 3 meses de seguimento. A concentração média inicial da PCR na população do estudo era de 3,0 mg/L. O grupo com dieta do Mediterrâneo enriquecida com azeite de oliva também apresentou maior redução da PCR (aproximadamente 80%) em comparação aos demais grupos¹⁴⁹. Quanto à IL-6, a concentração plasmática inicial era de 6,4

pg/mL e, desta vez, ambos os grupos com dieta do Mediterrâneo apresentaram redução significativa em relação ao grupo controle (redução de aproximadamente 20%). Além do PREDIMED, outros estudos em prevenção primária também demonstram redução significativa de PCR e IL-6. Esposito *et al* (2004)¹⁵⁰ compararam o efeito da dieta do Mediterrâneo com uma dieta denominada “prudente” (50-60% de carboidratos, 15-20% de proteínas e menos de 30% de lipídios) em 180 indivíduos com síndrome metabólica. Após dois anos de seguimento, o grupo que seguiu a dieta do Mediterrâneo apresentou significativa redução tanto da PCR (-1,1mg/L, no grupo com dieta mediterrânea, e -0,1mg/L, no grupo com dieta prudente) quanto da IL-6 (-0,7mg/L, no grupo com dieta mediterrânea, e -0,1mg/L, no grupo com dieta prudente)

Diferentemente do PREDIMED, no presente estudo, foram avaliados indivíduos em prevenção secundária para DCV. Tal fato possivelmente represente o principal motivo pelo qual as concentrações plasmáticas de PCR e IL-6 da população em prevenção primária, PREDIMED, diferem da população em prevenção secundária. No presente estudo, as concentrações médias iniciais de IL-6 foram 8,49 pg/mL e 8,03 pg/mL no GI e no GC, respectivamente; aproximadamente 30% maiores do que as encontradas na população em prevenção primária do PREDIMED. Após seis meses de intervenção, apesar de o GI ter reduzido 1,32 pg/mL, indicando redução de aproximadamente 20% – redução similar àquela observada no estudo PREDIMED –, constatou-se que esta redução não foi significativa e tampouco foi significativamente diferente daquela observada no GC, o qual apresentou aumento de 0,13 pg/ml (IC 95%: -1,37; 1,63). Certamente questões ambientais, laboratoriais, genéticas e farmacológicas, aliadas ao fato de ser um estudo em prevenção secundária, sejam responsáveis pela diferença de valores com o estudo em prevenção primária, PREDIMED.

Em relação à concentração plasmática de PCR, os participantes apresentam concentração média de 6,9 pg/mL – 26,7% maior do que a dos pacientes em prevenção primária do estudo PREDIMED. Ademais, após seis meses de intervenção, não foi identificado impacto nos parâmetros do GI. Por outro lado, no GC, as concentrações ficaram ainda maiores, tendo havido aumento significativo de 3,50 pg/ml (IC 95% -0,24;0,28).

Uma vez que a PCR se correlaciona com triacilglicerolemia, obesidade, pressão arterial e glicemia, compreende-se sua forte associação com síndrome metabólica¹⁵¹. No presente estudo, 88% (n=325) dos participantes apresentam síndrome metabólica; por isso, já era esperado que a concentração plasmática de PCR seria elevada. Sabendo-se que concentração elevada de PCR (acima de 3,0 mg/L) está relacionada com risco aumentado de DAC, em ambos os sexos, tanto na prevenção primária³⁷ quanto na prevenção secundária¹⁵²⁻¹⁵⁴, a concentração média basal de PCR de 6,9 mg/L evidencia o grave quadro clínico da população do estudo.

De qualquer forma, o presente estudo destaca a ausência de efeito das intervenções sobre os biomarcadores inflamatórios. Um resultado que difere dos estudos envolvendo a dieta do

Mediterrâneo na prevenção primária, mas parece ser similar ao efeito da dieta do Mediterrâneo na prevenção secundária. Em 2006, Michalsen *et al*¹⁵⁵ publicaram seu ensaio clínico randomizado com 101 pacientes (média de 59,4 (DP 78,6) anos, 23% do sexo feminino) em prevenção secundária para DCV. Os pacientes foram randomizados para dois grupos: (a) orientação qualitativa para melhora da qualidade da dieta (apenas orientação escrita, em formato de folder) ou (b) dieta do Mediterrâneo. Além da orientação nutricional, os participantes do grupo B receberam esquema de tratamento diferente do grupo A. Durante as dez primeiras semanas, os participantes tiveram três horas semanais de encontro em grupo. Nas nove semanas seguintes, os encontros reduziram-se para duas horas semanais. Os encontros em grupos envolviam dinâmicas, laboratório de culinária, além de discussão sobre redução de estresse. Se necessário, os participantes poderiam ter consulta individual com uma hora de duração. Após um ano de seguimento, apesar do estudo ter indicado aumento na ingestão dos componentes da dieta do mediterrâneo, como azeite, peixes e frutas frescas, verduras e legumes, isto é, apesar de garantida a adesão à dieta, e do aumento na concentração plasmática de AGPI da família ômega-3, o IMC, a concentração plasmática de PCR, de colesterol total, de LDL-c, de triacilglicerol e de insulina permaneceram inalteradas em ambos os grupos (glicemia e pressão arterial não avaliados neste estudo). Corroborando o estudo de 2006, Thomazella *et al* (2011), em seu estudo com indivíduos brasileiros em prevenção secundária, avaliaram o impacto da dieta do Mediterrâneo em 3 meses de seguimento, comparada com o efeito de uma orientação qualitativa para adesão a uma dieta com baixo teor lipídico e alto em frutas, verduras e legumes, laticínios desnatados e grãos integrais. O grupo com dieta do Mediterrâneo reduziu em média 0,58 mg/L a PCR enquanto que o grupo controle aumentou em média 0,69 mg/L; entretanto, essas alterações na PCR não foram significativas. Por outro lado, apesar de não ter impactado no biomarcador inflamatório, foi avaliada redução no colesterol total e LDL-c no grupo com dieta do Mediterrâneo. Uma alteração no fator de risco que foi significativamente diferente do grupo controle (p-interação = 0,029 e p-interação=0,034, respectivamente). O baixo impacto da dieta do Mediterrâneo nos fatores de risco cardiovasculares observados nos estudos em prevenção secundária não se repete na prevenção primária. Os resultados de subestudos do PREDIMED sobre a redução de fatores de risco cardiovascular indicam aumento da concentração plasmática de HDL-c nos dois grupos que receberam a dieta do Mediterrâneo¹⁵⁶, alteração das subfrações de LD-cL em um padrão menos aterogênico e redução da pressão arterial diastólica^{156,157} no grupo que recebeu a dieta do Mediterrâneo suplementada com castanhas¹⁵⁶, mas nenhum impacto no peso — tanto em 3 meses¹⁵⁶ quanto em 1 ano de seguimento¹⁵⁸.

Da mesma forma que Michalsen *et al*¹⁵⁵, o presente estudo não identificou impacto da intervenção em fatores de risco, como peso, IMC, circunferência da cintura, colesterol total, LDL-c, triacilglicerolemia, insulinemia, além de glicemia e pressão arterial. Talvez não tenhamos encontrado efeito sobre outros fatores devido ao tratamento medicamentoso vigente, como a utilização de

hipolipemiantes em mais de 90% da população, o que pode ter ofuscado qualquer efeito adicional da dieta, uma vez que apresentam efeitos anti-inflamatórios. Fatores de risco, como concentração de colesterol total, LDL-c, triacilglicerol e HDL-c, estão controlados no momento basal do estudo, provavelmente devido à presença do tratamento farmacológico^{159,160}.

A alimentação apresenta importante impacto na modulação da resposta inflamatória, por meio da ingestão de diferentes nutrientes e compostos bioativos dos alimentos, os quais atuam ativando ou atenuando vias de sinalização envolvidas com a síntese de biomarcadores inflamatórios. No caso da dieta do Mediterrâneo, sugere-se que seus efeitos sobre os marcadores inflamatórios sejam consequentes ao elevado consumo do ácido graxo monoinsaturado, proveniente de azeite de oliva, nozes e castanhas, do ácido graxo poli-insaturado, proveniente de peixes e nozes, de fibras alimentares, vitaminas e minerais, provenientes do elevado consumo de frutas, verduras, legumes e cereais integrais¹⁶¹, além dos compostos bioativos, como resveratrol, proveniente do vinho tinto¹⁶², e hidroxitirosol, proveniente do azeite de oliva¹⁶³, dentre outros. De forma semelhante, a intervenção nutricional proposta pelo Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor não se resume a apenas orientar ou restringir a ingestão de um único nutriente ou alimento; mas, considera também a recomendação para adesão a um padrão alimentar que reflete a composição nutricional recomendada por diretrizes brasileiras¹²⁹⁻¹³².

A proposta criada e testada tem o objetivo de melhorar o padrão alimentar dos pacientes e, assim, a partir deste novo padrão, pela simbiose entre os efeitos de diferentes nutrientes e compostos bioativos, promover a prevenção cardiovascular. O instrumento utilizado para avaliar a adesão à orientação nutricional revela que, considerando que a pontuação máxima para adesão a cada grupo alimentar (verde, amarelo, azul ou vermelho) é dez, a adesão a todos os grupos alimentares em ambos os grupos de participantes foi baixa. Do total de 40 pontos, representando o melhor cenário para adesão, a adesão média do grupo intervenção não foi nem a metade, chegando a 18,95 pontos, enquanto que o GC ficou com 15,93 pontos. A maior dificuldade de adesão, tanto no GC quanto no GI, é quanto ao grupo vermelho – referente aos alimentos industrializados não recomendados. Já a maior adesão, também em ambos os grupos de intervenção, é relativa ao grupo azul – alimentos de origem animal, tais como carnes, ovos e queijos. Assim, podemos sugerir que a população estudada apresentou dificuldade de adesão à orientação, apesar de o GI ter aumentado significativamente o consumo de alimentos do grupo verde (frutas, verduras, legumes, feijões e laticínio desnatado) e reduzido significativamente o consumo de alimentos do grupo azul. Provavelmente, a ausência de alterações significativas na composição nutricional da dieta seja reflexo desta baixa adesão à dieta.

Por outro lado, a ausência observada de alteração na composição nutricional das dietas de ambos os grupos também pode ser consequência do importante limitante do instrumento utilizado para coleta de informação do consumo alimentar. Primeiramente, destacamos a presença de sub-

relato do valor energético total da dieta, tanto dentre os participantes do GI quanto do GC. O sub-relato do valor energético total da dieta pode ter contribuído para a baixa pontuação do instrumento de avaliação da adesão. Também destacamos que, no presente estudo, os dados referentes ao consumo alimentar foram obtidos a partir de um único recordatório alimentar de 24 horas. Sabemos que, preferencialmente, para este tipo de análise, seria mais adequado usar mais de um recordatório de 24 horas. O estudo DICA Br prevê a aplicação de dois recordatórios, porém, devido à impossibilidade logística local do centro colaborador, não foi possível realizar este estudo com dois ou mais registros. No entanto, enfatizamos que um recordatório de 24 horas por dia pode não ser adequado para estimar de forma confiável a ingestão usual de um indivíduo, mas pode gerar uma estimativa válida da ingestão média de uma população¹⁶⁴. Para minimizar o viés de medição, também avaliamos a concentração dos ácidos graxos plasmáticos. Estudos mostram que as mudanças na composição de ácidos graxos no plasma refletem o consumo alimentar no curto prazo¹⁶⁴ e apresentam boa correlação com sua ingestão dietética, avaliada a partir de questionários de frequência alimentar e recordatórios alimentares¹⁶⁵. No presente estudo, a correlação entre ácidos graxos consumidos a partir do R24h com os ácidos graxos plasmáticos foi significativa entre os ácidos graxos poli-insaturados.

Mediante os dados obtidos pelo R24h, o GI apresenta redução significativa no consumo de ácidos graxos da família ômega-6. Porém, este resultado não foi identificado quando avaliado o impacto das dietas na concentração plasmática dos ácidos graxos. No plasma, foi observado aumento significativo na concentração de ácido graxo α -linolênico (ALA), no GI, e redução significativa deste lipídio, no GC. Apesar de o ômega-3 do R24h não se correlacionar significativamente com a concentração plasmática do ALA no plasma, o AGPI total do R24h correlaciona-se positiva e significativamente com as concentrações de ALA e ácido graxo linoleico do plasma, tanto no momento inicial quanto no final do estudo. Provavelmente, a correlação não tenha sido significativa entre estes ácidos graxos do R24h e plasma devido limitações da tabela de composição dos alimentos brasileira quanto ao conteúdo de diferentes ácidos graxos nos alimentos. Isto é, a ausência de informação na tabela pode ter subestimado o cálculo do consumo alimentar de certos nutrientes, como os ácidos graxos das famílias ômega-3 e ômega-6.

O aumento de ALA no plasma reflete maior consumo de alimentos fonte deste nutriente. No Brasil, a principal fonte de ALA são óleos vegetais utilizados para temperos e cocção de alimentos. Na orientação da dieta do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor, é estimulado o consumo de alimentos frescos e a redução dos alimentos industrializados. O resultado do indicador de adesão à dieta evidencia o aumento no consumo de alimentos do grupo verde, isto é, frutas, verduras, legumes e feijões, que é acompanhado da redução de ingestão de alimentos do grupo azul e, apesar de não significativo, também de alimentos do grupo vermelho. Isto é, parece haver uma mudança do tipo de preparação do alimento ingerido, havendo redução do consumo de alimentos prontos para o consumo

e aumento do consumo de alimentos que necessitam de manipulação domiciliar. Isto pode justificar o aumento da concentração de ALA; entretanto, para confirmar esta hipótese, seria necessário fazer uma avaliação do padrão alimentar desta população – o que não foi o objetivo do presente estudo.

Na prevenção primária, é observada associação inversa entre consumo de ALA e risco cardiovascular^{166,167}. Já, na prevenção secundária, o aumento no consumo de ômega-3 não está associado à redução dos biomarcadores inflamatórios^{95,168}. O motivo da ausência de associação não é claro, porém, parece estar relacionado com o fato destes pacientes estarem sob intenso tratamento medicamentoso, o qual pode ter efeitos anti-inflamatórios^{159,169}. Por outro lado, mesmo não impactando nos biomarcadores inflamatórios, no estudo Lyon Diet Heart Study⁹⁵, o aumento na ingestão de ALA, refletindo a adesão à dieta do Mediterrâneo, esteve associado à redução da mortalidade cardiovascular e IAM em pacientes em prevenção secundária.

Existem poucos estudos abordando o tema na prevenção secundária, o que dificulta a discussão dos resultados encontrados no presente trabalho; por outro lado, este é o próprio ponto forte desta pesquisa. A literatura é farta de estudos avaliando impacto de intervenções nutricionais nos biomarcadores inflamatórios na prevenção primária¹⁷⁰⁻¹⁷²; entretanto, na prevenção secundária, são escassos os estudos.

6.1 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitação do presente estudo, destacamos o método utilizado para coleta dos dados de consumo alimentar. Foi utilizado apenas um recordatório alimentar de 24 horas por seguimento do estudo. Para minimizar o viés de coleta de dados, foi proposto utilizar a concentração plasmática de ácidos graxos como biomarcadores do consumo alimentar.

Um segundo limitante do presente estudo é a elevada perda de seguimento encontrada em ambos os grupos de tratamento. Diversas estratégias foram utilizadas, visando minimizar a perda de seguimento, como ligações telefônicas um dia antes das consultas, para lembrar o participante quanto à data, ao local e ao horário das consultas; mensagens de texto; flexibilidade de horários das consultas, para coincidir com as consultas com o cardiologista ou outra especialidade no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Entendendo que o viés ocorre quando as perdas de seguimento são diferenciais entre os grupos de exposição, destacamos que a perda foi elevada em ambos os grupos.

A inclusão dos participantes ao presente estudo seguiu a premissa dos critérios de elegibilidade do estudo DICA Br. Dentre os critérios, não coube a não inclusão de indivíduos com

infecção aguda. Sabendo que a presença de infecções está associada com o aumento da concentração de marcadores inflamatórios, seria importante não considerar estes indivíduos como elegíveis ao presente estudo. Entretanto, por se tornar inviável a identificação de indivíduos com infecção no momento inicial do estudo, não foi possível incluir este critério de elegibilidade. De qualquer forma, destacamos que, no momento inicial, como ilustrado nas Tabelas 1 e 2, ambos os grupos apresentam característica homogêneas, revelando o sucesso da randomização e garantindo a comparabilidade entre os grupos. O que determina que, caso houvessem indivíduos com infecção no momento *baseline*, certamente estarão igualmente distribuídos entre os grupos, não enviesando os resultados do estudo.

Como perspectiva do presente estudo, sugerimos a avaliação dos biomarcadores inflamatórios ao final do estudo DICA Br, isto é, com 48 meses de seguimento, para melhor compreensão do efeito da dieta, a longo prazo, na concentração dos biomarcadores, bem como para associá-los com o desfecho principal do DICA Br e melhor contribuir para compreensão dos mecanismos de ação da intervenção. Outra perspectiva é a avaliação do impacto da intervenção no consumo de grupos de alimentos, para compreender e explicar de melhor forma o aumento no consumo de ALA no GI.

7 CONCLUSÃO

Após 6 meses de seguimento, constata-se que o Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor não teve impacto sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios. Apesar de observado que a intervenção tem efeito significativo na redução de peso, IMC, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, esta redução não é significativamente diferente da encontrada no GC. Quanto à ingestão alimentar, participantes do GI apresentaram significativo aumento no consumo do ácido graxo α -linolênico, que pode ser reflexo do aumento da ingestão de alimentos cozidos e temperados com óleo de soja. Isto é, uma provável redução de alimentos prontos para consumo e um possível aumento de alimentos que necessitam de manipulação.

8 REFERÊNCIAS

1. Cuenca A, Andrade M, Noronha D, MLEF F. Guia de apresentação de teses [guia na internet]. 2.ed. São Paulo: FSP/USP. 2008.
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1459–544.
3. Mendes JDV. Perfil da Mortalidade em Adultos por Faixa Etária e Sexo no Estado de São Paulo em 2013. BEPA [Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 15];12(144):31–47. Available from: <http://www.ccd.saude.sp.gov.br>
4. Manoel De Camargo J, Silvany T, Cruvinel L, Suely P, José V, Vaz D, et al. Plano Estadual de Saúde - PES. São Paulo; 2012.
5. Inês M, Azambuja R, Foppa M, Fernando De Camargo Maranhão M, Achutti AC. Artigo Origin Impacto Econômico dos Casos de Doença Cardiovascular Grave no Brasil: uma Estimativa Baseada em Dados Secundários Economic Burden of Severe Cardiovascular Diseases in Brazil: an Estimate Based on Secondary Data. al
6. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1610–9.
7. Weintraub WS, Daniels SR, Burke LE, Franklin BA, Goff DC, Hayman LL, et al. Value of primordial and primary prevention for cardiovascular disease: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124:967–90.
8. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650–6.
9. Millonig G, Malcom GT, Wick G. Early inflammatory-immunological lesions in juvenile atherosclerosis from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY)-study. *Atherosclerosis*. 2002;160(2):441–8.
10. McGill HC, McMahan C a, Zieske a W, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of

- coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000;102(4):374–9.
11. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science*. 1976;193(4258):1094–100.
 12. Libby P. Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2006 Feb;83(2):456S–460S.
 13. Stein O, Thiery J, Stein Y. Is there a genetic basis for resistance to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2002;160(1):1–10.
 14. Pearson TA *et al*. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; **107**, 499–511.
 15. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; **420**, 868–74.
 16. Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). *Immunol Today* [Internet]. 1990 Mar;11(3):97–101.
 17. Deguchi J, Aikawa M, Tung C-H, Aikawa E, Kim D-E, Ntziachristos V, et al. Inflammation in atherosclerosis: visualizing matrix metalloproteinase action in macrophages in vivo. *Circulation* [Internet]. 2006 Jul 4;114(1):55–62.
 18. Komarova Y, Malik AB. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2010;72:463–93.
 19. Wang N, Tabas I, Winchester R, Ravalli S, Rabbani LE, Tall A. Interleukin 8 is induced by cholesterol loading of macrophages and expressed by macrophage foam cells in human atheroma. *J Biol Chem* [Internet]. 1996 Apr 12;271(15):8837–42.
 20. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1993;11:767–804.
 21. Schröder JM, Christophers E. Secretion of novel and homologous neutrophil-activating peptides by LPS-stimulated human endothelial cells. *J Immunol* [Internet]. 1989 Jan 1;142(1):244–51.
 22. Hofnagel O, Luechtenborg B, Stolle K, Lorkowski S, Eschert H, Plenz G, et al. Proinflammatory cytokines regulate LOX-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2004;24(10):1789–95.
 23. Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, Yoshida M, Ding HA, Gimbrone MA, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow

- conditions. *Nature* [Internet]. 1999;398(6729):718–23.
24. Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elner VM, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science* [Internet]. 1992 Dec 11;258(5089):1798–801.
 25. Yue TL, Wang X, Sung CP, Olson B, McKenna PJ, Gu JL, et al. Interleukin-8. A mitogen and chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *Circ Res* [Internet]. 1994 Jul;75(1):1–7.
 26. Zeilhofer HU, Schorr W. Role of interleukin-8 in neutrophil signaling. *Curr. Opin. Hematol.* 2000;**7**, 178–82.
 27. Legein B, Temmerman L, Biessen EAL, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013;**70**, 3847–69.
 28. Ikeda U, Ikeda M, Seino Y, Takahashi M, Kano S, Shimada K. Interleukin 6 gene transcripts are expressed in atherosclerotic lesions of genetically hyperlipidemic rabbits. *Atherosclerosis* [Internet]. 1992;92(2–3):213–8.
 29. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000 ;148:209–14.
 30. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of Tumor Necrosis Factor- α and Increased Risk of Recurrent Coronary Events After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2000a;101(18):2149-53.
 31. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma Concentration of Interleukin-6 and the Risk of Future Myocardial Infarction Among Apparently Healthy Men. *Circulation*. 2000b;101(15):1767:72.
 32. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation* [Internet]. 2001;103(7):947–53.
 33. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* [Internet]. 1999 Jul 6;100(1):96–102.
 34. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Fröhlich M, Koenig W, Waltenberger J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1998;18(9):1386–92.

35. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* [Internet]. 2000;102(18):2165–8.
36. Li L, Roumeliotis N, Sawamura T, Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction. *Circ Res* [Internet]. 2004;95(9):877–83.
37. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;351(25):2599–610.
38. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* [Internet]. 2001;158(3):1039–51.
39. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* [Internet]. 1986;6(2):131–8.
40. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* [Internet]. 1999;145(1):33–43.
41. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* [Internet]. 1996;97(9):2130–8.
42. Trinchieri G, Wysocka M, D'Andrea A, Rengaraju M, Aste-Amezaga M, Kubin M, et al. Natural killer cell stimulatory factor (NKSF) or interleukin-12 is a key regulator of immune response and inflammation. *Prog Growth Factor Res* [Internet]. 1992;4(4):355–68.
43. Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1999;19(3):734–42.
44. Wæhre T, Halvorsen B, Damås JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNF α in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(11):803–10.
45. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. Protective Role

- of Interleukin-10 in Atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;85(8):e17-24.
46. Van Exel E, Gussekloo J, De Craen AJM, Bootsma-van Der Wiel A, Frölich M, Westendorp RGJ. Inflammation and stroke: The Leiden 85-Plus Study. *Stroke*. 2002;33(4):1135–8.
 47. De Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28:850–6.
 48. Dagenais GR, Yi Q, Mann JFE, Bosch J, Pogue J, Yusuf S, et al. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J [Internet]*. 2005;149(1):54–60.
 49. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2011;57(19):1877–86.
 50. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis [Internet]*. 1990;10(4):497–511.
 51. Queiroz JCF, Alonso-Vale MIC, Curi R, Lima FB. Control of adipogenesis by fatty acids. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(5):582–94.
 52. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis 289. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6(1759–5010 (Electronic)):399–409.
 53. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature [Internet]*. 2006;444(7121):875–80.
 54. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA [Internet]*. 1999;282(22):2131–5.
 55. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. *Science*. 1993;259:87–91.
 56. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes [Internet]*. 1994;43(11):1271–8.
 57. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab [Internet]*. 2001;280(5):E745-51.
 58. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG, Andersson U, Filipsson K, et al. AMP-activated

- protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* [Internet]. 2005;1(1):15–25.
59. Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288(5):R1220–5.
 60. Berg AH, Combs TP, Scherer PE, Stehbens WE, Pi-Sunyer FX, Scherer PE, et al. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;13(2):84–9.
 61. Hoffstedt J, Arvidsson E, Sjolín E, Wahlen K, Arner P. Adipose tissue adiponectin production and adiponectin serum concentration in human obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2004;89(3):1391–6.
 62. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm métabolisme* [Internet]. 2000;32(2):47–50.
 63. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* [Internet]. 100(25):2473–6.
 64. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42(3):231–4.
 65. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B. Adiponectin: Anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie*. 2012;94:2143–9.
 66. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB, et al. Plasma Adiponectin Levels and Risk of Myocardial Infarction in Men. *JAMA* [Internet]. 2004;291(14):1730–7.
 67. Kanhai D, Kranendonk ME, Uiterwaal CSPM, van der Graaf Y, Kappelle LJ, Visseren FLJ. Adiponectin and incident coronary heart disease and stroke. A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* [Internet]. 2013;14(7):555–67.
 68. Wu Z-J, Cheng Y-J, Gu W-J, Aung LHH, Maeda K, Okubo K, et al. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* [Internet]. 2014;63(9):1157–66.
 69. Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation:

- effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ* [Internet]. 2005;172(9):1199–209.
70. Bang HO, Dyerberg J, Hjoorne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand*. 1976;200(1–2):69–73.
 71. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* [Internet]. 2000;407(6801):233–41.
 72. van Dijk SJ, Feskens EJM, Bos MB, Hoelen DWM, Heijligenberg R, Bromhaar MG, et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009;90(6):1656–64.
 73. Ruiz-Núñez B, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem*. 2016;36:1-20.
 74. Gupta S, Knight AG, Gupta S, Keller JN, Bruce-Keller AJ. Saturated long-chain fatty acids activate inflammatory signaling in astrocytes. *J Neurochem*. 2012;120(6):1060–71.
 75. Shah A, Mehta N, Reilly MP. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *JPEN*. 2008;32(6):638–44.
 76. Ferrante AW. Obesity-induced inflammation: A metabolic dialogue in the language of inflammation. *IJ Intern Med*. 2007;262(4):408–14.
 77. Kennedy A, Martinez K, Chuang C-C, LaPoint K, McIntosh M. Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. *J Nutr* [Internet]. 2009;139(1):1–4.
 78. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JW, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* [Internet]. 1989; 320(5):265–71.
 79. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, James MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1996;63(1):116–22.
 80. Grimble RF, Howell WM, O'Reilly G, Turner SJ, Markovic O, Hirrell S, et al. The ability of fish oil to suppress tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells in healthy men is associated with polymorphisms in genes that influence tumor necrosis factor alpha production. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2002;76(2):454–9.

81. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2002;56 Suppl 3(3):S14-9.
82. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med* (Maywood). 2008;233(6):674–88.
83. Czernichow S, Thomas D, Bruckert E. n-6 Fatty acids and cardiovascular health: a review of the evidence for dietary intake recommendations. *Br J Nutr*. 2010;104(6):788–96.
84. Willett W, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean Diet Pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6):1402S–6S.
85. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(14):1279–90.
86. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;58(1):50–60.
87. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* [Internet]. 2011;124(9):841–51.e2.
88. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, Neal B, Jun M, Wong MG, et al. Effects of the Mediterranean Diet on Cardiovascular Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(8):e0159252.
89. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. “Mediterranean” dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2013;(8):CD009825.
90. Leren P. The effect of plasma-cholesterol-lowering diet in male survivors of myocardial infarction. A controlled clinical trial. *Bull N Y Acad Med* [Internet]. 1968;44(8):1012–20.
91. Bierenbaum MI, Fleischman Ai, Green Dp, Raichelson Ri, Hayton T, Watson Pb, et al. The 5-Year Experience of Modified Fat Diets on Younger Men with Coronary Heart Disease. *Circulation*. 1970;42(5):943-52.
92. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehily AM, Rogers S, et al. Effects Of Changes In Fat, Fish, And Fibre Intakes On Death And Myocardial Reinfarction: Diet And

- Reinfarction Trial (DART). *Lancet* [Internet]. 1989;334(8666):757–61.
93. Burr M, Watt A, Dunstan F, Fehily A, Breay P, Ashton T, et al. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:193–200.
 94. de Lorgeril M, Renaud S, Salen P, Monjaud I, Mamelle N, Martin JL, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994;343(8911):1454–9.
 95. Lorigeril M De, Salen P, Martin J, Monjaud I, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779–85.
 96. Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP, Milton JE, Daratha KB, Bibus DM, et al. Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol* [Internet]. 2008;101(11):1523–30.
 97. Booth JN 3rd¹, Levitan EB¹, Brown TM¹, Farkouh ME², Safford MM¹ MP. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differ. *Am J Cardiol*. 2014;15(12):1933–40.
 98. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Li TY, Fung TT, Li S, Willett WC, et al. The mediterranean-style dietary pattern and mortality among men and women with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2014;99(1):172–80.
 99. Van Horn L, Carson JAS, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W, et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(22):e505-29.
 100. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37(29):2315–81.
 101. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 9[Epub ahead of print].

102. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira De Dislipidemias E Prevenção Da Aterosclerose. 2013;101(4 Suppl 1): 1-20.
103. Who. Adherence to long-term therapies. Who. 2003;2014:1–194.
104. Irving RJ, Oram SH, Boyd J, Rutledge P, McRae F, Bloomfield P. Ten year audit of secondary prevention in coronary bypass patients. *BMJ [Internet]*. 2000;321(7252):22–3.
105. Bowker TJ, Clayton TC, Ingham J, McLennan NR, Hobson HL, Pyke SD, et al. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart [Internet]*. 1996;75(4):334–42.
106. Pearson TA, Peters TD. The treatment gap in coronary artery disease and heart failure: community standards and the post-discharge patient. *Am J Cardiol [Internet]*. 1997 ;80(8B):45H–52H.
107. Abookire SA, Karson AS, Fiskio J, Bates DW. Use and monitoring of “statin” lipid-lowering drugs compared with guidelines. *Arch Intern Med [Internet]*. 2001;161(1):53–8.
108. Corotto PS, McCarey MM, Adams S, Khazanie P, Whellan DJ. Heart Failure Patient Adherence. Epidemiology, Cause, and Treatment. *Heart Fail Clin*. 2013;9(1): 49–58.
109. Organização Mundial da Saúde (OMS). Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação: relatório mundial. Brasília, DF; 2003.
110. Bellisle F. Infrequently asked questions about the Mediterranean diet. *Public Health Nutr [Internet]*. 2009;12(9A):1644–7.
111. Medina-Albaladejo FJ. New trends in world wine consumption and its impact on the Spanish wineries during the second half of the twentieth century [Internet]. EBHA-BHC Joint Annual Meeting. 2010.
112. IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 : análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro; 2011.
113. Thomazella MCD, Góes MFS, Andrade CR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, et al. Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients. *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1523–9.
114. Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Sato Y, Nakaya N, et al. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J*

- Epidemiol [Internet]. 2007;36(3):600–9.
115. Adamsson V, Reumark A, Cederholm T, Vessby B, Risérus U, Johansson G. What is a healthy Nordic diet? Foods and nutrients in the NORDIET study. *Food Nutr Res*. 2012;56.
 116. Adamsson V, Reumark A, Fredriksson IB, Hammarström E, Vessby B, Johansson G, et al. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors in hypercholesterolaemic subjects: A randomized controlled trial (NORDIET). *J Intern Med*. 2011;269(2):150–9.
 117. Roswall N, Sandin S, Löf M, Skeie G, Olsen A, Adami H-O, et al. Adherence to the healthy Nordic food index and total and cause-specific mortality among Swedish women. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2015;30(6):509–17.
 118. Olsen A, Egeberg R, Halkjær J, Christensen J, Overvad K, Tjønneland A. Healthy aspects of the Nordic diet are related to lower total mortality. *J Nutr* [Internet]. 2011;141(4):639–44.
 119. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *Br Med J*. 1992;304:1015–9.
 120. Weber B, Galante AP, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, Carvalho VO, Victor E da S, et al. Effects of Brazilian Cardioprotective Diet Program on risk factors in patients with coronary heart disease: a Brazilian Cardioprotective Diet randomized pilot trial. *Clinics*. 2012;67(12):1407–14.
 121. Drewnowski A. Concept of a nutritious food: toward a nutrient density score. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2005;82(4):721–32.
 122. Rolls BJ, Roe LS, Meengs JS. Reductions in portion size and energy density of foods are additive and lead to sustained decreases in energy intake. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2006;83(1):11–7.
 123. Maria Lobo Marchioni D, Mendes A, Gorgulho B, Horschutz Stella R, Mara Fisberg R. Densidade energética da dieta e fatores associados: como está a população de São Paulo? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012;56(9):638-45.
 124. Vernarelli JA, Mitchell DC, Rolls BJ, Hartman TJ. Dietary energy density and obesity: how consumption patterns differ by body weight status. *Eur J Nutr* [Internet]. 2016;[Epub ahead of print].
 125. Newby PK. Examining energy density: comments on diet quality, dietary advice, and the cost of healthful eating. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2006;106(8):1166–9.

126. Mercer N, Orringer C. Grocery shopping guide : a consumer's manual for selecting foods lower in dietary saturated fat and cholesterol. University of Michigan Medical Center; 1989. 297 p.
127. Raynor HA, Kilanowski CK, Esterlis I, Epstein LH. A cost-analysis of adopting a healthful diet in a family-based obesity treatment program. J Am Diet Assoc [Internet]. 2000;102(5):645–56.
128. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, da Silva JT, Galante AP, et al. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). Am Heart J [Internet]. 2016;171(1):73-81-2.
129. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009. 3 ed, Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, 2009. 400p.
130. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2005;84(Suplemento I):1–28.
131. Sposito AC, Fonseca FAH, Bertolami MC, Neto AA, Souza AD, Maria A, et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2007;88(Suppl 1):2-19.
132. Sociedade Brasileira de Cardiologia/ Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2010;95(1 supl.1):1-51.
133. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. I Consenso Brasileiro de nutrição e disfagia em idosos hospitalizados. Najas M, editor. Barueri, SP: Minha Editora; 2011.
134. da Silva JT, Levy RB. Desenvolvimento de um índice dietético baseado na dieta do Programa Alimentar Cardioprotetor Brasileiro (DICA BR). Universidade de São Paulo; 2016.
135. ABEP. Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo; 2008. p. 3.
136. Silva ST da, Martins MC, Faria FR de, Cotta RMM. Combate ao Tabagismo no Brasil: a importância estratégica das ações governamentais. Cien Saude Colet [Internet]. 2014;19(2):539–52.

137. Institute of Medicine - Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes and the SC on the SE of DRIL of CC-PD. Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: The National Academies Press; 2005. 1357 p.
138. Raper N, Perloff B, Ingwersen L, Steinfeldt L, Anand J. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. *J Food Compos Anal*. 2004(17):545–55.
139. NEPA – UNICAMP. Tabela Brasileira de Composicao de Alimentos - TACO 4 Edicao Ampliada e Revisada. 4th ed. NEPA-UNICAMP, editor. Campinas; 2011. 161 p.
140. IBGE, editor. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009 : tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. [Internet]. Rio de Janeiro, Brasil; 2011. 345 p.
141. Agriculture USD of. USDA Food Composition Databases.
142. Kelly MT, Rennie KL, Wallace JMW, Robson PJ, Welch RW, Hannon-Fletcher MP, et al. Associations between the portion sizes of food groups consumed and measures of adiposity in the British National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr*. 2009;101:1413–20.
143. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* [Internet]. 1998;21(12):2191–2.
144. Shirai N, Suzuki H, Wada S. Direct methylation from mouse plasma and from liver and brain homogenates. *Anal Biochem*. 2005;343(1):48–53.
145. Willett WC, Howe GR, Kushi L. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1997;65(SUPPL.):1220S–8S.
146. Ros E, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Fitó M, Martínez JA, et al. Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: Teachings of the PREDIMED Study. *Nutr*. 2014;5:330–6.
147. Estruch R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2010;69(3):333–40.
148. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006;145(1):1–11.

149. Mena M-P, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, et al. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009;89(1):248–56.
150. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292(12):1440–6.
151. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
152. Zengin E, Bickel C, Schnabel RB, Zeller T, Lackner K-J, Rupprecht H-J, et al. Risk Factors of Coronary Artery Disease in Secondary Prevention--Results from the AtheroGene--Study. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):e0131434.
153. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2002;55(5):445–51.
154. Ridker PM. C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* [Internet]. 1998;19(1):1–3.
155. Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NTM, Moebus S, Kannenberg F, et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2006;60(4):478–85.
156. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006;145(1):1.
157. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* [Internet]. 2013;11:207.
158. Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González M-A, Fitó M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial *Arch Intern Med* [Internet]. 2008;168(22):2449–58.
159. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: From pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):435.

160. Zock PL, Blom WAM, Nettleton JA, Hornstra G. Progressing Insights into the Role of Dietary Fats in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2016;18(11):111.
161. Gil A, Ortega RM, Maldonado J. Wholegrain cereals and bread: a duet of the Mediterranean diet for the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr* [Internet]. 2011;14(12A):2316–22.
162. Nadtochiy SM, Redman EK. Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols. *Nutrition* [Internet]. 2011;27(7–8):733–44.
163. Lou-Bonafonte JM, Arnal C, Navarro MA, Osada J. Efficacy of bioactive compounds from extra virgin olive oil to modulate atherosclerosis development. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2012;56(7):1043–57.
164. Willett W. *Nutritional Epidemiology* [Internet]. Vol. 136, Monographs in Epidemiology and Biostatistics. 2013. 529 p.
165. Popp-Snijders C, Blonk MC. Omega-3 fatty acids in adipose tissue of obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus reflect long-term dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1995;61(2):360–5.
166. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk a, Colditz G a, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):890–7.
167. Ascherio a, Rimm EB, Giovannucci EL, Spiegelman D, Stampfer M, Willett WC. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ*. 1996;313(7049):84–90.
168. Lee KW, Blann AD, Lip GYH. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma indices of thrombogenesis and inflammation in patients post-myocardial infarction. *Thromb Res*. 2006;118(3):305–12.
169. Qu Y, Wei L, Zhang H. Inhibition of inflammation mediates the protective effect of atorvastatin reload in patients with coronary artery disease undergoing noncardiac emergency surgery. *CoronArtery Dis*. 2014;25(1473–5830 (Electronic)):678–84.
170. Rhee JJ, Kim E, Buring JE, Kurth T. Fish Consumption, Omega-3 Fatty Acids, and Risk of Cardiovascular Disease. *Am J Prev Med* [Internet]. 2016 [Epub ahead of print]

171. Tortosa-Caparrós E, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. Anti-inflammatory Effects of Omega 3 and Omega 6 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease and Metabolic Syndrome. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2016 [Epub ahead of print]
172. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016;104(5):1209–17.

APÊNDICE 1 – Autorização para realização do subestudo do DICA Br **Autorização para realização de subestudos do DICA Br**

Nome do centro: Centro Coordenador

Nome do autor do estudo: Ângela Cristine Bersch Ferreira e Marcelo Macedo Rogero

Nome do coordenador do centro DICA Br: Bernardete Weber

Título: Associação de biomarcadores inflamatórios e ácidos graxos da dieta em pacientes participantes do estudo da Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA Br)

Finalidade: Tese de doutorado

Data prevista para publicação: Dados basais serão publicados em 2016 e dados finais serão publicados após publicação do estudo principal do DICA Br.

SITUAÇÃO: Autorizado realização do estudo, necessário divulgar dados após publicação do estudo principal do DICA Br.

Dra. Bernardete Weber

Pesquisadora Principal

Estudo DICA Br

APÊNDICE 2 - Declaração de não publicação dos resultados**DECLARAÇÃO**

Declaro aos devidos fins que eu, Ângela Cristine Bersch Ferreira, especialista em gerenciamento de centros do estudo no centro coordenador do Ensaio Clínico Randomizado Multicêntrico "*Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: Um Ensaio Clínico Randomizado (DICA Br)*", tenho ciência de que me foi autorizado utilizar os dados do referido estudo, para realização do subestudo intitulado "*Associação de biomarcadores inflamatórios e ácidos graxos da dieta em pacientes participantes do estudo da Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA Br)*". Compreendo e me comprometo a não divulgar os dados coletados a partir da visita de 45 dias (grupo intervenção) e 6 meses (grupo controle) para subestudos em revistas científicas, simpósios, congressos ou outra forma de divulgação, antes dos resultados finais do estudo DICA Br serem publicados.

São Paulo, 01 de fevereiro de 2016

Ângela Cristine Bersch Ferreira

APÊNDICE 3 – Primeira publicação

Accepted Manuscript

Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease

Ângela Cristine Bersch-Ferreira, Msc, Geni Rodrigues Sampaio, Marcella Omena Gehringer, Msc, Maria Beatriz Ross-Fernandes, Msc, Cristiane Kovacs, Msc, Renata Alves, Nut, Jaqueline Lopes Pereira, Msc, Carlos Daniel Magnoni, Msc, Bernardete Weber, PhD, Marcelo Macedo Rogero, PhD

PII: S0899-9007(16)30280-5

DOI: [10.1016/j.nut.2016.12.006](https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.12.006)

Reference: NUT 9886

To appear in: *Nutrition*

Received Date: 26 August 2016

Revised Date: 19 November 2016

Accepted Date: 14 December 2016

Please cite this article as: Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, Ross-Fernandes MB, Kovacs C, Alves R, Pereira JL, Magnoni CD, Weber B, Rogero MM, Association between polyunsaturated fatty acids and inflammatory markers in patients in secondary prevention of cardiovascular disease, *Nutrition* (2017), doi: 10.1016/j.nut.2016.12.006.

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Introduction

Cardiovascular diseases (CVD), mostly represented by atherosclerotic diseases, as coronary disease and stroke, are still the leading cause of death worldwide (1). Modifiable risk factors are the main target of treatment and prevention (2), but with the recognition that atherosclerosis is an inflammatory process, C-reactive protein (CRP) and cytokines (interleukins (IL) and tumor necrosis factor (TNF- α)) have also been considered as possible biomarkers for CVD prediction, therefore as possible treatment target (3).

Many genetic and environmental factors can influence inflammatory biomarkers. Diet is a well-recognized environmental factor, especially dietary fatty acids. A number of studies highlight the importance of biological effects of omega-3 fatty acids in decreasing serum pro-inflammatory biomarkers levels, including IL-6, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1), and CRP (4) and in rising anti-inflammatory biomarkers levels, such as adiponectin (5) and IL-10 (6). Moreover, positive physiological effects of omega-3 on CVD prevention and treatment seem to be related to reduction in plasma triglycerides levels (7), and reduced hepatic enzyme activities related to the triglyceride synthesis (7).

The association between omega-3 intake and the reduction of inflammatory markers and risk factors in primary prevention is widely discussed in literature (8-10). However, patients correctly medicated and with good treatment adherence may present controlled levels of cholesterol, triglycerides, blood pressure and weight, and possibly of inflammatory biomarkers, which, indeed, reduce the cardiovascular risk among those patients (11). Therefore, the independent effect of omega-3 on cardiovascular risk in secondary prevention is not conclusive, possibly due to a confounder mechanism played by drugs commonly used among those patients, such as statins (11,12). It is not clear if large amount of omega-3 intake or lower saturated fatty acid intake is associated with lower inflammatory biomarkers among patients in secondary prevention of CVD. Therefore, in this cross-sectional study we aimed to evaluate the association between dietary omega-3 and inflammatory biomarkers among patients in secondary prevention of CVD.

Material and methods

Volunteers

Volunteers are part of the Brazilian Cardioprotective Nutritional Program Trial (BALANCE Program Trial) (13), which is being funded by Hospital do Coração (HCor) as part of the “*Hospitais de Excelência a Serviço do SUS (PROADI-SUS)*” Program, in partnership with the

Brazilian Ministry of Health. All eligibility criteria were reported on the study protocol (13). We included patients in secondary prevention of CVD aged 45 years or older who have experienced one or more of the following indicators of established CVD in the previous 10 years: (a) coronary disease (defined by previous myocardial infarction, stable or unstable angina, history of atherosclerotic stenosis $\geq 70\%$ of the diameter of any coronary artery on conventional or computed tomography coronary angiography, or history of angioplasty, stenting, or coronary artery bypass surgery); (b) previous stroke; (c) peripheral vascular disease (ankle/arm ratio < 0.9 of systolic blood pressure in either leg at rest, angiography or Doppler demonstrating $>70\%$ stenosis in a cardiac artery, intermittent claudication, vascular surgery for atherosclerotic disease, amputation due to atherosclerotic disease or aortic aneurysm).

The initial population considered for this cross-sectional substudy consisted of 400 volunteers, selected from the BALANCE PROGRAM TRIAL site, at the Department of Clinical Nutrition in *Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia*, São Paulo, Brazil. Out of these, 36 volunteers were excluded due to lack of dietary data. The analysis was performed in 364 volunteers; 236 men and 128 women and only their baseline data was analyzed. To better observe the study population characteristics, we divided it into 2 groups, according to omega-3 intake: volunteers with total omega-3 intake $< 1\text{g/d}$ ($n=165$) and volunteers with total omega-3 intake $\geq 1\text{g/d}$ ($n=199$) (14,15).

Data collection

Sociodemographic, clinical and behavioral characteristics

Trained interviewers administered a structured questionnaire comprising questions on clinical characteristics. Volunteers were classified according to smoking status as current smokers, non-smokers and former smokers, and activity levels as sedentary, light, moderate or intense. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg)/height (m^2). Blood pressure was obtained by a trained nurse, following the recommendations of the American Heart Association (16) and medication data were obtained from medical prescription. All data were recorded in an electronic case report form (e-CRF).

Laboratory measurement

All volunteers were fasted for at least 12 hours (maximum 14 hours) before phlebotomy. Glycemia, serum triglycerides, total cholesterol and high density cholesterol levels were measured by an enzymatic colorimetric dry chemistry method (Johnsons & Johnsons, Raritan, USA, VITROS 5600). Low density cholesterol determination was calculated by Friedewalds

formula (17). Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and insulin were measured by chemiluminescence immunoassay (Linco Research Incorporated, St. Charles, USA, Lincoplex). Insulin resistance was estimated by the homeostasis model assessment (HOMA), which was calculated as insulin (in U/mL) and glucose (in mmol/L)/ 22.5.

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) concentrations were determined through particle-enhanced immunonephelometry. Plasma IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α and adiponectin levels were measured using a Multiplex immunoassay (Milliplex, Merck Millipore, MA, USA) according to manufacturer's instructions.

Total plasma fatty acids (FA) were extracted by a mixture of methanol:chloroform chromatographic solution (2:1, v/v), and FA were converted to FA methyl esters using a modified sodium methoxide method. Then, the fatty acid profile was measured using flame-ionization GC on a device (SHIMADZU, CG-2010, Kyoto, Japan) equipped with a DB-FFAP capillary column (15 m x 0.100 mm x 0.10 μ m); (J&W Scientific from Agilent Technologies, FOLSOM, CA, USA). Individual peaks were quantified as the area under the peak and results expressed as percentages of the total area of all fatty acids peaks.

Samples (2 μ L) were injected via an autosampler into a fused-silica capillary column (DB-FFAP capillary column (15 m x 0.100 mm x 0.10 μ m (J&W Scientific from Agilent Technologies, Folsom, CA, USA)) in a Shimadzu Model GC-2010 gas chromatography (GC) system fitted with a flame ionization detector and eluted with hydrogen at 3.0 mL/min., with a split ratio of 1:150. The injector and detector were heated to 250°C and 260°C, respectively. The column was temperature programmed from 100°C (hold 0.5 min) to 195°C at 25°C/min, then to 205°C (hold 3 min) at 3.0°C/min. Identification of the fatty acids (myristic, palmitic, stearic, linoleic, α -linolenic, EPA, DHA, arachidonic and oleic fatty acid) was achieved by comparing their retention times with pure standards (FAME 37, code 47885, Sigma Chemical Co). Individual peaks were quantified as the area under the peak and results expressed as percentages of the total area of all FA peaks.

Dietary assessment

Food intake data were obtained by 24-hour dietary recalls and recorded in the *Nutriquant* software, a Brazilian software which prioritizes the Brazilian composition food tables. A photo album containing images of standardized food portion sizes, specific prepared by BALANCE DIET PROGRAM TRIAL (13), was used to assist food intake assessment. None of volunteers were in use of omega-3 dietary supplement. The use of fat intake biological markers, associated with dietary data is a complete way to assess fat intake (18-21).

Ethics

All volunteers were required to read and sign a consent form before their final selection as subjects. The study protocol was approved by the Local Ethic Committee (from *Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia*, São Paulo, Brazil) and it is in accordance with the Helsinki Declaration principles (22).

Statistical analysis

The correlations between fatty acids from diet and serum biomarkers levels were evaluated using dispersion plots and Pearson correlation tests. To better observe the study population characteristics, we have divided it into 2 groups, according to omega-3 intake. Categorical variables were presented as frequencies and were compared with χ^2 test. Continuous variables were presented as median (25th-75th percentile) or mean (standard deviation), according to their distribution. General characteristics, biomarkers levels, fatty acids plasma concentration, and dietary intakes of volunteers across groups were compared by the use of t-test and Mann-Whitney where appropriate. Shapiro–Wilk test was used to test for normality. After log-transformation of CRP, IL-6, IL-10, IL-12, IL-1 β and adiponectin, general linear models were used to examine the effect of fatty acid intakes (saturated fatty acid, monounsaturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid, omega-3 fatty acid and omega-6 fatty acid) on plasma inflammatory markers concentration. The associations were adjusted by BMI, gender, waist circumference, diet energy, smoking status, age, total cholesterol, LDL-cholesterol, physical activity and usage of the following: calcium channel blockers, Acetylsalicylic acid, Clopidogrel, Beta Blocker drugs, Thiazide diuretics, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers drugs, statin and metformin. For CRP, IL-6, IL-10, IL-12, IL-1 β , we have used a Gaussian Family general linear model. For adiponectin, we have used an inverse-Gaussian Family general linear model. Energy-adjusted values of fatty acids intake were used within models representing the percentage of energy from each fatty acid, obtained through the nutrient density method (23). The significance level was set at 5% for two-tailed hypotheses tests. All statistical analysis were performed in the R software environment (V.3.1.0, R Core Team, 2014)

Results

The total saturated fatty acids data from diet is positively correlated with plasma concentrations of myristic fatty acid ($r=0.13$, $p < 0.04$), but not with stearic ($r=0.01$, $p = 0.87$) and palmitic fatty acids plasma concentration ($r=0.09$, $p = 0.14$). The total polyunsaturated fatty acids data from diet are positively correlated with plasma concentrations of linoleic fatty acids ($r=0.18$, $p = 0.002$), α -linolenic (ALA) fatty acid ($r=0.15$, $p=0.017$) as well as the total

omega-6 data from diet is positively related to plasma linoleic fatty acid levels ($r=0.17$, $p=0.006$) and to arachidonic fatty acid levels ($r=-0.007$, $p=0.912$). The same was observed with total omega-3 data from diet that is positively correlated with the plasma ALA levels ($r=0.20$, $p=0.001$), but not with EPA ($r=0.01$, $p=0.816$) and DHA ($r=-0.04$, $p=0.544$), plasma concentrations. In addition, monounsaturated fatty acids data from diet is not correlated with plasma concentration of oleic fatty acid ($r=0.02$, $p=0.745$)

Study volunteers' characteristics by the groups are shown in **Table 1**. Almost half of the volunteers investigated (45.33%, $n=165$) has total omega-3 intake <1 g/d. The group whose intake of omega-3 is ≥ 1 g/d has less smoker volunteers (4.52% versus 7.88% in the other group, $p=0.006$) and users of calcium channel blockers (antihypertensive drug) (22.61% versus 33.33% in the other group, $p=0.023$).

Table 1.

Table 1. General characteristics of patients across n3 PUFA intake

Variables	omega-3		<i>p</i>
	<1 g/d	≥ 1 g/d	
Gender			
Males	95/165 (57.58%)	141/199 (70.85%)	0.008
Physical Activity			
Sedentary	98/165 (59.40%)	129/199 (64.82%)	0.287
Active	67/165 (40.60%)	070/199 (35.18%)	
Clinical Characteristics			
Hypertension	156/165 (94.55%)	193/199 (96.98%)	0.244
Type 2 Diabetes Mellitus	080/165 (48.48%)	103/199 (51.76%)	0.534
Dyslipidemia	149/165 (90.30%)	171/199 (85.93%)	0.203
CVD family history	123/165 (74.55%)	139/199 (69.85%)	0.321
Previous myocardial revascularization	138/165 (83.64%)	151/199 (75.88%)	0.069
Previous atherosclerotic stenosis $\geq 70\%$ of the diameter*	60/165 (36.36%)	92/199 (46.23%)	0.511
Smoking Status			
Current Smoker	013/165 (07.88%)	009/199 (04.52%)	0.006
Former Smoker	079/165 (47.88%)	128/199 (64.32%)	
Non-Smoker	073/165 (44.24%)	062/199 (31.16%)	
Drugs in use			
Acetylsalicylic acid	154/165 (93.33%)	188/199 (94.47%)	0.650
Clopidogrel	013/165 (07.88%)	017/199 (08.54%)	0.819
Beta-blocker	139/165 (84.24%)	174/199 (87.44%)	0.382
Thiazide Diuretics	044/165 (26.67%)	051/199 (25.63%)	0.822

ACE inhibitors	076/165 (46.06%)	100/199 (50.25%)	0.426
Angiotensin receptor blockers	044/165 (26.67%)	068/199 (34.17%)	0.123
Calcium Channel Blockers	055/165 (33.33%)	045/199 (22.61%)	0.023
Statin	152/165 (92.12%)	183/199 (91.97%)	0.955
Metformin	066/165 (40.00%)	091/199 (45.73%)	0.272

*history of atherosclerotic stenosis $\geq 70\%$ of the diameter of any coronary artery on conventional or computed tomography (CT) coronary angiography

Volunteers do not differ among anthropometric data. Total cholesterol and LDL-cholesterol levels are significantly lower among those with $\geq 1\text{g/d}$ intake of omega-3 ($p=0.006$ and 0.03 respectively) (**Table 2**).

Regarding inflammatory biomarkers, volunteers with $\geq 1\text{g/d}$ of omega-3 consumption have lower plasma anti-inflammatory biomarkers levels, adiponectin ($p=0.002$) and IL-10 ($p=0.001$). Indeed, the pro-inflammatory biomarkers IL-12 and IL-1 β are lower among patients in the group with higher consumption of omega-3 (0.005 and 0.004 respectively).

Table 2.

Table 2. Anthropometric and clinical characteristics across n3 PUFA intake

Variables	omega 3 intake		p
	<1g/d	$\geq 1\text{g/d}$	
Age (y)	65.70 (10.00)	62.98 (8.27)	0.011
Waist Circumference (cm)	100.60 (12.11)	100.31 (11.66)	0.888
BMI (kg/m ²)	29.62 (5.17)	29.12 (4.81)	0.246
Cholesterol Total (mg/dl)	166.09 (35.25)	156.19 (36.36)	0.006
LDL Cholesterol (mg/dl)	85.84 (27.81)	80.33 (28.22)	0.03
HDL Cholesterol (mg/dl)	47.12 (15.50)	44.47 (13.36)	0.103
Triacylglycerol (mg/dl)	169.73 (118.17)	160.51 (100.07)	0.282
Glycemia (mg/dl)	107.34 (35.33)	115.20 (48.46)	0.359
Systolic blood pressure (mmHg)	135.03 (21.28)	131.42 (22.14)	0.054
Diastolic blood pressure (mmHg)	77.35 (13.83)	78.75 (14.21)	0.558
Insulin ($\mu\text{IU/mL}$)	11.93 (9.42)	11.26 (9.95)	0.323
HOMA	1.58 (1.07)	1.45 (0.97)	0.316
PCR (mg/dl)	0.70 (1.30)	0.70 (1.81)	0.106
Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	9.66 (5.56)	8.38 (6.29)	0.002
IL-10 (pg/mL)	34.41 (84.98)	20.01 (19.38)	0.001
IL-12 (pg/mL)	6.96 (21.52)	4.93 (25.43)	0.005
IL-1 β (pg/mL)	1.02 (3.04)	0.80 (3.17)	0.004
IL-6 (pg/mL)	8.71 (15.22)	7.90 (11.42)	0.730
IL-8 (pg/mL)	5.19 (3.14)	4.66 (2.40)	0.219
TNF- α (pg/mL)	8.87 (6.39)	7.77 (4.98)	0.080

Data is expressed as Mean (SD). $p < 0.05$ indicate the significant difference between groups

Volunteers with omega-3 intake $\geq 1\text{g/d}$ have higher consumption of total lipids (median of 36.57 g/1,000 kcal versus 29.77 g/1,000 kcal, $p<0.001$), saturated fatty acids (median of 10.12 g/1,000 kcal versus 9.12 g/1,000 kcal, $p=0.027$) and monounsaturated fatty acids (median of 9.55 g/1,000 kcal versus 8.36 g/1,000 kcal, $p<0.001$). PUFA is approximately 40% higher in the group with omega-3 intake $\geq 1\text{g/d}$ (median of 11.41 g/1,000 kcal versus 6.62 g/1,000 kcal, $p<0.001$) (Table 3)

Table 3.

Table 3. Dietary characteristics across n3 PUFA intake

Variables	omega 3 intake		p
	<1g/d	$\geq 1\text{g/d}$	
Kcal Total	1122.26 (447.93)	1680.53 (546.30)	<0.001
Carbohydrate (grams)	156.48 (66.01)	204.61 (74.01)	<0.001
Carbohydrate (% total Kcal)	56.03 (10.83)	48.93 (9.03)	<0.001
Carbohydrate (g/1000kcal)	134.56 (24.91)	117.84 (20.08)	<0.001
Protein (grams)	46.84 (19.15)	76.78 (36.82)	<0.001
Protein (% total Kcal)	17.38 (5.74)	18.21 (5.57)	0.127
Protein (g/1000kcal)	41.84 (13.96)	43.96 (13.67)	0.120
Lipid (grams)	35.98 (23.37)	62.82 (25.91)	<0.001
Lipid(% total Kcal)	27.90 (8.86)	33.52 (7.30)	<0.001
Lipid (g/1000kcal)	31.00 (9.85)	37.25 (8.11)	<0.001
Saturated fat (grams)	12.10 (10.53)	18.45 (8.92)	<0.001
Saturated fat (% total kcal)	9.18(4.23)	9.79 (3.15)	0.026
Saturated fat (g/1000kcal)	9.85 (4.59)	10.51 (3.44)	0.027
Monounsaturated fat (grams)	10.08 (7.88)	17.27 (7.97)	<0.001
Monounsaturated fat (% of total Kcal)	7.81 (3.74)	9.22 (2.81)	<0.001
Monounsaturated fat (g/1000kcal)	8.36 (3.99)	9.89 (3.03)	<0.001
Polyunsaturated fat (grams)	7.61 (3.35)	19.71 (7.90)	<0.001
Polyunsaturated fat (% of total Kcal)	6.35 (2.49)	10.76 (3.09)	<0.001
Polyunsaturated fat (g/1000kcal)	6.80 (2.70)	11.53 (3.32)	<0.001
Omega-6 (grams)	5.62 (2.20)	16.36 (6.78)	<0.001
Omega-6 (g/1000kcal)	5.15 (2.29)	9.63 (3.04)	<0.001
Omega-3 (grams)	0.59 (0.24)	1.92 (0.85)	<0.001
Omega-3 (g/1000kcal)	0.54 (0.25)	1.14 (0.46)	<0.001
Omega-6/Omega-3	9.92 (2.61)	8.84 (1.68)	<0.001

Data is expressed as Mean (SD). $p<0.05$ indicate the significant difference between groups

Multivariate-adjusted general linear models were used to examine the effect of different fatty acids intakes on plasma inflammatory biomarkers levels (Table 4). PUFA were inversely related to CRP levels ($p=0.006$). In every one-unit increase of polyunsaturated consumption (1 g/1,000 kcal), there is a reduction of 0,044 on the log(CRP) mean values; in another perspective, the increase of 1 g/1,000 kcal in omega-3 consumption reduces, on average, 33% the CRP mean, independently of other variables. Similarly, the increment of 1 g/1,000 kcal in omega-6 consumption reduces, on average, 5% the CRP mean, independently of other variables. Regarding the IL-1 β , the increment of 1 g/1,000 kcal on PUFA intake, omega-3 and omega-6, reduces, on average, 6%, 48% and 8%, respectively, the IL-1 β mean concentration. The increase of 1 g/1,000 kcal on omega-3 intake also reduces, on average, 27% the IL-10 mean and 36% the IL-12 mean, and the increase of 1 g/1,000 kcal in omega-6 intake reduces, on average, 8% of the IL-10 mean and 6% of the IL-12 mean.

Table 4.

Table 4. Multivariate-adjusted general linear model estimates for the association between fatty acids intake and inflammatory markers

Variables	Log(IL-6)			Adiponectin (mcg/ml)			Log(CRP)			Log(IL-10)			Log(IL-12)			Log(IL-1 β)		
	Estimator	T Value	p	Estimator	T Value	p	Estimator	T Value	p	Estimator	T Value	p	Estimator	T Value	p	Estimator	T Value	p
saturated fatty acid (g/1.000 kcal)	0.007	0.625	0.533	0	-0.733	0.464	-0.016	-1.022	0.308	-0.004	-0.333	0.739	-0.038	-1.657	0.099	-0.008	-0.351	0.726
monounsaturated fatty acid (g/1.000 kcal)	-0.004	-0.332	0.74	0	-0.485	0.628	-0.006	-0.365	0.715	-0.01	-0.661	0.509	-0.038	-1.459	0.146	-0.026	-1.093	0.275
polyunsaturated fatty acid (g/1.000 kcal)	0.004	0.298	0.766	0	1.09	0.277	-0.044	-2.77	0.006	-0.026	-1.894	0.059	-0.041	-1.71	0.089	-0.057	-2.53	0.012
omega-3 (g/1.000 kcal)	-0.069	-0.684	0.494	0	1.485	0.139	-0.396	-3.185	0.002	-0.311	-2.836	0.005	-0.445	-2.254	0.025	-0.649	-3.588	0
omega-6 (g/1.000 kcal)	0.003	0.231	0.817	0	1.18	0.239	-0.051	-2.959	0.003	-0.037	-2.474	0.014	-0.054	-2.04	0.042	-0.078	-3.195	0.002
Omega-6/omega-3	0.035	1.488	0.138	0	-0.166	0.868	-0.014	-0.483	0.629	0.050	1.935	0.054	0.033	0.717	0.474	0.046	1.076	0.283

* adjusted by BMI, waist circumference, gender, energy intake, smoking status, age, total cholesterol, LDL-cholesterol, physical activity and usage of the following: calcium channel blockers, Acetylsalicylic acid, Clopidogrel, Beta Blocker drugs, Thiazide diuretics, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers drugs, statin and metformin.

Discussion

In this cross-sectional study of dietary fatty acids and inflammatory biomarkers, among patients in secondary prevention of CVD, we observed that omega-3 and omega-6 intake was inversely related to CRP, IL-1 β , IL-10 and IL-12 levels and PUFA intake was inversely related to CRP and IL-1 β levels. Importantly, the observed inverse associations were independent of major lifestyle factors and potential dietary confounders, because higher consumption of omega-3 is associated with lower concentrations of adiponectin; however after adjusted regression, the association no longer exists.

Studies suggest that CRP levels are an independent predictor of CVD (24). Among patients in secondary prevention of CVD, the CRP levels are positively correlated to higher cardiovascular mortality up to 6 months after the first heart attack (25) and to higher coronary events among patients with angina pectoris (26). Also, there is an inverse relationship between dietary intake of α -linolenic fatty acid (ALA) and linoleic fatty acid and CRP levels (27,28), in accordance with our study.

The IL-12 is a proinflammatory cytokine known to be higher among CVD patients (29). As known, increased CRP enhances IL-12, which up-regulate cardiovascular disease progression (30). In our study, IL-12 seemed to be reduced among those whose omega-3 intake is ≥ 1 g/d. Furthermore, after adjustments, there was a significant inverse association between omega-3 intake and IL-12 levels, what is in accordance with experimental studies that show that omega-3 suppresses IL-12 expression and secretion (31).

Furthermore, the same inverse association between omega-3 intake and inflammatory biomarkers was seen on IL-1 β . Those whose omega-3 intake was >1 g/d have lower IL-1 β levels (table 2), and the general linear model reflects this association, showing that the higher the omega-3 intake is, the lower the IL-1 β levels will be (Table 4). This finding corroborates other clinical studies in which omega-3 (especially ALA) rich diets reduced IL-1 β (32). The omega-3 beneficial mechanism is not clear, but it is observed that n-3 PUFA inhibits the inflammasome, a cytosolic protein complex composed of nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing proteins-3 (NLRP3), and, subsequently, it also inhibits caspase-1 activation and IL-1 β secretion (33). Physiologically, the inflammasome is assembled in response to pathogen infection or “danger” signals and promotes the maturation and release of several proinflammatory cytokines, including IL-1 β . Therefore, inflammasome is involved in the pathogenesis of several inflammatory disorders, including diabetes, atherosclerosis, and arthritis (34-35), suggesting that the activation of NLRP3 inflammasome needs to be tightly controlled, though probably by omega-3 intake. It should be highlighted that elevated concentration of IL-1 β results in increased secretion of other cytokines (e.g., IL-6), increased expression of adhesion molecules, activation of endothelial and smooth muscle cell proliferation, macrophage activation, and increased vascular permeability (37). These effects contribute to atherosclerosis and emphasize the significant role of IL-1 β on CVD, showing that it could be a possible CVD treatment target (38). Therefore, due

to these findings, this study corroborates the literature to strengthen the clarification of omega-3 anti-atherogenic and preventive roles, highlighting its potential benefit for patients in secondary prevention of CVD. The IL-10 is known as an anti-inflammatory marker, possibly by inhibiting the activation of macrophages (39), suppressing the expression of matrix metalloproteinase (MMP), pro-inflammatory cytokines and cyclooxygenase-2 in lipid-laden foam cells (40). Consistent with this, circulating IL-10 is positively associated with IL-6 and CRP levels (41). Furthermore, elevation of IL-10 is associated with an increased risk of CVD (41). In the present study, we observed that omega-3 and omega-6 intake was significantly inversely related to IL-10. This finding was not expected, however, since IL-10 acts mostly as a buffer, trying to annul the effects of the pro-inflammatory proteins released during atherosclerosis, we propose that the omegas lowering the CRP, IL-1 β , IL-12 and IL-10 could contribute to decrease the physiologic necessity of IL-10 release. Another non expected result was the absence of association between fatty acid intake and IL-6 levels. According to some studies, highly n-3 PUFA intake is not associated with lower inflammatory biomarker levels among patients in secondary prevention of CVD (42,43). The reason why some studies do not find this association is not clear, but it seems to be linked to the fact that these patients are well medicated with drugs that may have effects on the inflammatory biomarkers activities (11,44).

It is important to note that most studies that show the inverse association between omega-3 and inflammatory biomarkers, refer to an omega-3 from marine origin, specifically EPA and DHA. In the present study, we considered omega-3 as the total fatty acids of the omega-3 series ingested by volunteers, making no differentiation into ALA, EPA or DHA. The Brazilian diet is not rich in food sources of marine origin such as omega-3, DHA and EPA (45). Only 54.6% of Brazilian adults eat fishes at least once a week (46). On the other hand, ALA intake may be higher since vegetable oils, such as soybean oil, are largely used (47). Brazilian adult average intake of ALA is about 1.7g/d (45) that is higher than Dietary Reference Intakes (DRIs) recommendations (48). Hence, we suggest that the total omega-3 evaluated in this study is composed predominantly by ALA. Indeed, the correlation test between dietary fatty acids and plasma fatty acids was positive between total omega-3 from diet and serum ALA, EPA and DHA levels, but statistical significance was found only between total omega-3 from diet and plasma ALA concentrations. An inverse association between ALA intake and risk of fatal coronary heart disease (CHD) was observed in most prospective cohort studies (49,50). In the Lyon Diet Heart Study, higher ALA consumption in the context of a Mediterranean diet dramatically reduced the total and cardiovascular mortalities as well as nonfatal myocardial infarction (MI) (43). These trials strongly support the protective effects of omega-3 fatty acids, including both ALA and fish oil, in secondary prevention of CHD (43). However, even not highlighting and differentiating the omega-3 types, the present study found significant associations between increasing the total omega-3 intake in 1 g/1,000 kcal and CRP reduction (33% reduction for each 1 g/1,000 kcal),

IL-1 β (48% reduction for each 1 g/1,000 kcal) and IL-12 (36% reduction for each 1 g/1,000 kcal), independent of major lifestyle factors and dietary potential.

As well as with omega-3, there was an inverse association between omega-6 and plasma CRP levels and no impact of n6/n3 PUFA ratio on inflammatory biomarkers levels and these results were also observed in others studies (27,51). Omega-6 PUFA, specially arachidonic fatty acid, has long been considered as proinflammatory molecules because it is the main precursor of pair series eicosanoids, which present greater biological action in relation to eicosanoids originating from EPA (52). It is also discussed that higher dietary intake of n-6 PUFA may lead to a competition between n-6 and n-3 metabolism resulting in a reduced production of anti-inflammatory molecules from n-3 PUFA (54), though the ratio between omega-6/omega-3 PUFA should be as lower as possible. Indeed, secondary prevention studies have demonstrated a decrease in disease progression or reversion of symptoms with reduction in omega-6/omega-3 PUFA ratio (53), but there is an increasing discussion about the real effect of dietary n-6 fatty acids on coronary heart disease (54). Both omega-3 and omega-6 fatty acids have important roles in reducing CHD risk, probably through different mechanisms. One possible explanation to our observation is that omega-6 in in vitro studies seems to lower soluble TNF receptor levels by indirectly reducing insulin resistance (55). Also it is observed that the activities of the 6 and the 5-desaturase (which are the rate-limiting steps for arachidonic acid and EPA synthesis in humans) and the cyclooxygenase activity are inhibited by omega-3 and omega-6 (56,57). Through this mechanism, high intake of both types of fatty acids could reduce inflammatory mediators (58).

Omega-3 fatty acid seems to be beneficial for cardiovascular risk from its effect on other risk factors such as cholesterol, triglyceride, glucose and blood pressure. In this study, the impact of higher omega-3 intakes was observed only in total cholesterol and LDL cholesterol levels. Perhaps, we have not found effect over other factors due to the concomitant drugs improved treatment options in CVD, which may have overshadowed any additional effect of the diet. Thus, our results most likely point to a floor effect in that the intensive pharmacological treatment already reduced the levels of risk markers and, therefore, any potential effect of the diet could have been masked. Anyway, although more than 90% of volunteers from both groups were taking statin, the total cholesterol and LDL-cholesterol levels are lower among those with greater intake of omega-3. However, our results should be analyzed with caution since the main effects of n3-PUFA on risk factors are observed in studies associating them with the intake of EPA and DHA rather than ALA.

Importantly, the main dietary recommendations for cardiovascular risk reduction reinforce the balance between the different fatty acids intake, pointing out the importance to reduce the

saturated fatty acids and increase the polyunsaturated fatty acids intakes. Saturated fatty acid is well known for its inflammatory effect from its role in oxidative stress and its association with the Toll-4 receptor (TLR4), increasing the phosphorylation of Jun N-terminal kinase (JNK) protein, at the same time it activates the protein kinase C (PKC), and the transcription factor NF κ B, which induces the synthesis of proinflammatory cytokines in adipocytes (IL-6 and TNF- α). In populations consuming a Western diet, the replacement of 1% of energy from SFAs with PUFAs is associated with a reduction in CAD incidence of 2-3% (59). The final follow-up report from the FAO stated that SFA intake should be replaced with PUFA (60). In the case, in our study, the increase in omega-3 intake is accompanied by the increase in saturated fatty acid, which have the role of activating the inflammatory pathways. On the other hand, these same individuals also present an increase in the monounsaturated fatty acid intake, which present anti-inflammatory action. It should be noted that the effects of saturated fatty acids are highly dependent on the type of the fatty acid involved. (61).

In addition, some limitations deserve consideration. Due to the cross-sectional design, the possibility of residual confounding (such as antioxidant status of the patients) cannot be excluded. Measurement error in estimating diet consumption could have biased our results and would also be expected to attenuate associations. We know that preferably for this type of analysis it would be more suitable to use more than one 24-hour recall, but due to the logistic impracticability to include other questionnaires we couldn't perform this study with two or more registers. However, we emphasize that a single day 24-hour recall may be adequate if the estimate of a group's means are sufficient for answering the research question. It cannot reliably estimate the usual intake of an individual, but it can generate a valid estimate of the average intake of a population (62). In order to minimize the bias measurement, we included the plasma fatty acids evaluation, such as biomarker intake. It seems reasonable to use plasma or serum total fatty acids, because dietary intervention studies have shown that changes in the fatty acid composition of different plasma fraction are qualitatively similar and plasma levels of lipids may represent short-term lipid status (63). The fatty acids measurement in biological samples, such as adipose tissue biopsies or plasma, presents good correlation with their dietary intake, evaluated from Food Frequency Questionnaire and from dietary recalls (18). The use of adipose tissue as a source of fatty acids for fat consumption marker reflects long-term intake ranging from 6 months to 2 years (64,65). In order to evaluate short-term consumption, markers such as plasma or erythrocyte fatty acids are usually used. The results of clinical trials with n-3 PUFA supplementation (19-21) show a rapid increase in the plasma concentration of omega-3 fatty acids, 4 to 19 days (20,21) and omega-6 fatty acids, 1 to 3 days (64).

Conclusion

In conclusion, total omega-3 and omega-6 intakes are inversely associated with CRP, IL-10, IL-1 β and IL-12 levels among CVD patients. Additional studies on omega-3 and omega-6 intakes in relation to inflammatory biomarkers with patients in secondary prevention of CVD, particularly regarding dietary patterns rich in some sources of PUFA, are needed.

Acknowledgements

We thank Bruna Brunhara and Lucas Damiani for their comments and contributions on the statistical analysis.

Funding

This work was supported by Hospital do Coração (HCor) as part of the “*Hospitais de Excelência a Serviço do SUS (PROADI-SUS)*” Program, in partnership with the Brazilian Ministry of Health.

References

1. World Health Organization. Mortality and global health estimates. Available from: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/
2. Prevention of Coronary Heart Disease by Diet and Lifestyle - Evidence From Prospective Cross-Cultural, Cohort, and Intervention Studies. *Circulation* 2002;105:893-8.
3. Russell R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–26.
4. Chang CL, Deckelbaum RJ Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying 'protective effects' in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2013;24(4):345-50.
5. Itoh M, Suganami T, Satoh N, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(9):1918-25.
6. Draper E, Reynolds CM, Canavan M, et al. Omega 3 fatty acids attenuate dendritic cell function via NF- κ B independent of PPAR γ . *J Nutr Biochem* 2011;22(8):784-90.
7. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047–67.
8. Rhee JJ, Kim E, Buring JE, Kurth T. Fish Consumption, Omega-3 Fatty Acids, and Risk of Cardiovascular Disease. *Am J Prev Med*. 2016. pii: S0749-3797 (16) 30291-4
9. Tortosa-Caparrós E, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. Anti-inflammatory Effects of Omega 3 and Omega 6 Polyunsaturated Fatty Acids in Cardiovascular Disease and Metabolic Syndrome. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016; 8:0. [Epub ahead of print]

10. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Rimm EB, Hu FB. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(5):1209-17.
11. Golia E, Limongelli G, Natale F, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep* 2014;16(9):435.
12. Zock PL, Blom WA, Nettleton JA, Hornstra G. Progressing Insights into the Role of Dietary Fats in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2016 Nov;18(11):111.
13. Weber B, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, Ross-Fernandes MB, da Silva JT, Galante AP, de Sousa Lara E, Costa RP, Soares RM, Biasi Cavalcanti A, Berwanger O; BALANCE Program Trial investigators. The Brazilian Cardioprotective Nutritional Program to reduce events and risk factors in secondary prevention for cardiovascular disease: study protocol (The BALANCE Program Trial). *Am Heart J* 2016;171(1):73-81.e2.
14. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ., American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002;106(21):2747–57.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Supl 1):1-18.
16. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans: an AHA scientific statement from the Council on High Blood Pressure Research Professional and Public Education Subcommittee. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7(2):102-9
17. Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem* 1972;18:499-502.
18. Popp-Snijders C, Blonk MC. Omega-3 fatty acids in adipose tissue of obese patients with non -insulin-dependent diabetes mellitus reflect long-term dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(2):360-5.
19. Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG. Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n 3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1621–5.
20. Browning LM, Walker CG, Mander AP, West AL, Madden J, Gambell JM, Young S Wang L, Jebb SA, Calder PC. Incorporation of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids

- into lipid pools when given as supplements providing doses equivalent to typical intakes of oily fish. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:748–58.
21. Klingler M, Klem S, Demmelmair H, Koletzko B. Comparison of the incorporation of orally administered DHA into plasma, erythrocyte and cheek cell glycerophospholipids. *Br J Nutr.* 2013;109:962–8.
 22. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310 (20): 2191-4.
 23. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(suppl):1220S-8S.
 24. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai . C-reactiveprotein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
 25. Ridker PM. C-reactive protein and the risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. *Eur Heart J* 1998;19:1-3.
 26. Sakkinen P, Abbot RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 2002; 55 (5): 445-51.
 27. Poudel-Tandukar K, Nanri A, Matsushita Y, et al. Dietary intakes of alpha-linolenic and linoleic acids are inversely associated with serum C-reactive protein levels among Japanese men. *Nutr Res* 2009;29:363-70.
 28. Kalogeropoulos N, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. *Clin Chim Acta* 2010; 411(7-8):584-91.
 29. Zhou RH, Shi Q, Gao HQ, Shen BJ. Changes in Serum Interleukin-8 and Interleukin-12 Levels in Patients with Ischemic Heart Disease in a Chinese Population. *J Atheroscler Thromb* 2001;8:30-2.
 30. Teng MWL, Bowman EP. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *nature medicine* 2015;21(7):719-29.
 31. Kong W, Yen JH, Vassiliou E, et al. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family. *Lipids Health Dis* 2010;9:12.
 32. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, Cleland LG, Jame MJ. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diet enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:116–22
 33. Yan Y1, Jiang W, Spinetti T, Tardivel A, Castillo R, Bourquin C, Guarda G, Tian Z, Tschopp J, Zhou R. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity.* 2013;38(6):1154-63.

34. Davis BK, Wen H, Ting JP. The inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases *Annu Rev Immunol.* 2011;29:707–35
35. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? *Science* 2010;327:296–300
36. Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, Flavell R. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012;481:278–86.
37. Fearon WF, Fearon DT. Role of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Circulation* 2008;117:2577-9.
38. Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, et al. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1000-6.
39. Sabat R, Grutz G, Warszawska K, et al. J. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21: 331-44.
40. Han X, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb Haemost* 2015; 113: 505-12.
41. Welsh P, Murray HM, Ford I, et al. Circulating interleukin-10 and risk of cardiovascular events: a prospective study in the elderly at risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(10):2338-44.
42. Lee KW, Blann AD, Lip GY. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma indices of thrombogenesis and inflammation in patients post-myocardial infarction. *Thromb Res.* 2006;118(3):305-12.
43. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
44. Qu Y, Wei L, Zhang H. Inhibition of inflammation mediates the protective effect of atorvastatin reloaded in patients with coronary artery disease undergoing non cardiac emergency surgery. *Coron Artery Dis.* 2014 Dec;25(8):678-84
45. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010. [2014 ago 13]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf
46. Jaime PC, Stopa SR, Oliveira TP, et al. Prevalence and sociodemographic distribution of healthy eating markers, National Health Survey, Brazil 2013. *Epidemiol Serv Saúde* 2015; 24(2): 267-76

47. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Aquisição Alimentar Domiciliar Per Capita. [Internet]. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010. [2016 nov 11]. Available from: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv47307.pdf>
48. Institute of Medicine (US) Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes; Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Planning. Washington (DC): National Academies Press (US); 2003.
49. Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, et al. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ* 1996;313:84-90.
50. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:890-7.
51. Petersson H, Lind L, Hulthe J, et al. Relationships between serum fatty acid composition and multiple markers of inflammation and endothelial function in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009;203(1):298-303.
52. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S14-9.
53. Simopoulos AP The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008;233:674-88.
54. Czernichow S, Thomas D, Bruckert E. n-6 Fatty acids and cardiovascular health: A review of the evidence for dietary intake recommendations. *Br J Nut* 2010;104:788-96.
55. Hauner H, Bender M, Haastert B, et al. Plasma concentrations of soluble TNF-alpha receptors in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:1239 -43.
56. Cho HP, Nakamura M, Clarke SD. Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase. *J Biol Chem* 1999;274: 37335-9339.
57. Cho HP, Nakamura MT, Clarke SD. Cloning, expression, and nutritional regulation of the mammalian Delta-6 desaturase. *J Biol Chem* 1999;274: 471-7.
58. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003;108(2):155-60.
59. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
60. Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2010. Fats and fatty acids in human nutrition: report of an expert consultation. www.fao.org. Accessed February 17, 2015.

61. Grundy SM Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1994 Dec;60(6 Suppl):986S-990S.
62. Willett W, Sampson L. Foods and nutrients. In: Willett W, editor. *Nutritional epidemiology.* 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 55-56;p. 345-347
63. Willett W, Sampson L. Foods and nutrients. In: Willett W, editor. *Nutritional epidemiology.* 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 185-186
64. Skeaff CM, Hodson L, McKenzie JE. Dietary-induced changes in fatty acid composition of human plasma, platelet, and erythrocyte lipids follow a similar time course. *J Nutr.* 2006 Mar;136(3):565-9.
65. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res.* 1997;38:2012–22.

APÊNDICE 4 - Lista de centros colaboradores do estudo DICA Br

Centro colaborador	Região	UF	Município
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	SE	SP	São Paulo
Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ	SE	RJ	Rio de Janeiro
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA - INC	SE	RJ	Rio de Janeiro
Fundação Pública Estadual Hospital das Clínicas Gaspar Viana	N	PA	Belém
Hospital Universitário Francisca Mendes e Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia	N	AM	Manaus
UNIVALI	S	SC	Itajaí
Hospital Escola - UFPEL	S	RS	Pelotas
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	S	RS	Porto Alegre
URCAMP	S	RS	Bagé
Hospital de Clínicas da UFPR	S	PR	Curitiba
Hospital Universitário - AESC	S	RS	Canoas
Grupo Hospitalar Conceição/HOSPITAL NOSSA SENHORA DA CONCEIÇÃO S.A.	S	RS	Porto Alegre
Instituto de Cardiologia do RS / Fundação Universitária de Cardiologia	S	RS	Porto Alegre
PUCRS	S	RS	Porto Alegre
UFMT	CO	MT	Cuiabá
Hospital Universitário DE BRASÍLIA	CO	DF	Brasília
Hospital das Clínicas - UFG	CO	GO	Goiânia
UFMS - Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian	CO	MS	Campo Grande
PRONTO SOCORRO CARDIOLÓGICO UNIVERSITÁRIO DE PERNAMBUCO	NE	PE	Recife
Hospital São Lucas	NE	SE	Aracaju
Hospital Universitário ALCIDES CARNEIRO	NE	PB	Campina Grande
Hospital Universitário ANA BEZERRA	NE	RN	Santa Cruz
UFAL	NE	AL	Maceió
Universidade de Fortaleza (UNIFOR) - Fundação Edson Queiroz - NAMI	NE	CE	Fortaleza
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes	NE	CE	Fortaleza
Hospital Universitário PROFº EDGARD SANTOS - UFBA	NE	BA	Salvador
Hospital Universitário da FUFSE	NE	SE	Aracaju
Hospital Universitário Federal Presidente Dutra do Maranhão	NE	MA	São Luiz
Veranópolis	S	RS	Veranópolis
Hospital do Coração	SE	SP	São Paulo
UNIFESP Ambulatório de Lípidos	SE	SP	São Paulo
Universidade Federal Tocantins	N	TO	Palmas
BIOSERV Acessoria em Pesquisa Clínica / Hospital São Vicente de Paulo	S	RS	Passo Fundo
Universidade Federal de Viçosa	SE	MG	Viçosa
IECAC	SE	RJ	Rio de Janeiro
COTENUT	S	RS	Porto Alegre

APÊNDICE 5 – Aprovação do comitê de ética do HCor para realização do estudo DICA Br

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio - ASS

PROJETO DE PESQUISA

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

Área Temática:

Pesquisador: Bernardete Weber

Versão: 4

Instituição: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

CAAE: 03218512.0.1001.0060

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 58318

Data da Relatoria: 17/07/2012

Apresentação do Projeto:

Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular. Serão recrutados cerca de 2000 pacientes, em 40 centros distribuídos no Território Nacional, por recrutamento competitivo. Trata-se de ensaio clínico randomizado, multicêntrico, nacional, pragmático.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: avaliar a efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (PABC) na redução de: parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica, angina, ou óbito. Secundários: Avaliar a efetividade do plano alimentar na redução de fatores de risco (colesterol total, LDL, glicemia, pressão arterial, IMC, circunferência da cintura).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisa não envolve riscos potenciais aos participantes, visto que as recomendações de dietoterapia para prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares são condutas consagradas pela comunidade científica. Por ser inédita e contar com regionalização da alimentação, a pesquisa pode contribuir com a definição de uma dieta brasileira cardioprotetora de fácil execução em nível nacional.

Comentários e

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para o grupo controle, sugere-se que as intervenções realizadas pessoalmente ou por via telefônica sejam supervisionadas por nutricionistas, mesmo que quem realize a orientação seja outro profissional de saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Com relação ao adendo de 18/06/2012, o mesmo trata da:

- a) Inclusão de 12 centros colaboradores;
- b) Alteração do cegamento da pesquisa. Por se tratar de um estudo que avalia ingestão alimentar e dieta, entende-se que este não se trate de um estudo cego;
- c) Nas vigilâncias telefônicas não será mais realizada a avaliação da ingestão alimentar, apenas análise clínica. Isto por que este dado seria referente apenas de um grupo, não sendo comparado com o controle.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Coração recomenda que seja consultado o médico referenciador do paciente e que este dê anuência por escrito para que o seu paciente seja recrutado para a pesquisa aprovada. É importante salientar que esta recomendação é válida tanto para médicos do corpo clínico como para médicos externos e não pertencentes ao corpo clínico do HCor.

SAO PAULO, 19 de Julho de 2012

Assinado por:

Sergio Domingos Vieira

APÊNDICE 6 – Aprovação do comitê de ética do Instituto Dante Pazzanese para realização do estudo DICA Br

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

DATA DA ENTRADA: 22 de novembro de 2012.

DATA DA 1ª AVALIAÇÃO: 27 de novembro de 2012.

DATA DA AVALIAÇÃO FINAL: 05 de fevereiro de 2013.

CAAE: 03218512.0.2002.5462

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4283

(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)

Investigadora Principal: Cristiane Kovacs

Nº de Sujeitos no Centro: 1720

Nº Total de Sujeitos: 1720

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Área Temática Especial: Não se aplica

Unitermos: Cardioprotetor; Doença arterial coronariana

Fase: Não se aplica

Duração do Estudo: 13 meses

Patrocinador: Hospital do Coração/ Associação do Sanatório Sírio

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

CEP Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Projeto de Pesquisa Clínica: "Efeito do programa alimentar brasileiro cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: em ensaio clínico randomizado".

Considerações/Comentários: O estudo tem como objetivo primário avaliar a efetividade do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor (PABC) na redução de: parada cardíaca, infarto agudo do miocárdio, AVC, revascularização do miocárdio, amputação por doença arterial periférica, angina, ou óbito.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

- Protocolo de Estudo Clínico – Brazilian Cardioprotective Diet Trial – Aprovado
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Dieta Cardioprotetora – Versão 1.0 de 02 de Maio de 2012 – Aprovado
- Orçamento Financeiro Detalhado – Entregue
- Declaração do Patrocinador: Justificativa para isenção da taxa de pagamento para submissão no CEP – Entregue
- Declarações da Pesquisadora: Declaração de riscos e benefícios; Forma de recrutamento; Lista de centros participantes no Brasil; Declaração de responsabilidade, direitos e obrigações; Publicação dos resultados da pesquisa; Declaração de realização do estudo/ Dr. Carlos Daniel Magnoni; Declaração currículo Lattes; Declaração de publicação – Entregue
- Carta de Submissão ao CEP – Entregue
- Folha de Rosto – Entregue

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita que:

- a. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- b. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.
- c. Elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parcial e final sobre a pesquisa

**SITUAÇÃO: PROTOCOLO AVALIADO E APROVADO POR ESTE COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM REUNIÃO ORDINÁRIA
 Realizada no Dia 05 de Fevereiro de 2013.**

São Paulo, 05 de fevereiro de 2013.

Pedro Silvio Farsky
 Coordenador CEP
 CRM 55073

Pedro S. Farsky

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

APÊNDICE 7 – Aprovação do comitê de ética do Instituto Dante Pazzanese para realização do subestudo DICA Br

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre microRNAs e biomarcadores inflamatórios em pacientes participantes do estudo da Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA Br)

Pesquisador: PAULA HELENA ORTIZ LIMA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 17100213.8.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa de São Paulo ((FAPESP))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 279.199

Data da Relatoria: 21/05/2013

Apresentação do Projeto:

O estudo da dieta cardioprotetora brasileira (DICA Br), que é um estudo de parceria entre o Ministério da Saúde e o Hospital do Coração, viabilizado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), visa estruturar uma orientação nutricional exclusivamente composta por alimentos brasileiros e factível à população brasileira. Especificamente, a DICA Br visa promover a saúde em pacientes cardiopatas por meio da redução da concentração de biomarcadores inflamatórios, ditos como preditores adicionais aos fatores de risco para DCV. Cabe destacar que microRNAs podem interferir na relação entre dieta e biomarcadores inflamatórios. Dessa forma, o objetivo desse estudo é avaliar as possíveis associações entre microRNAs, dieta e concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios envolvidos na doença

cardiovascular. Trezentos pacientes cardiopatas, com idade igual ou superior a 45 anos, serão randomicamente distribuídos em dois grupos (n= 150/grupo). Um grupo receberá a DICA Br e outro receberá a orientação nutricional usual fornecida no momento da alta hospitalar. Todos os pacientes serão acompanhados durante 6 meses. Tanto na visita inicial quanto na final serão obtidos dados referentes à ingestão alimentar

(recordatório de 24 horas) e antropometria (peso, estatura e circunferência da cintura), bem como

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar

Bairro: Ibirapuera

CEP: 04.012-909

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5085-6040

Fax: (11)5085-6040

E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Continuação do Parecer: 279.199

será determinada a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- γ , IL-12p70, adiponectina, proteína C reativa, proteína quimiotática de macrófagos (MCP)-1, molécula de adesão intracelular solúvel (sICAM)-1 e molécula de adesão vascular solúvel (sVCAM)-1), aliada a dosagem do perfil lipídico,

glicemia, insulinemia e perfil de ácidos graxos plasmáticos. Os miRNA serão extraídos a partir de 625uL das amostras de plasma utilizando o mirVana γ PARIS γ Kit (Life technologies TM) seguindo instruções do fabricante.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Verificar a associação entre MicroRNAs e a Dieta Cardioprotetora Brasileira e seus efeitos sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios.

Objetivo Secundário: γ Verificar a associação entre microRNAs e concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL12p70, MCP-1, PCR, TNF- γ , sICAM-1 e sVCAM-1). γ Avaliar a interação a Dieta Cardioprotetora Brasileira e microRNAs sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- γ , sICAM-1 e sVCAM-1). γ Verificar a associação entre microRNAs e o perfil de ácidos graxos plasmáticos. γ Verificar a associação entre Dieta Cardioprotetora Brasileira e a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (adiponectina, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, MCP-1, PCR, TNF- γ , sICAM-1 e sVCAM-1).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não se aplica

Benefícios:

Estão relacionados com a prevenção da doença cardiovascular.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo é primário, intervencional, longitudinal, prospectivo e controlado. Os procedimentos do estudo estão alinhados com o projeto DICA Br. Apesar do estudo DICA Br ser um ensaio clínico multicêntrico nacional, o presente projeto será realizado apenas com a amostra oriunda do centro colaborador do estudo, o Hospital Dante Pazzanese, que está localizado na cidade de São Paulo

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Continuação do Parecer: 279.199

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termo simples e adequado ao trabalho

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo avaliado e aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em reunião ordinária realizada no dia 21 de maio de 2013.

SAO PAULO, 22 de Maio de 2013

Assinador por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

APÊNDICE 8 – Termo de consentimento livre e esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Laboratório de Biologia Molecular

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: Associação entre microRNAs e biomarcadores inflamatórios em pacientes participantes do estudo da Dieta Cardioprotetora Brasileira (DICA Br)

INTRODUÇÃO

A proposta do Estudo da dieta cardioprotetora brasileira, que o senhor já está participando é avaliar o efeito desta dieta na redução do colesterol (gorduras no sangue), da glicemia (o açúcar do sangue), da pressão alta e do peso. Isso por que, quando estes fatores são reduzidos, a chance de ter uma nova doença do coração diminui.

Existem outras substâncias no sangue (microRNAs e proteínas inflamatórias) os quais também estão envolvidos com a progressão da doença do coração. Queremos avaliar se a dieta cardioprotetora brasileira também altera essas substâncias.

COMO É O ESTUDO?

Quando o (a) senhor (a) vier ao hospital para fazer a coleta do sangue para as análises de glicemia, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicérides do estudo (DICA Br), nesta mesma ocasião, o laboratorista coletará um pouco mais de sangue para fazer a análise das proteínas inflamatórias, microRNAs e o perfil de ácidos graxos plasmáticos. Não será necessário fazer duas picadas. Com apenas uma picada, o laboratorista coletará sangue suficiente para as análises dos dois estudos.

OUTRAS INFORMAÇÕES

O (a) senhor (a) não terá nenhum custo por participar da pesquisa.

O único risco que poderá existir é o da dor da picada da agulha para coleta do sangue. Esta picada será realizada apenas uma vez, sendo necessária então apenas uma picada para coleta do material. Caso o senhor tenha algum problema em decorrência da coleta do sangue, os enfermeiros e técnicos do laboratório do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia estarão à disposição para ajudá-lo no que for preciso.

Sua participação é totalmente voluntária e o (a) senhor (a) pode desistir e retirar seu consentimento em qualquer momento durante o decorrer da pesquisa, sem que isso prejudique sua assistência pela equipe de saúde, ou também participação no estudo (DICA Br).

Seus dados são secretos e sigilosos de acordo com as normas brasileiras. Os resultados desta pesquisa poderão ser publicados em revistas científicas, mas a sua identidade será preservada.

A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá esclarecer dúvidas através dos seguintes contatos:

- Pesquisadora Paula Helena Ortiz Lima – 11 5085-6086
- Nutricionista Renata Alves – 11 5085-6080

COMO PARTICIPAR?

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Laboratório de Biologia Molecular

A participação neste estudo é inteiramente voluntária. Para isso o(a) senhor(a) deve assinar esse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Declaro que li o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo e aceito participar voluntariamente desse estudo.

Ainda, declaro que recebi todos os esclarecimentos necessários para compreender o estudo e tive tempo suficiente para decidir minha participação no estudo.

Nome do Paciente: _____

(ou representante legal)

Assinatura do Paciente: _____ **Data:** _____

(ou representante legal)

Investigador: _____

Assinatura: _____ **Data:** _____

APÊNDICE 9 – Folder educativo do Grupo Intervenção

PROGRAMA Dieta cardioprotetora

PROGRAMA DIETA CARDIOPROTETORA

O alimento na quantidade certa para a saúde do seu coração

CONTEÚDO

PROGRAMA DIETA CARDIOPROTETORA BRASILEIRA	01
AGENDA	05
ORIENTAÇÕES PARA EXAME DE SANGUE	06
COMO SEGUIR A DIETA CARDIOPROTETORA BRASILEIRA	07
LISTA DE PORÇÕES	09
CARDÁPIOS	17
EXEMPLO DE ALMOÇO BRASILEIRO E SAUDÁVEL	23
DICAS DE RECEITAS SABOROSAS	24
MUDE DE IDEIA	25
DICAS DA DIETA CARDIOPROTETORA	26
A SUA SAÚDE É IMPORTANTE	27
ANOTAÇÕES	28

PROGRAMA DIETA CARDIOPROTETORA BRASILEIRA

Você faz algo para proteger a saúde do seu coração? A Dieta Cardioprotetora pode contribuir para sua saúde. Como? Através de uma alimentação saudável e brasileira.

Neste PROGRAMA você irá conhecer os alimentos que protegem o seu coração e que existem na sua região, bem pertinho de você.

01

MAS VOU FAZER DIETA...
VÃO ME PROIBIR DE COMER
TUDO QUE É GOSTOSO?

Ao contrário do que se imagina, a alimentação saudável pode ser muito saborosa e ainda respeitar seus hábitos alimentares.

Mas é importante entender que a quantidade e a combinação dos alimentos devam ser adequadas.

02

COMO SEGUIR A DIETA CARDIOPROTETORA (DICA)

É bem fácil, será com as cores da nossa bandeira nacional. Cada cor representa um grupo de alimentos e a quantidade que devem ser consumidos.

Estas são as cores certas para o seu coração.
Siga as instruções de cada uma e o seu coração viverá mais saudável

07

GRUPO VERDE

O verde ocupa o **maior espaço** da bandeira, por isso você deve comer os alimentos deste grupo em **maior quantidade**. Estes alimentos só trazem benefícios para o seu coração.

GRUPO AMARELO

A cor amarela ocupa **menos espaço** que o verde na bandeira. Logo, você deve comer os alimentos deste grupo em **quantidade moderada**. Estes alimentos além de serem bons para a saúde, podem ter muita caloria ou colesterol ou gordura ou sal.

GRUPO AZUL

O azul ocupa o **menor espaço** na bandeira, por isso deve ser ingerido em **menor quantidade**. Mesmo sendo alimentos bons para o coração, podem apresentar mais calorias, colesterol, gordura e sal que os alimentos do grupo amarelo.

Veja exemplos destes alimentos na próxima página.

08

CONSUMIR EM
MAIOR QUANTIDADE

LISTA DE PORÇÕES :
ALMOÇO / JANTAR

CONSUMIR COM
MODERAÇÃO

CONSUMIR EM
MENOR QUANTIDADE

--	--	--

VOCÊ PODERÁ CONSUMIR AS SEGUINTE
QUANTIDADES DOS GRUPOS POR DIA:

DATA	GRUPOS
	<div> </div>
/ /	
/ /	
/ /	
/ /	

[illegible]

do

[illegible]

EXEMPLO DE ALMOÇO BRASILEIRO E SAUDÁVEL

4 colchores de sopa de brócolis picado + 2 pegadores de alface temperada + 4 colchores de sopa de feijão preto picado

2 colchores de sopa de farinha de mandioca + 1 colher de servir de arroz

1 bife pequeno

EM CADA REFEIÇÃO, CONSUMA SEMPRE EM MAIOR QUANTIDADE OS ALIMENTOS DO GRUPO VERDE, COM MODERAÇÃO OS ALIMENTOS DO GRUPO AMARELO E EM MENOR QUANTIDADE OS ALIMENTOS DO GRUPO AZUL.

CONFIRA A QUANTIDADE IDEAL DE CADA ALIMENTO NO SEU CARDÁPIO.

23

DICAS DE RECEITAS SABOROSAS:

O livro Receitas Cardioprotetoras tem muitas preparações deliciosas com os alimentos típicos do Brasil.

CONSULTE SEMPRE O LIVRO DE RECEITAS PARA O TOTAL SUCESSO DA SUA DIETA.

24

MUDE DE IDEIA:

Há alimentos que não fazem parte do programa, mas você pode substituí-los por alimentos cardioprotetores.

O QUE EU POSSO CONSUMIR	O QUE EU DEVO EVITAR
Gelinho de Frutas *	Sorvete (Massa ou picolé)
Chocolate Amargo	Chocolate ao leite ou recheado
Compota de Frutas *	Bala, doces e bolos industrializados
Receitas de Sobremesas *	Flan, pudim ou cremes pré-prontos
Castanhas / Frutas secas	Salgadinhos de pacote
Torradas de pão	Biscoitos recheados
Suco Natural	Refrigerante com açúcar, suco industrializado
Molhos com temperos Naturais*	Catchup, molhos industrializados, mostarda e maionese
Alimentos Frescos	Refeições congeladas ou pré-preparados industrializados
Receita de Hambúrguer Saudável*	Nuggets, salsicha, hambúrguer, sticks
Filé de Frango Grelhado	Presunto, mortadela, salame, linguiça
Cacau em pó	Capuccino e achocolatado

* Consultar receitas no Livro de Receitas Cardioprotetoras em anexo

25

DICAS DA DIETA CARDIOPROTETORA

Saboreie refeições variadas e aproveite os alimentos saudáveis da sua região.

Consuma os alimentos devagar.

Faça as refeições em local apropriado e confortável.

Faça no mínimo 3 refeições por dia (café da manhã, almoço e jantar).

Beba 6 a 8 copos de água diariamente.

Atenção nos finais de semana: mantenha a sua rotina alimentar também nesses dias.

O café e o chá sem açúcar não estão em nenhum grupo.

Caso sua nutricionista libere, pode ser consumido livremente.

Reduza o consumo de sal: tire o saleiro da mesa e siga as receitas do livro.

OS CORAÇÕES DEVEM SER DISTRIBUÍDOS AO LONGO DO DIA.
NÃO ACUMULE CORAÇÕES PARA O FINAL DO DIA.

26

A SUA SAÚDE É IMPORTANTE

DEPOIS DO PROGRAMA
EU ME SINTO MAIS DISPOSTO!
APROVEITO CADA MOMENTO
COM A MINHA FAMILIA
E AMIGOS.

Afinal, a sua família precisa muito de você e quer te ver bem por muitos anos. Cuide do seu coração. Comece agora. Espante essa preguiça e MÃOS À OBRA!

ANOTAÇÕES:

ANOTAÇÕES

APÊNDICE 10 – Orientação para acompanhamento telefônico do Grupo intervenção

Orientações sobre contato telefônico realizado aos participantes do grupo intervenção.
Conteúdo extraído do Manual de Capacitação dos pesquisadores-telefonistas do centro coordenador do estudo DICA Br.

1º contato – Monitoramento 30 dias

Antes de iniciar o contato telefônico verifique nos formulários:

- **ADMISSÃO:** o local e o centro
- **DADOS BASAIS:** característica clínicas.

Estas informações serão utilizadas durante o contato com o paciente. Anote no campo observações do CRF impresso.

- Acesse o questionário do paciente em MONITEL 30 dias.
- Preencha com a data da ligação.
- Disque para o número que aparece na barra de identificação do paciente.
- Caso o paciente não atenda a ligação, marque o número de tentativas, indique o motivo e clique em Validar CRF-e. ATENÇÃO: o restante do formulário deverá permanecer em branco.

IMPORTANTE

Após a 3ª tentativa sem resposta, ligar para o contato 2 ou 3.
Após a 5ª tentativa sem resposta, a ligação será considerada perdida.

- Caso o paciente tenha atendido a ligação, apresente-se a ele:
Bom dia Sr. ou Sra. _____, sou Camila Nutricionista do estudo dieta cardioprotetora que o Sr. ou Sra. participa no _____. O Sr se lembra?
O motivo do meu contato é coletar mais algumas informações sobre sua saúde e alimentação. Serão no máximo 5 minutos de conversa. O Sr. ou Sra. pode falar agora?
- Em caso negativo, pergunte qual o melhor dia e horário para retornar, agradeça e encerre a ligação.
- Em caso positivo, prossiga com as perguntas:
Durante os 12 meses da pesquisa, o Sr. ou Sra. receberá 1 ligação todo mês. Por isso preciso saber qual é o número de telefone que o Sr. ou Sra. prefere receber ligações. É este mesmo?
É fixo ou móvel?
Qual é a operadora?
Qual é o melhor dia e horário para que eu possa te ligar?
- O próximo passo é investigar a ocorrência de eventos clínicos:
Desde o seu último encontro com o nutricionista do Dica Br, o Sr. ou Sra. foi ao médico ou esteve internado alguma vez?

- **NÃO.** Registre não para todos os eventos clínicos no CRF e pule para a próxima questão.
 - **SIM.** Peça para o paciente explicar o que aconteceu e registre no CRF. Informe que será necessário levar uma cópia dos documentos da internação para o nutricionista no dia da consulta.
- Em seguida, faça as perguntas relacionadas à educação nutricional.
 - 1) *Depois da última consulta com o nutricionista do Dica Br o Sr. ou Sra. conseguiu praticar o que foi orientado?*
 - 2) *Qual é a cor mais presente na bandeira do Brasil? (pausa para a resposta do paciente) Qual é a cor do coração (pausa leve) que é do grupo de alimentos que o senhor (a) pode comer mais?*
 - 3) *O Sr. ou Sra. se lembra quais são os alimentos que fazem parte do grupo verde?*
(O paciente acerta se falar pelo menos um dos alimentos do grupo verde e nenhum dos grupos amarelo e azul)
 - 4) *O Sr. ou Sra. sabe qual é a data da sua próxima consulta com o nutricionista do Dica Br?*
 - Ao término das perguntas sobre educação nutricional, verifique as questões que o paciente não soube responder e oriente (vide página 22).
 - Por último, aplique o questionário socioeconômico.
Agora vou fazer algumas perguntas para caracterização socioeconômica. Essas perguntas são importantes, pois a partir delas saberemos se a dieta vai poder ser aplicada para toda a população.
 - *Quantas televisões em cores há em sua casa?*
 - *Quantos aparelhos de vídeo Cassete ou DVD?*
 - *Quantos rádios?*
 - *Quantos banheiros?*
 - *O Sr.(a) possui carro? Quantos?*
 - *O Sr. (a) paga alguém para ajudar com as tarefas de casa?*
 - *Quantas máquinas de lavar há em sua casa?*
 - *Quantas geladeiras?*
 - *Quantos freezers?*
 - *Até que grau o Sr. ou Sra. estudou?*
 - *O Sr. ou Sra. é o chefe da família? Se a resposta for não, pergunte o grau de instrução do chefe de família.*

O paciente poderá não saber ou não querer responder estas questões, caso isto ocorra preencha o campo “não soube responder”.
 - Finalize a ligação.
 - *Sr. ou Sra. _____, muito obrigada pela sua atenção. No próximo mês, retornaremos a ligação no dia e horário de sua preferência. Até breve.*

2º contato – Monitoramento 60 dias

Antes de iniciar o contato telefônico verifique nos formulários:

- **ADMISSÃO:** o local e o centro
- **DADOS BASAIS:** característica clínicas.
- **MONITEL 30 DIAS:** o dia e horário de preferência para receber as ligações.

Estas informações serão utilizadas durante o contato com o paciente. Anote no campo observações do CRF impresso.

- Acesse o questionário do paciente em MONITEL 60 dias.
- Preencha com a data da ligação.
- Disque para o número preferencial do paciente.
- Caso o paciente não atenda a ligação, marque o número de tentativas, indique o motivo e clique em Validar CRF-e.

IMPORTANTE

**Após a 3ª tentativa sem resposta, ligar para o contato 2 ou 3.
Após a 5ª tentativa sem resposta, a ligação será considerada perdida.**

- Caso o paciente atenda a ligação, apresente-se a ele:
*Bom dia Sr. ou Sra. _____, sou Nutricionista estudo dieta cardioprotetora. O Sr. ou Sra. foi atendido há 45 dias pela Nutricionista do hospital _____. O Sr se lembra?
O motivo do meu contato é coletar mais algumas informações sobre sua saúde e alimentação. Serão no máximo 5 minutos de conversa. O Sr. ou Sra. pode falar agora?*
- Em caso negativo, pergunte qual o melhor dia e horário para retornar, agradeça e encerre a ligação.
- Em caso positivo, prossiga com as perguntas:
Após este contato irei te ligar outras 8 vezes até o final da pesquisa. Por isso gostaria de saber se este ainda é o seu número preferencial.
Se a resposta for NÃO, pergunte: *Qual é o seu número preferencial? É fixo ou móvel? Qual é a operadora?*
O melhor dia e horário para te ligar permanecem os mesmos?
Se a resposta for NÃO, pergunte: *Qual o melhor dia e horário para te ligar?*
- O próximo passo é investigar a ocorrência de eventos clínicos:
Desde a última vez que nos falamos por telefone, o Sr. ou Sra. foi ao médico ou esteve internado alguma vez?
– **NÃO.** Registre “não” para todos os eventos clínicos no CRF e pule para a próxima questão.

- **SIM.** Peça para o paciente explicar o que aconteceu e registre no CRF. Peça para o paciente explicar o que aconteceu e registre no CRF. Informe que será necessário levar uma cópia dos documentos da internação para o nutricionista no dia da consulta.
- Agora, faça as perguntas relacionadas à educação nutricional.
Para finalizar a entrevista, farei perguntas sobre a sua alimentação ou dieta.
 - 1) Depois da última consulta com o nutricionista do Dica Br o Sr. ou Sra. conseguiu praticar o que foi orientado?
 - 2) Qual é a cor mais presente na bandeira do Brasil? *(pausa para a resposta do paciente)* Qual é a cor do coração *(pausa leve)* que é do grupo de alimentos que o senhor (a) pode comer mais?
 - 3) O Sr. ou Sra. se lembra quais são os alimentos que fazem parte grupo verde?*(O paciente acerta se falar pelo menos um dos alimentos do grupo verde e nenhum dos grupos amarelo e azul)*
 - 4) Quantas porções de alimentos do grupo verde o Senhor (a) foi orientado a consumir por dia? *(O número correto dependerá da faixa calórica recomendada pelo nutricionista. Vide página 20.)*
- Ao término das perguntas sobre educação nutricional, verifique as questões que o paciente não soube responder e oriente.
- Finalize a ligação.
- Sr. ou Sra. _____, muito obrigada pela sua atenção. No próximo mês, retornaremos a ligação no dia e horário de sua preferência. Até breve.

3º contato – Monitoramento 90 dias

Antes de iniciar o contato telefônico verifique nos formulários:

- **ADMISSÃO:** o local e o centro
- **DADOS BASAIS:** característica clínicas e **medicações.**
- **MONITEL 60 DIAS:** o dia e horário de preferência para receber as ligações.

Estas informações serão utilizadas durante o contato com o paciente. Anote no campo observações do CRF impresso.

- Acesse o questionário do paciente em MONITEL 90 dias.
- Preencha com a data da ligação.
- Disque para o número que aparece na barra de identificação do paciente.
- Caso o paciente não atenda a ligação, marque o número de tentativas, indique o motivo e clique em Validar CRF-e. **ATENÇÃO:** o restante do formulário deverá permanecer em branco.

Após a 3ª tentativa sem resposta, ligar para o contato 2 ou 3.
Após a 5ª tentativa sem resposta, a ligação será considerada perdida.

- Caso o paciente tenha atendido a ligação, apresente-se a ele:

Bom dia Sr. ou Sra. _____, sou Nutricionista do estudo dieta cardioprotetora. No mês passado o Sr. ou Sra. recebeu uma ligação nossa, se lembra?

O motivo do meu contato é coletar mais algumas informações sobre sua saúde e alimentação. Serão no máximo 5 minutos de conversa. O Sr. ou Sra. pode falar agora?

- Em caso negativo, pergunte qual o melhor dia e horário para retornar, agradeça e encerre a ligação.
- Em caso positivo, prossiga com as perguntas:

Após este contato irei te ligar outras 7 vezes até o final da pesquisa. Por isso gostaria de saber se este ainda é o seu número preferencial.

Se a resposta for NÃO, pergunte: Qual é o seu número preferencial? É fixo ou móvel? Qual é a operadora?

O melhor dia e horário para te ligar permanecem os mesmos?

Se a resposta for NÃO, pergunte: Qual o melhor dia e horário para te ligar?

- O próximo passo é investigar o uso de medicação e a ocorrência de eventos clínicos:
O Sr. ou Sra. usa continua utilizando os mesmos remédios? Houve alguma alteração? **Caso seja necessário leia a lista de medicamentos relatados anteriormente.**

O Sr (a) faz uso de algum suplemento nutricional? Qual?

Desde a última vez que nos falamos por telefone, o Sr. ou Sra. foi ao hospital ou esteve internado?

- **NÃO.** Registre não para todos os eventos clínicos no CRF e pule para a próxima questão.
- **SIM.** Peça para o paciente explicar o que aconteceu e registre no CRF.

- Por último, faça as perguntas relacionadas à educação nutricional.

Para finalizar a entrevista, farei perguntas sobre a sua alimentação ou dieta.

- 1) Qual é a cor mais presente na bandeira do Brasil? **(pausa para a resposta do paciente)** Qual é a cor do grupo de alimentos que o senhor (a) pode comer mais?
- 3) O Sr. ou Sra. se lembra quais são os alimentos que fazem parte grupo verde? **(O paciente acerta se falar pelo menos um dos alimentos do grupo verde e nenhum dos grupos amarelo e azul)**
- 4) Quantas porções de alimentos do grupo verde o Senhor (a) foi orientado a consumir por dia? **(O número correto dependerá da faixa calórica recomendada pelo nutricionista)**
- 5) O Sr. ou Sra. se lembra quais são os alimentos que fazem parte grupo amarelo? Poderia me citar um exemplo? **(O paciente acerta se falar pelo menos um dos alimentos do grupo amarelo e nenhum dos grupos verde e azul)**
- Ao término das perguntas sobre educação nutricional, verifique as questões que o paciente não soube responder e oriente.
- Finalize a ligação.
- Sr. ou Sra. _____, muito obrigada pela sua atenção. No próximo mês, retornaremos a ligação no dia e horário de sua preferência. Até breve.

4º contato – Monitoramento 120 dias

Antes de iniciar o contato telefônico verifique nos formulários:

- **ADMISSÃO:** o local e o centro
- **DADOS BASAIS:** característica clínicas.
- **MONITEL 90 DIAS:** o dia e horário de preferência para receber as ligações.

Estas informações serão utilizadas durante o contato com o paciente. Anote no campo observações do CRF impresso.

- Acesse o questionário do paciente em MONITEL 120 dias.
- Preencha com a data da ligação.
- Disque para o número preferencial do paciente.
- Caso o paciente não atenda a ligação, marque o número de tentativas, indique o motivo e clique em Validar CRF-e. **ATENÇÃO:** o restante do formulário deverá permanecer em branco.

IMPORTANTE

**Após a 3ª tentativa sem resposta, ligar para o contato 2 ou 3.
Após a 5ª tentativa sem resposta, a ligação será considerada perdida.**

- Caso o paciente atenda a ligação, apresente-se a ele:
Bom dia Sr. ou Sra. _____, sou Nutricionista do estudo dieta cardioprotetora. No mês passado o Sr. ou Sra. recebeu uma ligação nossa, se lembra?
O motivo do meu contato é coletar mais algumas informações sobre sua saúde e alimentação. Serão no máximo 5 minutos de conversa. O Sr. ou Sra. pode falar agora?
- Em caso negativo, pergunte qual o melhor dia e horário para retornar, agradeça e encerre a ligação.
- Em caso positivo, prossiga com as perguntas:
Após este contato irei te ligar outras 6 vezes até o final da pesquisa. Por isso gostaria de saber se este ainda é o seu número preferencial.
Se a resposta for NÃO, pergunte: *Qual é o seu número preferencial? É fixo ou móvel? Qual é a operadora?*
O melhor dia e horário para te ligar permanecem os mesmos?
Se a resposta for NÃO, pergunte: *Qual o melhor dia e horário para te ligar?*
- O próximo passo é investigar a ocorrência de eventos clínicos:
Desde a última vez que nos falamos por telefone, o Sr. ou Sra. foi ao hospital ou esteve internado?
 - **NÃO.** Registre não para todos os eventos clínicos no CRF e pule para a próxima questão.
 - **SIM.** Peça para o paciente explicar o que aconteceu e registre no CRF.
- Agora, faça as perguntas relacionadas à educação nutricional.
Para finalizar a entrevista, farei perguntas sobre a sua alimentação ou dieta.

- 1) Qual é a cor mais presente na bandeira do Brasil? *(pausa para a resposta do paciente)* Qual é a cor do coração *(pausa leve)* que é do grupo de alimentos que o senhor (a) pode comer mais?
 - 2) O Sr. ou Sra. se lembra quais são os alimentos que fazem parte grupo verde? *(O paciente acerta se falar pelo menos um dos alimentos do grupo verde e nenhum dos grupos amarelo e azul)*
 - 3) Quantas porções de alimentos do grupo verde o Senhor (a) deve consumir por dia? *(O número correto dependerá da faixa calórica recomendada pelo nutricionista. Consulte tabela).*
 - 4) O Sr. ou Sra. se lembra quais são os alimentos que fazem parte grupo amarelo? Poderia me citar um exemplo? *(O paciente acerta se falar pelo menos um dos alimentos do grupo amarelo e nenhum dos grupos verde e azul)*
 - 5) Quantas porções de alimentos do grupo amarelo o Senhor (a) deve consumir por dia? *(O número correto dependerá da faixa calórica recomendada pelo nutricionista. Consulte tabela).*
 - 6) O Sr(a) recebeu um livro com receitas que protegem o coração. Já preparou alguma receita?
- Ao término das perguntas sobre educação nutricional, verifique as questões que o paciente não soube responder e oriente.
 - Finalize a ligação.
 - Sr. ou Sra. _____, muito obrigada pela sua atenção. No próximo mês, retornaremos a ligação no dia e horário de sua preferência. Até breve.

5º contato – Monitoramento 150 dias

Antes de iniciar o contato telefônico verifique nos formulários:

- **ADMISSÃO:** o local e o centro
- **DADOS BASAIS:** característica clínicas.
- **MONITEL 120 DIAS:** o dia e horário de preferência para receber as ligações.

Estas informações serão utilizadas durante o contato com o paciente. Anote no campo observações do CRF impresso.

- Acesse o questionário do paciente em MONITEL 150 dias.
- Preencha com a data da ligação.
- Disque para o número preferencial do paciente.
- Caso o paciente não atenda a ligação, marque o número de tentativas, indique o motivo e clique em Validar CRF-e. **ATENÇÃO:** o restante do formulário deverá permanecer em branco.

IMPORTANTE

Após a 3ª tentativa sem resposta, ligar para o contato 2 ou 3.

Após a 5ª tentativa sem resposta, a ligação será considerada perdida.

- Caso o paciente atenda a ligação, apresente-se a ele:

Bom dia Sr. ou Sra. _____, sou Nutricionista do estudo dieta cardioprotetora. No mês passado o Sr. ou Sra. recebeu uma ligação nossa, se lembra?

O motivo do meu contato é coletar mais algumas informações sobre sua saúde e alimentação. Serão no máximo 5 minutos de conversa. O Sr. ou Sra. pode falar agora?

- Em caso negativo, pergunte qual o melhor dia e horário para retornar, agradeça e encerre a ligação.

- Em caso positivo, prossiga com as perguntas:

Após este contato irei te ligar outras 5 vezes até o final da pesquisa. Por isso gostaria de saber se este ainda é o seu número preferencial.

Se a resposta for NÃO, pergunte: *Qual é o seu número preferencial? É fixo ou móvel? Qual é a operadora?*

O melhor dia e horário para te ligar permanecem os mesmos?

Se a resposta for NÃO, pergunte: *Qual o melhor dia e horário para te ligar?*

- O próximo passo é investigar a ocorrência de eventos clínicos:

Desde a última vez que nos falamos por telefone, o Sr. ou Sra. foi ao médico ou esteve internado alguma vez?

- **NÃO.** Registre não para todos os eventos clínicos no CRF e pule para a próxima questão.
- **SIM.** Peça para o paciente explicar o que aconteceu e registre no CRF.

- Agora, faça as perguntas relacionadas à educação nutricional.

Para finalizar a entrevista, farei perguntas sobre a sua alimentação ou dieta.

1) *Qual é a cor mais presente na bandeira do Brasil? (pausa para a resposta do paciente) Qual é a cor do coração (pausa leve) que é do grupo de alimentos que o senhor (a) pode comer mais?*

2) *O Sr. ou Sra. se lembra quais são os alimentos que fazem parte grupo verde? Poderia me dar um exemplo? (O paciente acerta se falar pelo menos um dos alimentos do grupo verde e nenhum dos grupos amarelo e azul)*

3) *Quantas porções de alimentos do grupo verde o Senhor (a) deve consumir por dia? (O número correto dependerá da faixa calórica recomendada pelo nutricionista. Consulte tabela).*

4) *O Sr. ou Sra. se lembra quais são os alimentos que fazem parte grupo amarelo? Poderia me citar um exemplo? (O paciente acerta se falar pelo menos um dos alimentos do grupo amarelo e nenhum dos grupos verde e azul)*

5) *Quantas porções de alimentos do grupo amarelo o Senhor (a) deve consumir por dia? (O número correto dependerá da faixa calórica recomendada pelo nutricionista. Consulte tabela).*

6) *Qual é a cor do grupo de alimentos que o Sr (a) menos deve consumir?*

- Ao término das perguntas sobre educação nutricional, verifique as questões que o paciente não soube responder e oriente.

- Finalize a ligação.

- *Sr. ou Sra. _____, muito obrigada pela sua atenção. Daqui a dois meses, retornaremos a ligação no dia e horário de sua preferência. E não se esqueça que em breve (no próximo mês) você terá uma consulta com sua nutricionista e fará alguns exames de sangue. Até breve.*

APÊNDICE 11 – Folder educativo do Grupo Controle

OBESIDADE

- ➔ Evite comer na frente da televisão
- ➔ Evite tomar líquidos durante as refeições
- ➔ Coma devagar e mastigue bem os alimentos
- ➔ Diminua o consumo de doces e refrigerantes
- ➔ Diminua a quantidade de óleo utilizada na preparação dos alimentos
- ➔ Aumente a ingestão de alimentos ricos em fibras (frutas, verduras, cereais integrais e feijões)
- ➔ Não fique muitas horas sem se alimentar e não pule as refeições
- ➔ Pratique atividade física regularmente sob orientação médica

ALIMENTOS QUE DEVEM SER EVITADOS E SUBSTITUIÇÕES

O QUE EVITAR	SUBSTITUIR POR
Leite integral e iogurte integral	Leite desnatado, iogurte desnatado
Queijos amarelos (muçarela, parmesão, prato)	Ricota, cottage, queijo minas fresco, requeijão light e queijos light com moderação
Creme de leite, leite condensado, chantilly	Iogurte desnatado, leite condensado light
Carne vermelha gorda, carne de porco, embutidos, miúdos e vísceras	Carne vermelha magra (músculo, patinho, lagarto) e frango sem pele
Frutos do mar (camarão, caranguejo, entre outros)	Peixes
Bacon, toucinho, leite de coco, banha vegetal (gordura vegetal hidrogenada), azeite de dendê	Óleo composto, de soja, de canola, de girassol, de milho e de oliva.
Frituras e preparações à milanesa ou à dorê	Assados, grelhados, ensopados ou cozidos

Orientado por: _____

- Data da sua próxima consulta: / /
- Data da sua próxima consulta: / /

O excesso de peso, a pressão alta, o diabetes, o colesterol e triglicérides altos são fatores que contribuem para o desenvolvimento de doenças do coração.

Uma alimentação equilibrada e saudável é fundamental para o tratamento e prevenção dessas doenças. Este folheto apresenta algumas dicas importantes para quem deseja cuidar bem do seu coração.

Siga as orientações assinaladas.

PASSOS PARA UMA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL

1. Faça 3 refeições (café da manhã, almoço e jantar) e 2 lanches por dia.
2. Consuma pelo menos 5 porções de frutas, verduras e legumes variados todos os dias.
3. Consuma diariamente 1 porção de feijão e 2 de arroz.
4. Consuma diariamente 3 porções de leite e derivados.
5. Consuma diariamente 1 porção de carne (boi, ave, peixe) ou ovo. Não se esqueça de retirar a gordura aparente das carnes.
6. Evite alimentos gordurosos (salsicha, mortadela, bacon, toucinho, manteiga, frituras e salgadinhos).
7. Reduza o consumo de sal e tire o saleiro da mesa.
8. Evite refrigerantes e sucos industrializados, doces, bolos, biscoitos recheados, e outros alimentos ricos em açúcar.
9. Beba de 6 a 8 copos de água diariamente.
10. Aprecie sua refeição. Coma em locais calmos e mastigue bem os alimentos.

DICAS PARA CUIDAR DA SAÚDE DO SEU CORAÇÃO

HIPERTENSÃO ARTERIAL (PRESSÃO ALTA)

- ➔ Evite a utilização de temperos prontos e caldos concentrados.
- ➔ Utilize pouco sal para preparar os alimentos.
- ➔ Não acrescente sal nos alimentos depois de pronto.
- ➔ Evite o uso de gordura animal como o bacon, toucinho, entre outros.
- ➔ Evite consumir alimentos industrializados, enlatados, conservas, embutidos e defumados.
- ➔ Use ervas desidratadas, temperos naturais, pimenta e sucos de frutas (limão, laranja e abacaxi) para temperar os alimentos.

DIABETES

- ➔ Mantenha horários regulares para as refeições, não deixe de fazer nenhuma delas.
- ➔ Evite o açúcar e alimentos que tenham esse ingrediente (doces, refrigerantes, bebidas adoçadas, açúcar mascavo, mel e melado).
- ➔ Dê preferência para alimentos integrais.
- ➔ Não consuma dois alimentos fonte de carboidrato (arroz, macarrão, batata, mandioca, farofa, pão, milho, etc) na mesma refeição.

COLESTEROL ALTO

- ➔ Prefira alimentos ricos em fibras (frutas, verduras, legumes, aveia, cereais integrais, farelos e sementes).
- ➔ Reduza o consumo de carne vermelha (boi e porco), miúdos, vísceras e frutos do mar. Consuma peixe com maior frequência.
- ➔ Substitua o leite, queijos e iogurtes integrais por desnatados.
- ➔ Substitua a manteiga por margarina sem sal.
- ➔ Reduza o consumo de gema de ovo e cuidado com as preparações que contém ovo.
- ➔ Evite consumir maionese, creme de leite e azeite de dendê.

TRIGLICÉRIDES ALTO

- ➔ Troque os alimentos fritos e empanados pelos assados e grelhados.
- ➔ Não consuma bebidas alcoólicas.
- ➔ Evite o açúcar e alimentos que tenham esse ingrediente (doces, refrigerantes, bebidas adoçadas, açúcar mascavo, mel e melado).
- ➔ Não consuma dois alimentos fonte de carboidrato (arroz, macarrão, batata, mandioca, farofa, pão, milho, etc) na mesma refeição.

APÊNDICE 12– Orientação para acompanhamento telefônico do Grupo Controle

Orientações sobre contato telefônico realizado aos participantes do grupo controle. Conteúdo extraído do Manual de capacitação dos pesquisadores-telefonistas do centro coordenador do estudo DICA Br.

1º contato – Monitoramento 90 dias

Antes de iniciar o contato telefônico verifique nos formulários:

- **ADMISSÃO:** nome do paciente, idade e telefone 2
- **ELEGIBILIDADE:** evento cardiovascular
- **DADOS BASAIS:** característica clínicas e medicações

- Acesse o questionário do paciente em MONITEL 90 dias.
- Preencha com a data da ligação.
- Disque para o número que aparece na barra de identificação do paciente.
- Caso o paciente não atenda a ligação, marque o número de tentativas, indique o motivo e clique em Validar CRF-e. ATENÇÃO: o restante do formulário deverá permanecer em branco.

IMPORTANTE

**Após a 3ª tentativa sem resposta, ligar para o contato 2.
Após a 5ª tentativa sem resposta, a ligação será considerada perdida.**

- Caso o paciente tenha atendido a ligação, apresente-se a ele:
Bom dia Sr. ou Sra. _____, sou pesquisador do estudo dieta cardioprotetora (DICA Br). Há alguns meses o Sr. ou Sra. foi atendido por um profissional de saúde do (local) _____. O Sr (a) se lembra?
O motivo do meu contato é coletar mais algumas informações sobre sua saúde e alimentação. Serão no máximo 5 minutos de conversa. O Sr. ou Sra. pode falar agora?
- Em caso negativo, pergunte qual o melhor dia e horário para retornar, agradeça e encerre a ligação.
- Em caso positivo, prossiga com as perguntas:
Após este contato irei te ligar mais uma vez até o final da pesquisa. Por isso preciso saber qual é o número de telefone que o Sr. ou Sra. prefere receber ligações. É este mesmo?
É fixo ou móvel?
Qual é a operadora?
Qual é o melhor dia da semana e horário para que eu possa te ligar?
- Em seguida, aplique o questionário socioeconômico.
Agora vou fazer algumas perguntas para caracterização socioeconômica. Essas perguntas são importantes, pois a partir delas saberemos se a dieta vai poder ser aplicada para toda a população.
– *Quantas televisões em cores há em sua casa?*

- Quantos aparelhos de vídeo Cassete ou DVD?
- Quantos rádios?
- Quantos banheiros?
- O Sr.(a) possui carro? Quantos?
- O Sr. (a) paga alguém para ajudar com as tarefas de casa?
- Quantas máquinas de lavar há em sua casa?
- Quantas geladeiras?
- Quantos freezers?
- Até que grau o Sr. ou Sra. estudou?
- O Sr. ou Sra. é o chefe da família? Se a resposta for não, pergunte o grau de instrução do chefe de família.

O paciente poderá não saber ou não querer responder esta questões, caso isto ocorra preencha o campo “não soube responder”.

- O próximo passo é investigar o uso de medicação e a ocorrência de eventos clínicos.
O Sr. ou Sra. continua utilizando os mesmos remédios? Houve alguma alteração? *Caso seja necessário leia a lista de medicamentos relatados anteriormente no formulário Dados Basais.*
O Sr (a) faz uso algum suplemento nutricional? Qual?
Desde a última vez que encontrou o profissional de saúde do Dica Br, o Sr. ou Sra. foi ao médico ou esteve internado alguma vez?
 - **NÃO.** Registre não para todos os eventos clínicos no CRF e pule para a próxima questão.
 - **SIM.** Peça para o paciente explicar o que aconteceu e registre no CRF.
- Por último, faça as perguntas relacionadas à educação nutricional.
 - Desde que começou a participar do projeto Dica Br, o Sr. ou Sra. foi atendido por algum nutricionista?
 - O Sr. Tem alguma dúvida relacionada a sua alimenta e a Pressão Alta (por exemplo)?

Esclareça as dúvidas seguindo as orientações já prescritas na orientação.
- Finalize a ligação.
 - Sr. ou Sra. _____, muito obrigada pela sua atenção. Daqui a alguns meses, retornaremos a ligação no dia e horário de sua preferência. Até mais.

APÊNDICE 13 – Ficha de coleta de dados – Grupo Intervenção

ADMISSÃO			
Identificação <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Iniciais do paciente <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
n° do centro	n° do paciente	N° do prontuário	<input style="width: 80%;" type="text"/>
<p>Nome do paciente: _____</p> <p>Sexo: ☐ masculino DN: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> Idade: <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p style="margin-left: 40px;">☐ feminino Estrangeiro: Sim ☐ Não ☐</p> <p>CPF: _____ Doc. de identificação: _____</p> <p>E-mail: _____</p> <p>Endereço: _____ Complemento: _____</p> <p>Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____</p> <p>Fone residencial: _____ Fone comercial: _____ Ramal: _____</p> <p>Fone celular: _____</p>			
<p>Pessoa de contato # 1 (Preferencialmente familiar ou amigo próximo)</p> <p>Nome: _____ Relação com o paciente: _____</p> <p>E-mail: _____</p> <p>Endereço: _____ Complemento: _____</p> <p>Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____</p> <p>Fone residencial: _____ Fone comercial: _____ Ramal: _____</p> <p>Fone celular: _____</p>			
<p>Pessoa de contato # 2 (Preferencialmente familiar ou amigo próximo)</p> <p>Nome: _____ Relação com o paciente: _____</p> <p>E-mail: _____</p> <p>Endereço: _____ Complemento: _____</p> <p>Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____</p> <p>Fone residencial: _____ Fone comercial: _____ Ramal: _____</p> <p>Fone celular: _____</p>			
<p>CRF preenchido por: _____ Data: _____</p>			
<div style="border: 1px solid black; height: 40px; border-radius: 10px; margin-top: 5px;"></div> <p>Observações:</p>			

ELEGIBILIDADE

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Incluir paciente que apresentar as seguintes características:

Idade ≥ 45 anos;

☐ Sim ☐ Não

Evidência de doença arterial coronariana (DAC) / Insuficiência coronariana (IOC) nos últimos 10 anos:

- DAC assintomática (história de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica $> 70\%$ do diâmetro de qualquer artéria coronária); ☐ Sim ☐ Não
- DAC sintomática (história de angina: diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares; História de positividade a um teste de esforço com radionuclídeos, teste de esforço na ecocardiografia ou testes de esforço cardiovascular farmacológico demonstrando isquemia cardíaca); ☐ Sim ☐ Não
- DAC tratada (Angioplastia/ stent / revascularização) ☐ Sim ☐ Não
- Infarto (história de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda; História de anormalidade no movimento segmentar da parede cardíaca na ecocardiografia (mesmo que sem sintomas) ou um defeito segmentar fixo no teste por imagem de radionuclídeo (mesmo que sem sintomas); ☐ Sim ☐ Não

Evidência de AVC isquêmico / AIT / AVE / Derrame nos últimos 10 anos:

- Diagnóstico médico de acidente vascular cerebral ou AIT; evidência de acidente vascular cerebral prévio na tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética; ☐ Sim ☐ Não

Evidência de doença arterial periférica (DAP) nos últimos 10 anos:

- DAP assintomática (relação tornozelo/braço $< 0,90$ de pressão arterial sistólica em qualquer perna em repouso; estudo angiográfico ou doppler demonstrando estenose $> 70\%$ em uma artéria não cardíaca); ☐ Sim ☐ Não
- DAP sintomática (Claudicação intermitente) ☐ Sim ☐ Não
- DAP tratada (Cirurgia vascular para doença aterosclerótica) ☐ Sim ☐ Não
- Amputação (Amputação por causa arterial) ☐ Sim ☐ Não
- Aneurisma de aorta ☐ Sim ☐ Não
- O paciente apresenta uma ou mais das doenças citadas? ☐ Sim ☐ Não

2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Excluir paciente que apresente qualquer das características abaixo (nenhuma pode estar presente):

- Condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impeça a obtenção de dados clínicos fidedignos (definida pelo julgamento clínico dos investigadores); ☐ Sim ☐ Não
- Expectativa de vida menor do que 6 meses (exemplo: neoplasia metastática); ☐ Sim ☐ Não
- Gravidez ou lactação; ☐ Sim ☐ Não

CRF preenchido por: _____ Data: _____

ELEGIBILIDADE		
Identificação <input type="text"/> <input type="text"/> <div style="text-align: center; font-size: small;">n° do centro</div>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <div style="text-align: center; font-size: small;">n° do paciente</div>	Iniciais do paciente <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:		
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência hepática com história prévia de encefalopatia ou anasarca; ☐ Sim ☐ Não • Insuficiência renal com indicação de diálise; ☐ Sim ☐ Não • Insuficiência cardíaca congestiva; ☐ Sim ☐ Não • Realizou transplante de órgãos; ☐ Sim ☐ Não • Realizou gastropastia; ☐ Sim ☐ Não • É cadeirante; ☐ Sim ☐ Não • Apresenta dificuldade para receber dieta VO; ☐ Sim ☐ Não • O paciente apresenta uma ou mais das características citadas? ☐ Sim ☐ Não 		
PACIENTE ELEGÍVEL:		
<ul style="list-style-type: none"> • Randomizar o paciente; ☐ Sim ☐ Não • Se não, favor indicar a principal razão: ☐ Sim ☐ Não • Recusa do paciente para assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; ☐ Sim ☐ Não • Dificuldades com o sistema de randomização eletrônica; ☐ Sim ☐ Não • Óbito antes da randomização; ☐ Sim ☐ Não • Outra - favor indicar a principal razão: _____ ☐ Sim ☐ Não 		

CRF preenchido por: _____ Data: _____

APÊNDICE 14 – Avaliação do impacto das intervenções na proporção de medicação emu so em ambos os grupos

RANDOMIZAÇÃO

Identificação

n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

A Randomização é feita exclusivamente via internet pelo site:

<http://hcor.novatela.com.br/dicabr>

Para qual grupo o sistema alocou este paciente:

GRUPO 1 (PROGRAMA ALIMENTAR BRASILEIRO CARDIOPROTETOR);

☐

GRUPO 2 (APENAS RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES);

☐

Data da randomização

/

CRF preenchido por: _____ Data: _____

DADOS BASAIS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

DATA

1. Antropometria

Peso 1(Kg) Altura (m.)

Peso 2(Kg) IMC (Kg/m²)

Peso
médio(kg)

Circunferência da cintura 1 (cm)

Circunferência da cintura 2 (cm)

Circunferência da cintura média (cm)

1. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg)

Pressão arterial diastólica (mhg)

3. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl)

LDL colesterol (mg/dl)

HDL colesterol (mg/dl)

Triglicérides (mg/dl)

Glicemia de jejum (mg/dl)

4. Medicação

Anticoagulantes

AAS ☐ Sim ☐ Nao

Clopidogrel ☐ Sim ☐ Nao

Prasugrel ☐ Sim ☐ Nao

Ticagrelor ☐ Sim ☐ Nao

Warfarina ☐ Sim ☐ Nao

Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Nao

Especificar: _____

Anti hipertensivos

Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Nao

Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Nao

Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Nao

Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Nao

Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Nao

Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Nao

Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Nao

Hipoglicemiantes

Metformina ☐ Sim ☐ Nao

Insulina ☐ Sim ☐ Nao

Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Nao

Especificar: _____

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____

DADOS BASAIS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

5. Características clínicas

Hipertensão arterial ☐ Sim ☐ Não

Diabetes Mellitus ☐ Sim ☐ Não

Dislipidemia ☐ Sim ☐ Não

História familiar de DAC ☐ Sim ☐ Não

Fumante ☐ Ex-fumante ☐ Nunca fumou ☐

Com que idade começou a fumar

Números de cigarros/dia

Com que idade parou de fumar

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

6. Fator Atividade Física

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

CRF preenchido por: _____ Data: _____

RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR

Recordatório Data

Pesquisador

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

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

VISITA CLÍNICA DE 15 DIAS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

DATA / /

Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

- ☐ Óbito Data do óbito ____/____/____
- ☐ Óbito Cardiovascular
- ☐ Desistência
- ☐ Esquecimento
- ☐ Internação

1. Medicação

Anticoagulantes

- AAS ☐ Sim ☐ Não
- Clopidogrel ☐ Sim ☐ Não
- Prasugrel ☐ Sim ☐ Não
- Ticagrelor ☐ Sim ☐ Não
- Warfarina ☐ Sim ☐ Não
- Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não

Especificar _____

Observações:

Anti hipertensivos

- Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Não
- Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Não
- Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Não
- Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Não
- Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Não
- Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Não

Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

- Metformina ☐ Sim ☐ Não
- Insulina ☐ Sim ☐ Não
- Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Valor Energético Recomendado (Kcal)

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____

RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR

Recordatório Data

Pesquisador

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

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

VISITA CLÍNICA DE 45 DIAS

 Identificação

n° do centro

n° do paciente

 Iniciais do paciente

 DATA / /

 Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

- ☐ Óbito ☐ Esquecimento
☐ Óbito Cardiovascular ☐ Internação
☐ Desistência

Data do óbito ____/____/____

1. Medicação

Anticoagulantes

- AAS ☐ Sim ☐ Não
 Clopidogrel ☐ Sim ☐ Não
 Prasugrel ☐ Sim ☐ Não
 Ticagrelor ☐ Sim ☐ Não
 Warfarina ☐ Sim ☐ Não
 Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não

Especificar _____

Anti hipertensivos

- Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Não
 Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Não
 Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Não
 Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Não
 Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Não
 Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Não

 Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

 Metformina ☐ Sim ☐ Não

 Insulina ☐ Sim ☐ Não

 Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Eventos clínicos

 Parada cardíaca ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 Infarto do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 AVC ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 Amputação ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 Angina ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 Revascularização do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

2. Valor Energético Recomendado (Kcal)

CRF preenchido por: _____ Data: _____

Observações:

RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR

Recordatório Data

Pesquisador

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

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

VISITA CLÍNICA DE 6 MESES

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

DATA / /

Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

- ☐ Óbito ☐ Esquecimento
☐ Óbito Cardiovascular ☐ Internação
☐ Desistência

Data do óbito ____/____/____

1. Medicação

Anticoagulantes

- AAS ☐ Sim ☐ Não
 Clopidogrel ☐ Sim ☐ Não
 Prasugrel ☐ Sim ☐ Não
 Ticagrelor ☐ Sim ☐ Não
 Warfarina ☐ Sim ☐ Não
 Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não

Especificar _____

Anti hipertensivos

- Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Não
 Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Não
 Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Não
 Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Não
 Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Não
 Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Não

Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

Metformina ☐ Sim ☐ Não

Insulina ☐ Sim ☐ Não

Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Eventos clínicos

Parada cardíaca ☐ Sim ☐ Não Ordem
Data / /

Infarto do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem
Data / /

AVC ☐ Sim ☐ Não Ordem
Data / /

Amputação ☐ Sim ☐ Não Ordem
Data / /

Angina ☐ Sim ☐ Não Ordem
Data / /

Revascularização do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem
Data / /

CRF preenchido por: _____ Data: _____

VISITA CLÍNICA 6 MESES

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

3. Antropometria

Peso 1(Kg) IMC (Kg/m²)

Peso 2(Kg)

Peso
médio(kg)

Circunferência da cintura 1 (cm)

Circunferência da cintura 2 (cm)

Circunferência da cintura média (cm)

4. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg)

Pressão arterial diastólica (mmHg)

5. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl)

LDL colesterol (mg/dl)

HDL colesterol (mg/dl)

Triglicérides (mg/dl)

Glicemia de jejum (mg/dl)

6. Características clínicas

Parou de fumar? ☐ Sim ☐ Não

Números de cigarros/dia

Frequência de exposição a outras pessoas fumando

Mantida ☐ Reduzida ☐

7. Valor Energético Recomendado (Kcal)

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____

[illegible]

ADMISSÃO

Identificação

n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

N° do prontuário

Nome do paciente: _____

Sexo: ☐ masculino

DN: / /

Idade:

☐ feminino

Estrangeiro: Sim ☐ Não ☐

CPF: _____ Doc. de identificação: _____

E-mail: _____

Endereço: _____ Complemento: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Fone residencial: _____ Fone comercial: _____ Ramal: _____

Fone celular: _____

Pessoa de contato # 1 (Preferencialmente familiar ou amigo próximo)

Nome: _____ Relação com o paciente: _____

E-mail: _____

Endereço: _____ Complemento: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Fone residencial: _____ Fone comercial: _____ Ramal: _____

Fone celular: _____

Pessoa de contato # 2 (Preferencialmente familiar ou amigo próximo)

Nome: _____ Relação com o paciente: _____

E-mail: _____

Endereço: _____ Complemento: _____

Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____

Fone residencial: _____ Fone comercial: _____ Ramal: _____

Fone celular: _____

CRF preenchido por: _____ Data: _____

Observações:

ELEGIBILIDADE

 Identificação

n° do centro

n° do paciente

 Iniciais do paciente

1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Incluir paciente que apresentar as seguintes características:

 Idade $\geq$ 45 anos;

☐ Sim ☐ Não

Evidência de doença arterial coronariana (DAC) / Insuficiência coronariana (IOC) nos últimos 10 anos:

- DAC assintomática (história de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica $>$ 70% do diâmetro de qualquer artéria coronária); ☐ Sim ☐ Não
- DAC sintomática (história de angina: diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares; História de positividade a um teste de esforço com radionuclídeos, teste de esforço na ecocardiografia ou testes de esforço cardiovascular farmacológico demonstrando isquemia cardíaca); ☐ Sim ☐ Não
- DAC tratada (Angioplastia/ stent / revascularização) ☐ Sim ☐ Não
- Infarto (história de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda; História de anormalidade no movimento segmentar da parede cardíaca na ecocardiografia (mesmo que sem sintomas) ou um defeito segmentar fixo no teste por imagem de radionuclídeo (mesmo que sem sintomas); ☐ Sim ☐ Não

Evidência de AVC isquêmico / AIT / AVE / Derrame nos últimos 10 anos:

- Diagnóstico médico de acidente vascular cerebral ou AIT; evidência de acidente vascular cerebral prévio na tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética; ☐ Sim ☐ Não

Evidência de doença arterial periférica (DAP) nos últimos 10 anos:

- DAP assintomática (relação tornozelo/braço $<$ 0,90 de pressão arterial sistólica em qualquer perna em repouso; estudo aniógráfico ou doppler demonstrando estenose $>$ 70% em uma artéria não cardíaca); ☐ Sim ☐ Não
- DAP sintomática (Claudicação intermitente) ☐ Sim ☐ Não
- DAP tratada (Cirurgia vascular para doença aterosclerótica) ☐ Sim ☐ Não
- Amputação (Amputação por causa arterial) ☐ Sim ☐ Não
- Aneurisma de aorta ☐ Sim ☐ Não
- O paciente apresenta uma ou mais das doenças citadas? ☐ Sim ☐ Não

2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Excluir paciente que apresente qualquer das características abaixo (nenhuma pode estar presente):

- Condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impeça a obtenção de dados clínicos fidedignos (definida pelo julgamento clínico dos investigadores); ☐ Sim ☐ Não
- Expectativa de vida menor do que 6 meses (exemplo: neoplasia metastática); ☐ Sim ☐ Não
- Gravidez ou lactação; ☐ Sim ☐ Não

CRF preenchido por: _____ Data: _____

ELEGIBILIDADE

 Identificação

n° do centro

n° do paciente

 Iniciais do paciente

2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Insuficiência hepática com história prévia de encefalopatia ou anasarca; ☐ Sim ☐ Não
- Insuficiência renal com indicação de diálise; ☐ Sim ☐ Não
- Insuficiência cardíaca congestiva; ☐ Sim ☐ Não
- Realizou transplante de órgãos; ☐ Sim ☐ Não
- Realizou gastroplastia; ☐ Sim ☐ Não
- É cadeirante; ☐ Sim ☐ Não
- Apresenta dificuldade para receber dieta VO; ☐ Sim ☐ Não
- O paciente apresenta uma ou mais das características citadas? ☐ Sim ☐ Não

PACIENTE ELEGÍVEL:

- Randomizar o paciente; ☐ Sim ☐ Não
- Se não, favor indicar a principal razão: ☐ Sim ☐ Não
- Recusa do paciente para assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; ☐ Sim ☐ Não
- Dificuldades com o sistema de randomização eletrônica; ☐ Sim ☐ Não
- Óbito antes da randomização; ☐ Sim ☐ Não
- Outra - favor indicar a principal razão: _____ ☐ Sim ☐ Não

CRF preenchido por: _____ Data: _____

RANDOMIZAÇÃOIdentificação
n° do centro
n° do pacienteIniciais do paciente **A Randomização é feita exclusivamente via Internet pelo site:**<http://hcor.novatela.com.br/dicabr>**Para qual grupo o sistema alocou este paciente:**

GRUPO 1 (PROGRAMA ALIMENTAR BRASILEIRO CARDIOPROTETOR);

☐

GRUPO 2 (APENAS RECOMENDAÇÕES DAS DIRETRIZES);

☐Data da randomização //

CRF preenchido por: _____ Data: _____

DADOS BASAIS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

DATA

1. Antropometria

Peso 1(Kg) Altura (m.)

Peso 2(Kg) IMC (Kg/m²)

Peso
médio(kg)

Circunferência da cintura 1 (cm)

Circunferência da cintura 2 (cm)

Circunferência da cintura média (cm)

1. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg)

Pressão arterial diastólica (mhg)

3. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl)

LDL colesterol (mg/dl)

HDL colesterol (mg/dl)

Triglicérides (mg/dl)

Glicemia de jejum (mg/dl)

4. Medicação

Anticoagulantes

AAS ☐ Sim ☐ Não

Clopidogrel ☐ Sim ☐ Não

Prasugrel ☐ Sim ☐ Não

Ticagrelor ☐ Sim ☐ Não

Warfarina ☐ Sim ☐ Não

Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

Anti hipertensivos

Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Não

Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Não

Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Não

Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Não

Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Não

Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Não

Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

Metformina ☐ Sim ☐ Não

Insulina ☐ Sim ☐ Não

Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____

DADOS BASAIS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

5. Características clínicas

Hipertensão arterial ☐ Sim ☐ Não

Diabetes Mellitus ☐ Sim ☐ Não

Dislipidemia ☐ Sim ☐ Não

História familiar de DAC ☐ Sim ☐ Não

Fumante ☐ Ex-fumante ☐ Nunca fumou ☐

Com que idade começou a fumar

Números de cigarros/dia

Com que idade parou de fumar

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

6. Fator Atividade Física

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

CRF preenchido por: _____ Data: _____

RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR

Recordatório Data

Pesquisador

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

SEGUNDA TERÇA QUARTA QUINTA SEXTA SÁBADO DOMINGO

[illegible]

VISITA CLÍNICA DE 15 DIAS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

DATA / /

Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

- ☐ Óbito Data do óbito ____/____/____
- ☐ Óbito Cardiovascular
- ☐ Desistência
- ☐ Esquecimento
- ☐ Internação

1. Medicação

Anticoagulantes

- AAS ☐ Sim ☐ Não
- Clopidogrel ☐ Sim ☐ Não
- Prasugrel ☐ Sim ☐ Não
- Ticagrelor ☐ Sim ☐ Não
- Warfarina ☐ Sim ☐ Não
- Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não
- Especificar _____

Observações:

Anti hipertensivos

- Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Não
- Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Não
- Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Não
- Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Não
- Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Não
- Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Não

Antilipemiantes e estatina

☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

- Metformina ☐ Sim ☐ Não
- Insulina ☐ Sim ☐ Não
- Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Valor Energético Recomendado (Kcal)

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____

RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR

Recordatório Data

Pesquisador

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

☐ SEGUNDA
 ☐ TERÇA
 ☐ QUARTA
 ☐ QUINTA
 ☐ SEXTA
 ☐ SÁBADO
 ☐ DOMINGO

[illegible]

VISITA CLÍNICA DE 6 MESES

 Identificação

n° do centro

n° do paciente

 Iniciais do paciente

 DATA / /

 Compareceu à visita? ☐ Sim ☐ Não

Se não, qual a razão?

☐ Óbito

☐ Esquecimento

☐ Óbito Cardiovascular

☐ Internação

☐ Desistência

Data do óbito ____/____/____

1. Medicação

Anticoagulantes

 AAS ☐ Sim ☐ Não

 Clopidogrel ☐ Sim ☐ Não

 Prasugrel ☐ Sim ☐ Não

 Ticagrelor ☐ Sim ☐ Não

 Warfarina ☐ Sim ☐ Não

 Outro anticoagulante ☐ Sim ☐ Não

Especificar _____

Anti hipertensivos

 Beta-bloqueadores ☐ Sim ☐ Não

 Diurético tiazídico ☐ Sim ☐ Não

 Inibidor de ECA ☐ Sim ☐ Não

 Bloq. receptor Angiotensina II ☐ Sim ☐ Não

 Bloqueador de Renina ☐ Sim ☐ Não

 Antagonista de canais de cálcio ☐ Sim ☐ Não

 Antilipemiantes e estatina ☐ Sim ☐ Não

Hipoglicemiantes

 Metformina ☐ Sim ☐ Não

 Insulina ☐ Sim ☐ Não

 Outro hipoglicemiante oral ☐ Sim ☐ Não

Especificar: _____

2. Eventos clínicos

 Parada cardíaca ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 Infarto do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 AVC ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 Amputação ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 Angina ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

 Revascularização do miocárdio ☐ Sim ☐ Não Ordem

 Data / /

CRF preenchido por: _____ Data: _____

VISITA CLÍNICA 6 MESES

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

3. Antropometria

Peso 1(Kg) IMC (Kg/m²)

Peso 2(Kg)

Peso médio(kg)

Circunferência da cintura 1 (cm)

Circunferência da cintura 2 (cm)

Circunferência da cintura média (cm)

4. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg)

Pressão arterial diastólica (mmHg)

5. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl)

LDL colesterol (mg/dl)

HDL colesterol (mg/dl)

Triglicérides (mg/dl)

Glicemia de jejum (mg/dl)

6. Características clínicas

Parou de fumar? ☐ Sim ☐ Não

Números de cigarros/dia

Frequência de exposição a outras pessoas fumando

Mantida ☐ Reduzida ☐

7. Valor Energético Recomendado (Kcal)

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____

RECORDATÓRIO DE 24H ALIMENTAR

Recordatório Data

Pesquisador

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

☐ SEGUNDA
 ☐ TERÇA
 ☐ QUARTA
 ☐ QUINTA
 ☐ SEXTA
 ☐ SÁBADO
 ☐ DOMINGO

[illegible]

APÊNDICE 15 – Características dos participantes com perda de seguimento

Características demográficas dos participantes com perda de seguimento					
	Grupo intervenção (n=22)		Grupo controle (n=30)		
	n	%	n	%	p
Homens	17	77,30%	16	53,30%	0,076
Classe econômica					
A1	1	4,50%	0	0,00%	
A2	0	0,00%	0	0,00%	
B1	3	13,60%	1	3,30%	
B2	4	18,20%	4	13,30%	0,614*
C1	4	18,20%	8	26,70%	
C2	3	13,60%	6	20,00%	
D/E	1	4,50%	1	3,30%	
Escolaridade					
Analfabeto	6	27,30%	4	13,30%	
Ensino fundamental incompleto	2	9,10%	9	30,00%	
Ensino Fundamental completo	2	9,10%	2	6,70%	0,096*
Ensino Médio	4	18,20%	5	16,70%	
Ensino Superior	3	13,60%	0	0,00%	

Legenda: *Teste exato de Fisher

Características clínicas dos participantes com perda de seguimento					
	Grupo intervenção (n=22)		Grupo controle (n=30)		
	n	%	n	%	p
Atividade física					
Sedentário	16	72,70%	19	63,30%	0,077
Leve	5	22,70%	7	23,30%	
Evento cardiovascular prévio					
Assintomática	2	9,10%	1	3,30%	0,567*
Tratada	15	68,20%	26	86,70%	0,169
IAM	9	40,90%	11	36,70%	0,781
AVCi	0	0,00%	1	3,30%	1*
Comorbidades					
HAS	21	95,50%	30	100,00%	0,238
DM	8	36,40%	16	53,30%	0,225
DLP	19	86,40%	22	73,30%	0,255
História Familiar de DAC	18	81,80%	22	73,30%	0,473
Fumo					
Fumantes	1	4,50%	2	6,70%	
Ex-fumante	17	77,30%	18	60,00%	0,418*
Nunca fumou	4	18,20%	10	33,30%	
Anticoagulante/antiagregante					
AAS	19	86,40%	29	96,70%	0,168
Clopidogrel	2	9,10%	3	10,00%	0,912*
Warfarina	0	0,00%	0	0,00%	
outro	0	0,00%	0	0,00%	
Antihipertensivo					
Betabloqueadores	19	86,40%	26	86,70%	0,974
Diurético tiazídico	8	36,40%	10	33,30%	0,921
Inibidor da ECA	13	59,10%	18	60,00%	0,947
Bloqueadores de receptor angiotense	6	27,30%	6	20,00%	0,539*
Antagonista de canais de cálcio	8	36,40%	10	33,30%	0,821
Antilipemiente					
Estatina	19	86,40%	29	96,70%	0,168
Hipoglicemiente					
Metformina	7	31,80%	13	43,30%	0,399
Insulina	4	18,20%	6	20,00%	0,869*
outro	1	4,50%	3	10,00%	0,466*

Legenda: *Teste exato de Fisher; IAM (infarto agudo do miocárdio); AVCi (Acidente Vascular Cerebral isquêmico); HAS (hipertensão arterial sistêmica); DM (diabetes mellitus tipo 2); DLP (dislipidemia); DAC (doença arterial coronariana); AAS (ácido acetilsalicílico); ECA (enzima conversora de angiotensina)

Características antropométricas, laboratoriais e dietéticas dos participantes com perda de seguimento

	Grupo Intervenção (n=22)		Grupo Controle (n=30)		p
	média	DP	média	DP	
Idade	65,73		66,54		0,804
Peso	76,4	17,13	77,91	16,74	0,802
Altura	1,61	0,08	1,64	0,07	0,1
Circunferência da cintura	99,85	15,28	99,51	12,65	0,974
IMC	29,41	5,67	28,72	5,27	0,693
Colesterol total	157,36	30,35	166,95	36,07	0,298
LDL-c	80,43	23,78	94,95	28,83	0,07
HDL-c	45,71	12,81	37,43	6,44	0,006
Triacilglicerol	157,71	75,09	178,86	75,35	0,308
Glicemia	118,39	74,55	113,29	37,65	0,856
PAS	132,77	28,26	135,55	22,53	0,516
PAD	79,93	16,17	75,5	17,87	0,231
Insulinemia	11,28	9,03	14	12,72	0,422
HOMA	1,57	1,19	1,94	1,92	0,458
PCR	0,6	0,55	1,03	1,18	0,136
Kcal	1327,38	681,35	1362,73	521,74	0,841
Carboidrato (g)	187,05	29,63	181,55	35,69	0,574
Proteína (g)	58,79	16,87	67,66	18,77	0,099
Lipídios (g)	47,91	11,72	44,84	15,23	0,453
Ácidos graxos saturados (g)	16,03	5,25	14,43	4,79	0,281
Ácidos graxos monoinsaturado (g)	14,83	8,35	12,48	7,91	0,327
Ácidos graxos poliinsaturado (g)	12,52	4,28	13,72	6,99	0,497
Colesterol (mg)	149,46	58,99	157,95	65,11	0,646

Legenda: teste t ou Mann-Whitney; IMC (Índice de massa corporal); PAS (pressão arterial sistólica); PAD (pressão arterial diastólica); HOMA (Homeostasis Model Assessment)

APÊNDICE 16 – Avaliação do impacto das intervenções na frequência de medicação em uso em ambos os grupos

	Grupo intervenção										Grupo controle			
	baseline					6 meses					baseline		tempo	
	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n	%	p	p	interação
Anticoagulante/antiagregante														
AAS	173	94,54	172	92,47	150	93,17	148	94,87	0,449	0,876	0,117			
Clopidogrel	18	9,84	15	8,06	18	11,18	12	7,69	0,715	0,386	0,457			
Warfarina	7	3,83	3	1,61	8	4,97	4	2,56	0,021	0,218	0,556			
outro	3	1,64	2	1,08	3	1,86	1	0,64	0,654	0,428	0,444			
Antipertensivo														
Betabloqueadores	158	86,34	158	84,95	136	84,47	135	86,54	0,909	0,983	0,197			
Diurético tiazídico	50	27,32	49	26,34	50	31,06	41	26,28	0,221	0,525	0,205			
Inibidor da ECA	93	50,82	86	46,24	74	45,96	72	46,15	0,137	0,652	0,152			
Bloqueadores de receptor angiotensin:	62	33,88	51	27,42	55	34,16	48	30,77	0,179	0,294	0,307			
Antagonista de canais de cálcio	54	29,51	49	26,34	42	26,09	36	23,08	0,060	0,476	0,940			
Antilipemiente														
Estatina	168	91,80	172	92,47	148	91,93	149	95,51	0,119	0,413	0,274			
Hipoglicemiante														
Metformina	71	38,80a	87	46,77b	69	42,86a	78	50,00b	0,029	0,151	0,677			
Insulina	30	16,39	33	17,74	25	15,53	29	18,59	0,999	0,572	0,580			
outro	17	9,29	17	9,14	19	11,80a	19	12,18b	0,022	0,987	0,858			

Tabela . Comparação da proporção de medicação entre os grupos

APÊNDICE 17 – Correlação entre adesão a dieta e marcadores inflamatórios no momento final do estudo

Correlação entre adesão e recomendação de ingestão de porções de alimentos dos diferentes grupos alimentares com os marcadores inflamatórios no momento final do estudo.

	PCR		Adiponectina		IL-6		IL-12		IL-10		IL-1B		IL-8		TNF- α	
	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p
Adesão total	0	0,936	0,001	0,893	-0,003	0,64	-0,008	0,505	-0,003	0,706	0,001	0,913	0,006	0,167	0,004	0,29
Adesão ao grupo verde	-0,02	0,056	0,014	0,278	-0,034	0,044	-0,045	0,146	-0,023	0,168	0,007	0,804	0,003	0,805	0	0,997
Adesão ao grupo amarelo	0,011	0,242	-0,003	0,779	-0,01	0,458	-0,021	0,414	-0,022	0,117	-0,028	0,249	0	0,997	-0,003	0,725
Adesão ao grupo azul	-0,005	0,499	-0,003	0,74	0,01	0,38	-0,001	0,974	0,012	0,291	0,002	0,908	0,011	0,107	0,009	0,152
Adesão ao grupo vermelho	0,015	0,17	0,001	0,937	0,008	0,651	0,026	0,39	0,013	0,449	0,036	0,22	0,007	0,498	0,008	0,403

Nota: Análise realizada por regressão linear generalizada; PCR (proteína c reativa); IL (interleucina); TNF(fator de necrose tumoral)

Correlação ajustada entre adesão e recomendação de ingestão de porções de alimentos dos diferentes grupos alimentares com os marcadores inflamatórios no momento final do estudo.

	PCR		Adiponectina		IL-6		IL-12		IL-10		IL-1B		IL-8		TNF- α	
	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p	Estimativa	Valor p
Adesão total	0,0025	0,5718	-0,0036	0,506	-0,0029	0,6879	-0,0106	0,4285	-0,0038	0,6176	0,0008	0,9524	0,0047	0,2786	0,0042	0,3375
Adesão ao grupo verde	-0,0111	0,2969	0,0069	0,6071	-0,0236	0,1916	-0,0616	0,063	-0,0274	0,1385	-0,01	0,7552	0,0062	0,5637	0,0016	0,8786
Adesão ao grupo amarelo	0,0107	0,2146	-0,0069	0,522	-0,0132	0,3564	-0,024	0,3592	-0,0247	0,0926	-0,0308	0,2243	-0,0028	0,7409	-0,0047	0,5767
Adesão ao grupo azul	-0,0059	0,4406	-0,0116	0,2248	0,008	0,5304	0,0054	0,8171	0,016	0,2219	0,0153	0,4983	0,009	0,2349	0,0115	0,1284
Adesão ao grupo vermelho	0,0201	0,0538	0,0045	0,7271	0,0099	0,5702	0,022	0,489	0,011	0,5374	0,0306	0,3199	0,0083	0,4201	0,0077	0,4551

Nota: Análise realizada por regressão linear generalizada, ajustado por IMC, circunferência da cintura, uso de estatina, colesterol total, LDL-c, glicemia, percentual de subrelato da dieta, atividade física e fumo; PCR (proteína c reativa); IL (interleucina); TNF(fator de necrose tumoral)

CURRÍCULO LATTES

Dados gerais Formação Atuação Projetos Produções Eventos Orientações Bancas Citações +

Marcelo Macedo Rogero

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2 - CA AL - Ciência e Tecnologia de Alimentos

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

Última atualização do currículo em 04/11/2016

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 Doutor, Ref. MS-3, em Regime de Dedicção Integral à Docência e à Pesquisa, junto ao Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública - USP desde 2009. Vice-coordenador do Programa de Pós-graduação Nutrição em Saúde Pública da FSP-USP. 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. Tem experiência nas áreas de Genômica Nutricional e Inflamação; Imunonutrição; e Metabolismo de Macronutrientes e Exercício Físico. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome

Marcelo Macedo Rogero

Nome em citações bibliográficas

ROGERO, M. M.; ROGERO, MARCELO M.; Rogero, Marcelo Macedo; Rogero, Marcelo M; Rogero, Marcelo; MACEDO ROGERO, MARCELO

Endereço

Endereço Profissional

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

Formação acadêmica/titulação

2003 - 2007

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 peritonais 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.

1999 - 2002

Ângela Cristine Bersch Ferreira

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/2106578666791138>

Última atualização do currículo em 06/12/2016

Resumo informado pelo autor

Possui graduação em Nutrição pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2007). Especialista em nutrição clínica pela Universidade Gama Filho (2009) e mestre em ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Plástica da UNIFESP (2010). Atualmente, aluna de doutorado pelo Programa de Pós-Graduação Nutrição em Saúde Pública da USP, sob o tema inflamação, ácidos graxos e cardiologia. Trabalha como Especialista em Gerenciamento de Dados de Pesquisa Clínica no Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração - HCor.

(Texto informado pelo autor)

Dados pessoais

Nome Ângela Cristine Bersch Ferreira

Nascimento 17/09/1983 - São Paulo/SP - Brasil

CPF 004.165.470-80

Formação acadêmica/titulação

- 2013** Doutorado em Nutrição em Saúde Pública.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor nos marcadores inflamatórios de pacientes em prevenção secundária para doença cardiovascular
Orientador: Marcelo Macedo Rogero
- 2008 - 2010** Mestrado em Cirurgia Plástica.
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brasil
Título: ESTADO NUTRICIONAL, INGESTÃO ALIMENTAR E MARCADORES SÉRICOS DE COBRE, MANGANÊS E ZINCO DE PACIENTES COM QUELÓIDE. Ano de obtenção: 2010
Orientador: Bernardo Hochman
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- 2008 - 2009** Especialização em Nutrição Clínica.
Universidade Gama Filho, UGF, Rio De Janeiro, Brasil
Título: PERCEPÇÃO E SATISFAÇÃO CORPORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA PLÁSTICA E A RELAÇÃO COM SEU ESTADO NUTRICIONAL
Orientador: Vanessa Coutinho
- 2003 - 2007** Graduação em Nutrição.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre, Brasil
Título: AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE AG-TRANS EM OBESOS
Orientador: Regina Maria Vieira da Costa Guaragna

Formação complementar

- 2015 - 2015** Curso de curta duração em Curso de Revisão Sistemática e Metanálise de ECR. (Carga horária: 40h).
Associação do Sanatório Sírio - Hospital do Coração, HCor, Brasil
- 2013 - 2013** Curso de Capacitação em Pesquisa Clínica. . (Carga horária: 60h).
Invitare Pesquisa Clínica Auditoria e Consultoria, INVITARE, São Paulo, Brasil
- 2012 - 2012** Extensão universitária em Princípios de Pesquisa Clínica. (Carga horária: 190h).
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
- 2010 - 2010** Curso de curta duração em PREV E TRATAMENTO DO DM NA PRÁTICA CLÍNICA. (Carga horária: 30h).
Ganep Nutrição Humana, GANEP, São Paulo, Brasil
- 2010 - 2010** Curso de curta duração em Doenças Alimentares e Diagnóstico de Surto de DTA. (Carga horária: 12h).
PróAlimento Cursos e Capacitações LTDA., PA, Brasil
- 2010 - 2010** Proq de Trein no uso do Portal de Periódicos CAPES. .