



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
(UFCSPA)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO**

**EFEITO DE TRÊS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS SOBRE ÁCIDOS GRAXOS
PLASMÁTICOS EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL
CORONARIANA: UMA SUB-ANÁLISE DO ESTUDO GENUTRI**

ALINE RAMOS DE ARAÚJO

Orientadora: Prof^a Dr^a Aline Marcadenti de Oliveira

Porto Alegre, julho de 2019.

ALINE RAMOS DE ARAÚJO

**EFEITO DE TRÊS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS SOBRE O PERFIL DE
ÁCIDOS GRAXOS PLASMÁTICOS EM PACIENTES COM DOENÇA
ARTERIAL CORONARIANA: UMA SUBANÁLISE DO ESTUDO GENUTRI**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Ciências da Nutrição

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Aline Marcadenti de Oliveira

Porto Alegre

2019

Catálogo na Publicação

Araújo, Aline Ramos de

Efeito de três intervenções dietéticas sobre o perfil de ácidos graxos plasmáticos em pacientes com doença arterial coronariana: uma subanálise do estudo GENUTRI / Aline Ramos de Araújo. -- 2019.

91 p. : 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, 2019.

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Aline Marcadenti de Oliveira Marcadenti.

1. Doença Arterial Coronariana. 2. Azeite de Oliva. 3. Ácidos graxos. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido Augusto Hertzog, por compreender os períodos de ausência, me apoiar, incentivar, e por todo o carinho dedicados sempre.

Aos meus pais Roberto Pereira de Araújo e Claiomara Ramos de Araújo, pela vida, oportunidade de educação, carinho e apoio. Vocês são a base de tudo o que eu sou, e essa conquista pertence a vocês também.

À querida amiga Gabriela Andrade pela generosidade, acolhimento, e parceria de sempre. Sem o teu apoio essa conquista não seria possível.

AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grata a minha orientadora, Aline Marcadenti, mentora deste projeto, pela oportunidade de desenvolver este trabalho, por me possibilitar conhecer a Universidade de São Paulo (USP), pelo apoio, ensinamentos, e por ter persistido e confiado no meu aprendizado e formação.

À Prof^ª. Dr^ª. Geni Sampaio, por me acolher e ensinar as técnicas de laboratório, as quais foram essenciais para desenvolver este projeto. Certamente podemos extrair mais ácidos graxos!

À Prof^ª. Dr^ª. Elizabeth Torres, por me receber, e possibilitar esse intercâmbio.

Aos colegas do Laboratório de Componentes Alimentares e Saúde do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP, pela ajuda nas extrações dos ácidos graxos, risadas e companheirismo, vínculos desenvolvidos em tão pouco tempo e que deixam saudades. Prof^ª Rosana Freitas, Lucas Ribeiro, Leonardo Negrão, Glória Guizellini, Karina Cordeiro, Maiara Soares, Marcela Figueira, assim que possível combinaremos de “ir ali” novamente!

À Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCPA), pela oportunidade de aprendizado e o convívio com ótimos mestres, como a Prof^ª. Dr^ª. Catarina Gottschall e ao Prof. Dr. Juliano Garavaglia.

A Deus, por todas oportunidades recebidas, com certeza recebi muito além do que eu esperava. Espero honrar toda a confiança e responsabilidade a mim confiadas e, que um dia, eu possa retribuir a todos aqueles que participaram de alguma forma da realização deste sonho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	7
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	9
RESUMO	10
ABSTRACT.....	12
INTRODUÇÃO	14
REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
1. Epidemiologia da doença arterial coronariana.....	15
1.1 Fatores de risco para doença arterial coronariana.....	16
2. Padrões alimentares cardioprotetores	17
2.1 Padrão American Heart Association (AHA)	18
2.2 Dieta Mediterrânea.....	19
2.2.1 Azeite de oliva extravirgem.....	20
2.2.2 Nozes e noz-pecã	23
3. Ácidos graxos plasmáticos e doença cardiovascular	26
3.1 Ácidos graxos plasmáticos, fatores de risco cardiovascular e doença arterial coronariana	29
4. Padrões alimentares, nutrientes e ácidos graxos plasmáticos.....	31
5. Ácidos graxos plasmáticos, dieta e doença arterial coronariana.....	33
6. JUSTIFICATIVA	35
7. OBJETIVOS	36
7.1 Objetivos Geral.....	36
7.2 Objetivos específicos.....	36
8. REFERÊNCIAS.....	37
9. ARTIGO	47
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
ANEXO I: APROVAÇÃO DO ESTUDO GENUTRI PELO CEP DO IC/FUC.....	76
ANEXO II: REGISTRO DO ESTUDO NA COMPESQ DA UFCSPA	80
ANEXO III: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	81
ANEXO IV: ANÁLISE DA NOZ-PECÃ E DO AZEITE DE OLIVA UTILIZADOS NO ESTUDO.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AG	Ácidos Graxos
AGI	Ácidos Graxos Insaturados
AGL	Ácidos Graxos Livres
AGM	Ácidos Graxos Monoinsaturados
AGP	Ácidos Graxos Plasmáticos
AGPI	Ácidos Graxos Poli-insaturados
AGPNE	Ácidos Graxos Plasmáticos Não Esterificados
AGS	Ácidos Graxos Saturados
AGPS	Ácidos graxos plasmáticos saturados
AGT	Ácidos Graxos Trans-insaturados
AHA	<i>American Heart Association</i>
APOE	Apolipoproteína E
ATP	Adenosina Trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CD40	Cluster of Differentiation 40
CI	Cardiopatia Isquêmica
CK-MB	Creatina Quinase-MB
CnHDL	Colesterol não lipoproteína de alta densidade
COI	<i>International Olive Council</i>
CT	Colesterol total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EPA	Eicosapentanoico
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
EUA	Estados Unidos da América
FADS	Fatty Acid Desaturase
GEE	Equações de estimativas generalizadas
GENUTRI	Estudo de interação entre genética, fatores de risco cardiovasculares e dieta saudável suplementada de noz-pecã ou azeite de oliva extravirgem
GC	Grupo controle
GNP	Grupo noz-pecã

GAO	Grupo Azeite de Oliva
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade
HR	<i>Hazzard Ratio</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índica de Massa Corporal
JELIS	<i>Japan EPA Lipid Intervention Study</i>
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MeDiet	Dieta Mediterrânea
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAI1	<i>Plasmonigen Activator Inhibitor-1</i>
PAPP-A	<i>Pregnancy-associated Plasma Protein A</i>
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIB	Produto interno bruto
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
PPAR	Receptor de Proliferadores de Peroxissomas
PPARG2	Receptor-g2 Ativado Por Proliferador de Peroxissoma
PREDIMED	<i>Prevención con Dieta Mediterránea</i>
RR	Risco Relativo
R24h	Recordatório de 24h
TG	Triglicerídeos
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
sCD40L	Ligante CD40 Solúvel
SMD	Diferença entre médias padronizadas
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
UCP	<i>Mitochondrial Uncoupling Protein</i>
UCP1	<i>Mitochondrial Uncoupling Protein 1</i>
UCP2	<i>Mitochondrial Uncoupling Protein 2</i>
UCP3	<i>Mitochondrial Uncoupling Protein 3</i>
VET	Valor Energético Total
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE QUADROS E TABELAS

DISSERTAÇÃO

Quadro I: Fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana

Tabela 1. Composição centesimal aproximada dos principais ácidos graxos presentes no azeite de oliva extravirgem (em 100g).

Tabela 2 Composição centesimal aproximada dos principais ácidos graxos presentes no azeite de oliva extravirgem para classificar pureza do óleo

Tabela 3. Composição centesimal aproximada dos principais ácidos graxos presentes na noz-pecã (em 100g).

ARTIGO

Tabela 1. Características dos participantes na linha de base de acordo com os grupos do estudo [média \pm DP, n (%)].

Tabela 2: Perfil dietético dos participantes de acordo com o grupo de tratamento e momento da avaliação [mediana (amplitude interquartil)].

Tabela 3. Correlação parcial ajustada* (r) entre os ácidos graxos plasmáticos e os marcadores de perfil lipídico de acordo com os grupos de estudo.

Tabela 4. Médias iniciais, finais e diferenças (delta [95%IC]) de ácidos graxos plasmáticos depois de 12 semanas de seguimento de acordo com o grupo de intervenção.

RESUMO

Introdução e objetivo: A doença arterial coronariana (DAC) é uma condição clínica cuja gênese pode ser influenciada pela presença de dislipidemias, pela dieta e pela concentração de ácidos graxos plasmáticos (AGP). O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de três intervenções dietéticas sobre a concentração de AGP e possíveis correlações com o perfil lipídico de pacientes com DAC.

Métodos: Nesta subanálise do estudo GENUTRI – que avaliou a interação entre genética, fatores de risco cardiovasculares, e os efeitos de uma dieta saudável baseada em alimentos regionais (grupo controle [GC]), enriquecida ou não com 30g/dia de nozes-pecãs (grupo noz-pecã [GNP]) ou 30ml/dia de azeite extravirgem (grupo azeite de oliva [GAO]) em pacientes com DAC por 12 semanas, foram avaliadas as concentrações plasmáticas dos ácidos graxos (AG) oléico, linoléico, linolênico, eicosatrienóico, araquidônico, eicosapentanóico, docosahexanóico, docosapentanóico, palmitoléico, mirístico, palmítico e esteárico.

Resultados: Foram avaliados 149 participantes do estudo GENUTRI, sendo 43 do GC, 51 do GNP e 55 de GAO. Após o seguimento, as concentrações do AG linolênico foram significativamente maiores entre os usuários de atorvastatina em comparação aos que não utilizavam. Observou-se correlações entre AGP e marcadores de perfil lipídico após o seguimento, mesmo após ajustes para os valores basais e para o uso de estatinas. Em comparação ao início do estudo, somente o GAO diminuiu significativamente as concentrações do AG palmitoleico ($P= 0,015$), que se mostrou correlacionado positivamente com triglicerídeos (TG) ($P<0,05$) e com a lipoproteína de alta densidade (HDL) ($P<0,01$). Comparativamente ao GC e ao GNP, GAO aumentou significativamente as concentrações do AG oleico (diferença 1,18% (IC 95% 0,27 – 2,10; $P= 0,02$) após 12 semanas, sendo que não houve diferença nos demais AGP.

Conclusão: A adesão à uma dieta saudável e a suplementação diária com 30ml/dia de azeite de oliva extravirgem mostrou-se capaz de aumentar as concentrações plasmáticas do AG oleico, diminuir AG palmitoleico, em pacientes com DAC após 12

semanas de intervenção. Além disso, observou-se correlações entre AGP e marcadores do perfil lipídico independente do uso de estatinas, correlações positivas entre o AG palmitoleico com TG e HDL no GAO, e com TG no GNP, entre o AG esteárico com LDL no GAO, negativas entre AG Linoleico com TG no GC e com HDL no GAO, e positiva com lipoproteína de baixa densidade (LDL) no GNP e GAO. Ainda observamos correlações positivas entre AG eicosatrienoico com colesterol total (CT), LDL, e Colesterol não HDL (CnHDL) no GC, com HDL no GNP, o AG araquidônico demonstrou correlação negativa com CT no GC, e com TG no GNP, eicosapentaenoico (EPA) e positiva com HDL no GNP.

Palavras chave: Doença Arterial Coronariana; prevenção secundária; Azeite de Oliva; Nozes; Ácidos Graxos.

ABSTRACT

Background and objective: Coronary artery disease (CAD) is a clinical condition whose genesis may be influenced by the presence of dyslipidemias, by diet and by the concentration of plasma fatty acids (PFA). The objective of this study was to evaluate the effect of three dietary interventions on the concentration of PFA and possible correlations with the lipid profile of patients with CAD.

Methods: In this sub-analysis of the GENUTRI study - which evaluated the effects of a healthy diet based on regional foods (control group [CG]) enriched or not with 30g/day of pecan nuts (pecan nut group [PNG] or 30ml/day of extra virgin olive oil [OOG] in patients with CAD for 12 weeks, the plasma concentrations of oleic, linoleic, linolenic, eicosatrienoic, arachidonic, eicosapentaenoic, docosahexanoic, docosapentaenoic, palmitoleic, myristic, palmitic and stearic fatty acids (FA) were evaluated.

Results: A total of 149 participants from the GENUTRI study were evaluated: 43 of the CG, 51 of the PNG and 55 of the OOG. After follow-up, concentrations of linolenic fatty acid were significantly higher among users of atorvastatin compared to those who did not. Correlations between PFA and lipid profile markers were observed after follow-up, even after adjusting for baseline data and statins use. Compared to the beginning of the study, OOG significantly decreased palmitoleic fatty acid concentrations ($P= 0.015$), which was positively correlated with triglycerides (TG) ($P <0.05$) and with high density lipoprotein (HDL) ($P <0.01$). This difference was not different from the other groups at the end of the study. Compared to CG and PNG, OOG significantly increased oleic fatty acid concentrations (difference 1.18% (CI 95% 0.27 - 2.10; $P= 0.02$) after 12 weeks, with no difference to the other PFAs.

Conclusion: Daily supplementation with 30ml/day of extra virgin olive oil increased plasma concentrations of oleic fatty acid in patients with CAD after 12 weeks. In addition, correlations were observed between PFA and markers of lipid profile independently of statins use. Positive correlations between palmitoleic FA with TG and HDL in OOG, with TG in PNG, with stearic fatty acid and LDL in OOG, negative correlations with linolenic

FA and TG in CG, with HDL in OOG, and positive correlations with low density lipoprotein (LDL) in PNG and OOG. We still observed positive correlations between eicosatrienoic FA with cholesterol, LDL and non-HDL cholesterol (CnHDL) in the CG, with HDL in the PNG. Arachidonic FA demonstrated a negative correlation with cholesterol in the CG, and with TG in the PNG, eicosapentaenoic (EPA) and positive correlation with HDL in PNG.

Key words: Coronary Artery Disease; Olive oil; Nuts; Fatty acids.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte e agravos à saúde em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que, em 2016, as DCV contribuíram para 17,9 milhões de óbitos (44% de todas as mortes por doenças crônicas não transmissíveis) [1]. A doença arterial coronariana (DAC) é responsável por 45% das mortes atribuíveis às DCV nos Estados Unidos da América (EUA); a cada 40 segundos, um norte-americano é acometido por infarto agudo do miocárdio (IAM), sendo que para o ano de 2019 estima-se que 720.000 serão acometidos por novo evento e 335.000 terão um evento recorrente [2].

Entre os principais fatores de risco modificáveis para DAC, destacam-se a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), dislipidemias e obesidade. Além disso, hábitos de vida como o tabagismo, consumo abusivo de álcool, sedentarismo/inatividade física e a adoção de uma alimentação inadequada também são fatores que contribuem para a gênese da DAC [3-5].

Entre 1990 e 2016, a adesão a uma dieta subótima e um padrão alimentar não saudável (consumo de carne vermelha, carnes processadas, grãos refinados, manteiga, e baixo consumo de frutas e vegetais) foi responsável por uma em cada 5 mortes prematuras no mundo, e aumenta a chance para DAC em 45% [6]. Por outro lado, a adesão a uma dieta considerada saudável (consumo elevado de vegetais, frutas, grãos integrais, azeite de oliva, peixe, soja, frango e laticínios com baixo teor de gordura) pode reduzir em 33% a chance para DAC [7]. Entre alguns dos padrões alimentares considerados saudáveis, destaca-se o proposto pela *American Heart Association* (AHA) e a dieta Mediterrânea (MeDiet), sendo que nesse último o consumo de azeite de oliva e de nozes é amplamente recomendado.

Além dos fatores de risco tradicionais, sugere-se que as variações na composição dos ácidos graxos plasmáticos (AGP) contribuam para a gênese da DAC [8], bem como para a reincidência de eventos cardiovasculares [9]. Nesse sentido, a

identificação de intervenções dietéticas e nutrientes que possam modular a concentração de AGP em um cenário de doença coronariana é promissor e de extrema importância.

REFERENCIAL TEÓRICO

1. Epidemiologia da doença arterial coronariana

A DAC é a apresentação clínica mais comum das doenças isquêmicas do coração e a principal causa de morte e incapacidade em todo o mundo. Estima-se que em 2030, mais de 7 milhões de óbitos mundiais sejam em decorrência de DAC e suas complicações [3].

No período entre 2010 e 2015, a taxa de mortalidade por DCV no Brasil foi de 28% da totalidade de óbitos registrados no país. Em 2015, a cardiopatia isquêmica (CI) foi a principal causa de morte no país. Contudo, entre os anos 1990 e 2015 houve uma redução de 40,4% na taxa de mortalidade por DCV ajustada para idade, refletindo o efeito positivo das medidas de prevenção, controle e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares [10].

Apesar da redução das taxas de mortalidade em aproximadamente 45% entre 1990 e 2015, o estado do Rio Grande do Sul apresenta a maior taxa de morte por CI no país, com aproximadamente 71 mortos para cada 100.000 habitantes [11].

Nos EUA, os custos diretos estimados com as DCV entre 2014 e 2015 foram de aproximadamente US\$ 109,4 bilhões/ano, e os indiretos representaram US\$ 218,7 bilhões/ano [3]. No Brasil os custos estimados por DCV foram de R\$ 37,1 bilhões de reais no ano de 2015, sendo 61% do total desse valor relacionados com mortes prematuras por DCV, 22% representam os custos diretos com internações e consultas e 15%, os custos pela perda da produtividade relacionados à doença. Durante o período de 2010 a 2015 houve um aumento de 17% dos custos relacionados à DCV. Os gastos com saúde no Brasil são estimados em 9,5% do PIB (produto interno bruto) e o custo

médio das DCV foi estimado em 0,7% do PIB [10]. Em um outro estudo que avaliou 4 doenças cardiovasculares, o infarto do miocárdio acarretou em um alto custo financeiro (R\$ 22,4 bilhões/6,9 bilhões de dólares), seguido de insuficiência cardíaca (R\$ 22,1 bilhões/6,8 bilhões de dólares), hipertensão (R\$ 8 bilhões/2,5 bilhões de dólares) e, finalmente, fibrilação atrial (R\$ 3,9 bilhões/1,2 bilhão de dólares) [12].

1.1 Fatores de risco para doença arterial coronariana

A aterosclerose é considerada o mecanismo fisiopatológico primário para o desenvolvimento de DAC. Esse processo multifatorial resulta de uma complexa interação entre fatores de risco não modificáveis (fatores genéticos, idade e sexo) e modificáveis [13]. Na década de 1960, o estudo de *Framingham* conceituou o termo “fatores de risco” e indicou o colesterol sérico elevado, a HAS e a hipertrofia ventricular esquerda como principais para a gênese da DAC [14]. O Quadro I apresenta os fatores de risco considerados tradicionais para DAC.

Quadro I: Fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana
Não Modificáveis
História familiar de doença arterial coronariana prematura Idade (homens >45; mulheres >55 anos)
Modificáveis
Pressão arterial elevada/Hipertensão arterial sistêmica Hiperglicemia/Diabetes mellitus Dislipidemias Tabagismo Obesidade Inatividade Física Dieta inadequada

Fonte: Adaptado de Mack e colaboradores, 2016 [4].

Entre 1988 e 2009, a fração de mortalidade por DAC atribuída a uma dieta, caracterizada por bebidas adoçadas e carnes vermelhas e processadas, aumentou de 28,6% para 38,7% [15]. No Brasil, em 2010, a pressão arterial sistólica (PAS) elevada e uma alimentação com baixa ingestão de frutas, de grãos integrais, e alta ingestão de sódio e de alimentos processados, foram os maiores contribuintes para mortes por doenças cardiometabólicas [5].

Meta-análise que agregou 35 estudos originais indicou que a adesão a um padrão alimentar não saudável do tipo ocidental (alto consumo de carne vermelha e/ou processada, grãos refinados, doces, laticínios com alto teor de gordura, manteiga, batatas e molho de gordura e baixa ingestão de frutas e vegetais) elevou a chance para DAC em 45% (*Odds Ratio* [OR] 1,45; intervalo de confiança [IC] 95% 1,05 a 2,01; P= 0,02) [7]. Já a adesão a um padrão alimentar saudável (consumo elevado de vegetais, frutas, grãos integrais, azeite de oliva, peixe, soja, frango e laticínios com baixo teor de gordura) diminuiu a chance para DAC em 33% (OR 0,67; IC95% 0,60 a 0,75; P<0,0001) [7].

O estado do Rio Grande do Sul apresenta alta prevalência dos fatores de risco para DAC. No ano de 2014, comparativamente ao ano de 2002, observou-se um aumento das prevalências de HAS (31,6 vs. 39,9%, P<0,001), dislipidemias (5,6 vs. 16,4%, P<0,001) e de obesidade (54,7 vs. 67,7%, P<0,001), paralelamente a uma diminuição do número de fumantes ativos (33,9 vs. 23%, P<0,001) e de indivíduos considerados sedentários (71,3 vs. 44,2%, P<0,001). A HAS foi o fator de risco mais prevalente nos homens (48,3%), e a obesidade mais prevalente nas mulheres (34,2%) [16].

2. Padrões alimentares cardioprotetores

Os padrões alimentares descrevem um conjunto de alimentos habitualmente consumidos por uma determinada população e são influenciados pelo contexto econômico, cultural e social [17]. Determinados padrões alimentares podem contribuir

para a ocorrência de fatores de risco associados à DAC, tais como: concentrações de lipídeos séricos, pressão arterial, metabolismo glicídico, processos oxidativos, disfunção endotelial e inflamação. Por outro lado, outros podem contribuir para a modulação benéfica desses fatores de risco, como o padrão de dieta proposto pela AHA e a Mediet [18].

2.1 Padrão American Heart Association (AHA)

Em 2006, a AHA propôs um padrão alimentar no qual as recomendações referentes à quantidade de gorduras totais da dieta eram de 25 a 35% do valor energético total (VET) diário [19]. Além disso, complementava com as seguintes recomendações:

- Manter um índice de massa corporal (IMC) saudável.
- Consumir um padrão alimentar rico em vegetais e frutas.
- Escolher grãos integrais e alimentos com altas quantidades de fibras dietéticas.
- Consumir peixes, especialmente os oleosos, pelo menos duas vezes por semana.
- Limitar a ingestão de ácidos graxos saturados (AGS) para <7% do VET, de ácidos graxos trans-insaturados (AGT) para <1% do VET e de colesterol dietético para <300mg/dia por meio de:
 - preferência por carnes magras e alternativas vegetais;
 - optar por laticínios desnatados ou semidesnatados;
 - minimizar a ingestão de gorduras parcialmente hidrogenadas.
- Diminuir a ingestão de bebidas e alimentos com açúcar adicionado.
- Escolher e preparar alimentos com pouco ou sem sal.
- Consumir bebidas alcoólicas com moderação (se já tiver o hábito).
- Seguir as recomendações da AHA mesmo quando a refeição não for preparada e consumida em casa.

Posteriormente, a AHA atualizou as suas recomendações, preconizando evitar o excesso de ingestão energética, um maior consumo de frutas, legumes, grãos integrais, peixe, nozes e legumes; moderar o consumo de álcool, café, laticínios com baixo teor de gordura; diminuir o consumo de carnes processadas, grãos refinados, sódio e bebidas adoçadas [20]. A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) adota, em suas diretrizes para o tratamento do IAM, as recomendações da AHA com relação ao manejo dietético após a ocorrência do evento [21].

Em um estudo de prevenção primária - conduzido nos EUA, entre 48.835 mulheres na pós-menopausa (consumo inicial de $\geq 32\%$ do VET proveniente da gorduras totais) - as participantes foram randomizadas para: 1) um padrão dietético com baixo teor de gorduras (20 a 35% do VET) acrescido de um aumento das porções de vegetais, frutas e grãos; ou 2) manutenção da alimentação usual. Após uma mediana de 8,5 anos de intervenção, observou-se redução da incidência de DAC no grupo intervenção apenas entre as participantes sem diagnóstico prévio de HAS (*Hazzard Ratio* [HR] 0,70; IC95% 0,56 a 0,87), e não houve diferença com relação a mortalidade total entre os grupos [22].

2.2 Dieta Mediterrânea

A MeDiet é reconhecida por ser um padrão alimentar com elevado consumo de frutas, hortaliças, legumes, cereais, nozes e azeite de oliva extravirgem; ingestão moderada de peixes e aves; baixa ingestão de produtos lácteos, carne vermelha, carnes processadas e doces; e pelo consumo moderado de vinho durante as principais refeições. A MeDiet, em relação ao VET, é composta por pelo menos 35% de gorduras totais, sendo que os ácidos graxos monoinsaturados (AGM) correspondem 22% do VET, os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) em torno de 6% e os AGS perfazem aproximadamente 10% do VET[23-24]

No estudo PREDIMED (*PREvención con Dieta MEDiterránea*) - ensaio clínico conduzido na Espanha para o qual foram arrolados 7.447 indivíduos de ambos os sexos

em alto risco para DCV - os participantes foram arrolados para três intervenções dietéticas: 1) MeDiet suplementada com azeite de oliva extravirgem (50ml/dia); 2) MeDiet suplementada com nozes mistas (30g/dia, sendo 15g de noz do tipo *walnut*, 7,5g de avelã e 7,5g de amêndoa); e 3) dieta padrão AHA (controle). Após um seguimento de 4,8 anos, foi observada uma redução de 31% (HR 0,69; IC 95%: 0,53 a 0,91) do risco para IAM, acidente vascular encefálico (AVE) e mortalidade cardiovascular no grupo MeDiet suplementado com azeite de oliva e de 28% (HR 0,72; IC 95%: 0,54 a 0,95) no grupo MeDiet suplementado com as oleaginosas, em comparação à dieta controle [25].

Os benefícios da MeDiet refletem, provavelmente, as relações sinérgicas entre seus diversos componentes e compostos bioativos. Entretanto, dentre os diversos alimentos cardioprotetores que compõe esse padrão alimentar, as nozes e o azeite de oliva extravirgem se destacam [23-25].

Uma meta-análise incluiu 41 estudos, 38 de coorte e 3 ensaios clínicos randomizados (ECR). Na análise dos ECR observou uma relação inversa entre a MeDiet e a incidência de DCV (RR: 0,62; 95% IC: 0,50 a 0,78), incidência de IAM (RR: 0,65; 95% IC: 0,49 a 0,88). E na análise dos estudos de coorte também encontrou uma relação inversa entre a uma maior adesão à MeDiet e mortalidade total por DCV (RR: 0,79; IC 95% 0,77 a 0,82), mortalidade por DAC (RR: 0,83; IC 95% 0,75 a 0,92), incidência de DAC (RR: 0,73; IC 95% 0,62 a 0,86), incidência de AVC (RR: 0,80; IC 95% 0,71 a 0,90), mortalidade por AVC (RR: 0,87; IC 95% 0,80 a 0,96) incidência de IAM (RR: 0,73; 95% IC: 0,61 a 0,88) [26].

2.2.1 Azeite de oliva extravirgem

Os maiores componentes do azeite de oliva são os ácidos graxos (AG), dos quais os AGS representam de 8 a 14% dos AG totais, os AGPI de 4 a 20% e os AGM de 55 a 83% (tabela 1). Além disso, possui uma série de componentes bioativos menores (hidrofílicos e não-saponificáveis), que correspondem a cerca de 1 a 2% do

teor total do azeite (mais de 230 compostos) e são responsáveis pela maior resistência a oxidação, estabilidade, sabor e aroma [27]. O teor desses compostos varia de acordo com o cultivo, o clima, a maturação das azeitonas na colheita e o sistema de processamento utilizado para produzir o azeite. O azeite do tipo extravirgem é o que apresenta a maior concentração desses componentes menores; além disso, possui menos de 0,8g/100g de acidez (expressada em ácido oleico), é considerado uma das melhores fontes de AGM, e apresenta equilíbrio das concentrações de AGPI linoleico e α -linolênico [28].

Uma meta-análise realizada com 8 ensaios clínicos randomizados cruzados, totalizando 355 indivíduos, observou alimentos com propriedades nutracêuticas, como o azeite de oliva com alto teor de compostos fenólicos, encontrou uma redução na pressão arterial sistólica (n = 69; SMD (diferenças entre médias padronizadas) -0,52; IC -0,77 a -0,27; P<0,01) e pequenos efeitos na redução da LDL (n = 300; SMD -0,25; IC -0,50 a 0,00; P= 0,05). Sugerindo que esses compostos podem reduzir fatores de risco para doenças cardiovasculares [29].

Em uma subanálise do estudo Predimed com 7.216 homens e mulheres com alto risco cardiovascular, com idades entre 55 e 80 anos, acompanhou 277 eventos cardiovasculares e a ocorrência de 323 mortes. Os participantes que consumiram mais azeite e azeite extravirgem tiveram 35% (HR: 0,65; IC 95% 0,47 a 0,89) e 39% (HR: 0,61; IC 95% 0,44 a 0,85) de redução do risco de doença cardiovascular, respectivamente. O maior consumo de azeite foi associado a 48% (HR: 0,52; IC 95%: 0,29 a 0,93) de redução do risco de mortalidade cardiovascular. Para cada aumento de 10g/dia no consumo de azeite extravirgem, o risco de doenças cardiovasculares diminuiu em 10% e o risco de mortalidade diminuiu em 7% [30].

Tabela 1.

Concentrações aproximadas dos principais AG presentes no azeite de oliva extravirgem.

Palmítico C16:0	14,15 ± 0,046	Gadoléico C20:1	0,31 ± 0,01
Palmitoleico C16:1	1,72 ± 0,02	Behênico C22:0	0,10 ± 0,01
Heptadecanóico C17:0	0,08 ± 0,00	Ácido lignocérico C24:0	0,05 ± 0,00
1Cis-10-Heptadecanóico C17:1	0,20 ± 0,01	AGS	16,15 ± 0,07
Esteárico C18:0	1,44 ± 0,04	AGM	72,87 ± 0,03
Ácido oleico C18:1	70,64 ± 0,04	AGPI	10,99 ± 0,04
Linoleico C18:2	10,29 ± 0,04	n6/n3	14,86 ± 0,11
Linolênico C18:3	0,69 ± 0,00	AGM/AGPI	6,63 ± 0,02
Araquídico C20:0	0,32 ± 0,01	AGPI/AGS	0,68 ± 0,01

AGS: ácidos graxos saturados; AGPI: ácidos graxos poli-insaturados; AGM: ácidos graxos monoinsaturados; n6= ácido graxo poli-insaturado ômega 6; n3= ácido graxo poli-insaturado ômega 3. Adaptado de Borges e colaboradores, 2017 [31].

Para que o azeite de oliva extravirgem seja caracterizado como puro, o *International Olive Council* (COI) preconiza que este apresente uma acidez livre expressa em oleico não superior a 0,8 gramas por 100 gramas, e uma composição dos ácidos graxos conforme a tabela 2. [32].

Tabela 2.

Composição aproximada dos principais ácidos graxos presentes no azeite de oliva extravirgem determinada por cromatografia a gás (% m/m ésteres metílicos):

Palmítico C16:0	7,5-20	Gadoléico C20:1	<0,4
Palmitoleico C16:1	0,3-3,5	Behênico C22:0	<0,2
Heptadecanóico C17:0	<0,3	Ácido lignocérico C24:0	<0,2
Esteárico C18:0	0,5-5		
Ácido oleico C18:1	55-83		
Linoleico C18:2	3,5-21		

Linolênico C18:3	<1,0		
Araquídico C20:0	<0,6		

A associação entre o consumo de azeite de oliva e o risco para DCV foi investigada por meio de meta-análise de estudos observacionais. Entre 38.673 participantes, a redução do risco para AVE foi de 26% (Risco Relativo [RR] 0,74; IC 95% 0,60 a 0,92), mas entre 101.460 participantes a redução do risco para DAC não foi significativa (RR 0,73; IC 95% 0,78 a 1,18) para cada aumento de 25g no consumo de azeite de oliva. Entretanto, combinando-se todos os eventos cardiovasculares, a redução do risco foi de 18% (RR 0,82; IC 95% 0,70 a 0,96) [33].

O consumo de azeite, especificamente a variedade extravirgem, se mostra benéfico e está associado a riscos reduzidos de doenças cardiovasculares e de mortalidade em indivíduos com alto risco cardiovascular. Sendo um dos principais alimentos da MeDiet [29-30].

2.2.2 Nozes e noz-pecã

Nozes verdadeiras são definidas como frutas secas, espessas e que podem conter espinhos recobrimdo sua semente. As mais conhecidas são amêndoa, avelã, macadâmia, noz *walnut*, pistache, noz-pecã, castanha-do-pará e castanha-de-caju, sendo as últimas as mais consumidas no Brasil. As nozes, assim como o azeite de oliva, podem ser consideradas alimentos funcionais, devido a suas altas concentrações de ácidos graxos insaturados (AGI), fitoesteróis, antioxidantes (vitamina E, selênio) e fibras dietéticas [34].

As nozes-pecãs são particularmente ricas em AGM, vitaminas, antioxidantes e sais minerais como cálcio, zinco, magnésio e potássio. Nativa do sul dos EUA, a noqueira pecã [*Carya ilinoensis* (Wangenh.) C. Koch] é uma espécie frutífera de clima temperado e nesse sentido, no Brasil, o Rio Grande do Sul se destaca pelo cultivo [35].

A Tabela 3 mostra as concentrações dos principais AG presentes na noz do tipo pecã.

Tabela 3. Composição centesimal aproximada dos principais ácidos graxos presentes na noz-pecã (em 100g).

Ácido graxo saturado	8,35 ± 0,04
Palmítico C 16:0	5,09 ± 0,04
Esteárico C 18:0	2,24 ± 0,00
Araquídico C 20:0	0,12 ± 0,00
Behênico C 22:0	0,00 ± 0,00
Ácido graxo monoinsaturado	54,26
Oléico C 18:1	66,73 ± 0,03
Gadoléico C 20:1	0,00 ± 0,00
Ácido graxo polinsaturado	24,92 ± 0,01
Linoléico C 18:2	23,68 ± 0,02
Linolênico C 18:3	1,24 ± 0,01
n-6/ n-3	19,09 ± 0,02

n6= ácido graxo poli-insaturado ômega 6; n3= ácido graxo

poli-insaturado ômega 3. Adaptado de Freitas e colaboradores [34]

Meta-análise conduzida com estudos de coorte concluiu que um maior consumo de nozes (28g), de tipos diversos, está associado a um menor risco para mortalidade por todas as causas (RR 0,81; IC 95% 0,77 a 0,85), para DCV total (RR 0,73; IC 95 % 0,68 a 0,78), para incidência de DAC (RR 0,66; IC 95% 0,48 a 0,91), para mortalidade por DAC (RR 0,70; IC 95% 0,64 a 0,76) e para morte súbita (RR 0,53; IC 95% IC 0,30 a 0,93) [36].

Especificamente, sobre a noz-pecã as referências são escassas na literatura com relação a estudos clínicos. Um ensaio clínico randomizado conduzido com pacientes adultos com sobrepeso e obesidade concluiu que, após 4 semanas de suplementação com noz-pecã (42,5g), em comparação com o grupo controle que recebeu uma dieta semelhante em energia, fibras e gorduras, houve redução no colesterol total e no LDL após a dieta com nozes. Porém sua magnitude de mudança em comparação com a dieta controle teve significância limítrofe ($P= 0,056$ e $P= 0,067$, respectivamente). Os autores sugerem que as reduções limítrofes de colesterol total e colesterol LDL observadas podem ser atribuídas à dose mais baixa em comparação com outros estudos com nozes e/ou à maior prevalência de obesidade entre os indivíduos [37]. Também foram analisados os AG presentes nos eritrócitos dos indivíduos. Comparado com a dieta controle, os níveis de AGM e ácido oleico, o ácido graxo predominante presente no óleo de noz-pecã, foram significativamente maiores ($P= 0,0099$, $P= 0,0003$) e o ácido palmítico, uma gordura saturada comum, foram menores ($p= 0,0489$) na dieta pecã. Embora a dieta com nozes tenha elevado o nível de AGPI n-6 acima da linha de base ($P= 0,01$) e reduzido os AGPI n-3 com as duas dietas ($P= 0,02$ para a noz-pecã, $P= 0,03$ para o controle), suas diferenças entre os grupos não foram significativas, porém essas alterações indicam um alto grau de conformidade com o protocolo do estudo [37].

Morgan e Clayshulte também em um estudo randomizado - realizado com 19 indivíduos saudáveis e com idade inferior a 50 anos -, após 8 semanas, relataram reduções significativas no grupo que recebeu a intervenção com nozes-pecãs (68g/dia) em relação ao grupo controle. Na 8ª semana o LDL reduziu de $2,61 \pm 0,49$ mmol/L para $2,46 \pm 0,59$ ($P<0,05$), o CT e o HDL também diminuiram de forma significativa ($P<0,05$) (CT: $4,22 \pm 0,83$ vs $5,02 \pm 0,54$ mmol/L; HDL: $1,37 \pm 0,23$ vs $1,47 \pm 0,34$ mmol/L) [38].

Um estudo cruzado realizado com 23 indivíduos por 4 semanas, observou uma redução significativa de ($P < 0,05$ entre os grupos) colesterol total e LDL-c em 0,32mmol/L (6,7 e 10,4%, respectivamente) e triglicerídeos em 0,14mmol/L (11,1%) no grupo que recebeu 72g/dia de noz-pecã, quando comparado ao grupo que recebeu a Etapa 1 da dieta do Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP) [39].

Dentro da prevenção secundária encontramos somente o estudo GENUTRI que incluiu 244 indivíduos com DAC estável, randomizados em 3 grupos. O Grupo Controle (GC - 67 pacientes) recebeu dieta saudável, de acordo com as orientações nutricionais; o grupo noz-pecã (GNP - 68 pacientes) recebeu a mesma dieta saudável mais 30g/dia de nozes-pecãs; e ao Grupo Azeite de oliva extravirgem (GAO - 69 pacientes) foi prescrita uma dieta saudável mais 30mL/dia de azeite extravirgem. Ao final de 12 semanas o GNP exibiu uma redução significativa nos níveis de colesterol não HDL [GNP: 114,9 (31)mg/dL; GC: 127 (33,6)mg/dL; GAO: 126,6 (37,4)mg/dL; $P = 0,033$] e na razão colesterol total/HDL-colesterol [PNG: 3,7 (0,7); GC: 4,0 (0,8); OOG: 4,0 (0,8); $P = 0,044$] comparado ao GC e GAO [40].

3. Ácidos graxos plasmáticos e doença cardiovascular

As composições de AGP e membranas celulares dos tecidos são modificadas pela composição de AG da dieta. Além disso, outros fatores como idade, sexo, etnia, estado de saúde, genes e interação gene x dieta, afetam a composição das membranas celulares ou dos compartimentos lipídicos plasmáticos. Portanto, é de grande importância entender a complexidade dos mecanismos que podem modificar as composições de AG do plasma ou tecidos [41]. Além disso, AG e eicosanóides são duas importantes classes de moléculas lipídicas sinalizadoras envolvidas na patogênese das DCV [42].

Na circulação, os AGP podem ser encontrados na forma livre, provenientes dos adipócitos, transportados no plasma principalmente pela albumina, até os tecidos periféricos, nos quais são oxidados para fornecer energia [43]. E também na forma de

AG esterificados (TG, ésteres de colesterol, fosfolípídeos e outros), provenientes principalmente do fígado, são transportados pelas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e, em menor proporção, pelas LDL e HDL [44]. Sugere-se que um aumento da concentração de ácidos graxos livres (AGL) e as quantidades relativas de AGS de membrana possam prejudicar a ação da insulina e que os AGI, especialmente as famílias dos AGPI ômega-3 e 6, melhorariam a sensibilidade a mesma [45] (em indivíduos em prevenção secundária com resistência insulínica, marcadores inflamatórios estão associados positivamente com concentrações de ácido esteárico e negativamente com ácido alfa-linolênico e oleico) [46]. Os AG também alteraram a expressão genética em nível celular, em particular do gene *PPARG2* (receptor-g2 ativado por proliferador de peroxissoma) [45].

Modificações induzidas pela dieta na composição lipídica da membrana também estão associadas com mudanças nas taxas de processos celulares, como por exemplo, na atividade da bomba Na^+/K^+ e no ciclo de vazamento de bomba de próton [47]. Da mesma forma, o perfil lipídico da dieta afeta substancialmente a taxa metabólica, bem como a regulação de neuropeptídeos [48].

A deficiência dos AGPI ômega-3 e 6 nas células promove a síntese de eicosanóides a partir do AG dihomogama-linolênico, e essa condição é uma das bases patogênicas para o desenvolvimento da aterosclerose [49]. As lesões arterioscleróticas apresentam concentrações abundantes de macrófagos que, por sua vez, secretam enzimas líticas como as metaloproteinases [50]. Os macrófagos também estão associados a uma redução da espessura do músculo liso em vasos coronarianos, estenose de baixo grau e capa fibrosa fina. A ruptura da placa libera o ligante CD40 (*cluster of differentiation 40*) solúvel (sCD40L), o fator de crescimento placentário (PIGF, *placental growth factor*), a proteína plasmática associada à gestação A (PAPP-A, *pregnancy-associated plasma protein A*) e as moléculas de adesão. Os níveis circulantes de D-dímeros, do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI1, *plasminogen activator inhibitor-1*) e do fator von Willebrand aumentam com a formação

de trombos; a albumina é liberada após algumas horas após a formação do trombo, mas antes do início da isquemia coronariana. A necrose miocárdica está associada à liberação de componentes do miócito dependente do tempo, como troponina, mioglobina e creatina quinase-MB (CK-MB) [50].

Apesar da deficiência de AGPI ômega-3 em nível celular estar associada com aterosclerose, a suplementação de 2,4g/dia desses AG por 36 meses não modificou as concentrações de metaloproteinases e de PAPP-A em uma população de idosos em alto risco para DCV [51].

Altas concentrações de AGL no plasma podem modular os níveis das proteínas desacopladoras mitocondriais (UCP, *mitochondrial uncoupling protein*) no tecido cardíaco, por meio da ativação de receptores de proliferadores de peroxissomas (PPAR) [45][52-53]. Entretanto, a relação fosfocreatina/adenosina trifosfato [ATP] (índice do estado energético do miocárdio) apresenta relação negativa com AGL [52]. As UCP dissipam o gradiente eletroquímico de prótons, permitindo que eles retornem à matriz mitocondrial antes de serem utilizados para a síntese de ATP. AG de cadeia longa são ligantes naturais de PPAR, e podem reduzir a UCP cardíaca via ativação dos mesmos [54]. Cinco isoformas de UCP já foram descritas, sendo que a UCP do tipo 1 (UCP1, ou termogenina) é expressada no tecido adiposo marrom; a do tipo 2 (UCP2), em diversos tecidos, incluindo o tecido adiposo branco; e a do tipo 3 (UCP3), apenas nos músculos esqueléticos [55].

A UCP3 está associada ao metabolismo celular dos AG, sendo que dietas de jejum e com alto teor de gordura alteram a sua expressão. A UCP3 exporta os AG que não podem ser oxidados da matriz mitocondrial, a fim de evitar o acúmulo dos mesmos no interior da matriz [56]. Na insuficiência cardíaca, as concentrações de UCP2 e de UCP3 estão diminuídas [54]; os AGPI ômega-3 e 6, bem como o ácido oléico (AGM ômega-9), mostraram-se capazes de estimular regiões promotoras dos genes *UCP2* e *UCP3* em estudos *in vitro* [50].

O efeito dos AGI sobre a gênese da DAC poderia ser variado conforme os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP) em genes associados ao metabolismo de AG [57]. Em indivíduos com DM2, os portadores do genótipo GG no SNP rs174537 G→T do gene *FADS* (*fatty acid desaturase*) apresentaram maior risco para DAC (OR 1,76; IC 95% 1,14 a 2,72; P= 0,01), juntamente com maiores concentrações da LDL, ácido araquidônico e delta-6 desaturase plasmáticos [55].

Já entre americanos e franceses portadores de pelo menos um alelo do genótipo $\epsilon 4$ no gene *APOE* (*apolipoprotein E*), para cada aumento de uma unidade (desvio padrão) do ácido linoléico plasmático foi associado com risco diminuído de 48% para AVE total e AVE isquêmico, e de 33% na mortalidade por todas as causas. Em contraste, nesses mesmos indivíduos portadores de $APOE\epsilon 4$ cada aumento de uma unidade do ácido palmítico associou-se com risco aumentado de 70% para AVE e DAC [57].

3.1 Ácidos graxos plasmáticos, fatores de risco cardiovascular e doença arterial coronariana

Em um estudo transversal, com 57 indivíduos dislipidêmicos controlados pelo uso de estatinas, a síntese plasmática de AG (mirístico e araquidônico) e a concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) associaram-se mais fortemente com marcadores de estresse oxidativo em comparação a outros marcadores de risco cardiovascular, bem como a ingestão alimentar [58].

Em um estudo de caso e controle (744 casos e 744 controles) aninhado a uma coorte (*Singapore Chinese Health Study*), as concentrações de AGPI ômega-3 (OR 0,67 para cada aumento de desvio padrão; IC 95% 0,53 a 0,84; P<0,001) e de ácido esteárico (OR 0,65; IC 95% 0,44 a 0,97; P= 0,03) associaram-se inversamente com IAM, enquanto o ácido araquidônico associou-se positivamente com a chance para IAM (OR 1,25; IC 95% 1,03 a 1,52; P= 0,02) [59]. Em outro estudo *nested* - 214 casos de cardiopatia

isquêmica (IAM fatal e morte por DAC) e 214 controles *Cardiovascular Health Study* -, concentrações elevadas dos AGP trans-18:2 associaram-se com cardiopatia isquêmica fatal (OR 1,68; IC 95% 1,21 a 2,33) após ajustes para outros fatores de risco e para as concentrações do AGP trans-18:1 (associado com menor risco para eventos fatais [OR 0,34; IC 95% 0,18 a 0,63]) [60].

Já as concentrações de AGT no tecido adiposo subesternal de pacientes com DAC não parece ser diferente do observado em indivíduos sem o diagnóstico da doença, apesar de apresentarem diferenças nos níveis plasmáticos [61].

A associação entre AGP não esterificados (AGPNE) e risco para morte por DAC foi avaliada em mais de 4.500 participantes do estudo *Paris Prospective Study*. Após ajuste para idade e tabagismo, maiores concentrações de AGPNE aumentaram o risco para mortalidade cardiovascular em 54% (IC 95% 1,01 a 2,34); entretanto, não observou-se mais essa associação após ajuste para pressão arterial, concentrações de colesterol total e de insulina sérica [62].

O efeito do uso de estatinas sobre as concentrações de AGP em indivíduos com DAC foi avaliado em um ensaio clínico randomizado, no qual homens com dislipidemia foram alocados para receberem 20mg de sinvastatina ou 200mg de fenofibrato ao dia. Após três meses de seguimento, ambos os grupos aumentaram as concentrações do ácido araquidônico (sinvastatina: $6,5 \pm 1,7\%$ para $7,5 \pm 2,1\%$, $P < 0,001$; fenofibrato: $6,2 \pm 1,4\%$ para $6,8 \pm 1,4\%$, $P < 0,005$) e diminuíram os níveis de linoleato (sinvastatina: $26,9 \pm 3,9$ para $24,2 \pm 3,6$, $P < 0,001$; fenofibrato: $27,8 \pm 3,4$ para $26,1 \pm 4,2$, $P < 0,05$). O grupo alocado para receber fenofibrato adicionalmente diminuiu as concentrações de AGPI ômega-3 [63].

No estudo JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*), no qual 15.534 participantes foram randomizados para receber placebo ou 1.800mg/dia de EPA (divididos em 6 cápsulas/dia contendo 300mg de puro éster [>98% de EPA]), maiores concentrações plasmáticas de EPA foram relacionadas a menores riscos para eventos

coronarianos (-17% em todos os participantes; -29% no grupo EPA), mas não de DHA [8].

Alguns autores sugerem que uma possível associação inversa entre AGPI ômega-3 e ocorrência/recorrência de eventos cardiovasculares possa ser influenciada pela presença de outros fatores clássicos de risco cardiovascular [9][64]. Além disso, alguns relatam efeitos indesejados associados a outros AGI plasmáticos, tendo em vista que indivíduos com concentrações mais altas de ácido oleico apresentam risco aumentado para insuficiência cardíaca, e mortalidade por qualquer causa independente de típicos fatores de risco cardiovascular e de AGP da série ômega-3 [65]. Já, outros concluíram que as concentrações de AGP não estão associadas com o risco para DAC [66].

4. Padrões alimentares, nutrientes e ácidos graxos plasmáticos

A concentração de AGP refletiria, na prática, a quantidade de AG ingerida na dieta [67,68]. Quanto maior a ingestão de carne bovina e de produtos derivados de leite integral, por exemplo, maiores os níveis plasmáticos de ácido palmítico e palmitoleico. Essa relação, entretanto, é controversa e não é refletida por alguns estudos. O conteúdo total de AGT no tecido adiposo refletiu a ingestão dietética de gorduras trans-insaturadas (estimada por meio de inquéritos dietéticos) em pacientes com DAC [61]. Já em um estudo de base populacional conduzido em São Paulo, observou-se baixa correlação e concordância entre a dieta e concentrações de AGP, sugerindo que estes não seriam bons biomarcadores para avaliação da ingestão alimentar [69]. Óleos vegetais e nozes, por exemplo, são fontes importantes de gordura, mas também de uma ampla variedade de micronutrientes e fitoquímicos. Após a sua ingestão, vários dos seus constituintes, bem como os seus metabolitos derivados, são encontrados na circulação sanguínea e na urina. Dessa forma, estes poderiam ser usados para avaliar a adesão a uma intervenção dietética específica ou para determinar a ingestão habitual desses alimentos [67],68].

Em uma subanálise com 424 participantes do estudo PREDIMED, após um ano de seguimento, os participantes alocados para o grupo azeite de oliva extravirgem aumentaram as concentrações dos ácidos palmítico $0,51 \pm 2,28$ ($P=0,002$) e oleico $2,62$ a $3,42$ ($P<0,001$), mas diminuíram as proporções dos AG margárico $-0,030 \pm 0,34$ ($P=0,034$), esteárico $-0,025 \pm 1,23$ ($P=0,005$) e linoleico $-1,94 \pm 4,26$ ($P<0,001$). Já os indivíduos que receberam nozes aumentaram as concentrações dos AG palmítico $0,37 \pm 1,98$ ($P=0,024$), linoleico ($P<0,001$) e alfa-linolênico $1,81 \pm 3,92$ ($P<0,001$), e reduziram os níveis dos ácidos mirístico $-0,006 \pm 0,33$ ($P=0,008$), margárico $-0,037 \pm 0,42$ ($P=0,048$), palmitoléico $0,37 \pm 1,98$ ($P=0,024$) e dihommo- γ -linoléico $-0,077 \pm 0,24$ ($P<0,001$). As concentrações dos AG oleico e alfa-linolênico associaram-se de forma benéfica com a prevalência, incidência e remissão da síndrome metabólica após um ano [70].

Uma análise transversal com mais de 3.000 participantes do estudo EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) concluiu que o fator mais importante para a determinação dos AGP foram os diferentes alimentos ingeridos em cada região da Europa, refletindo a importância da avaliação dos padrões alimentares. Foram observadas correlações entre a ingestão de peixe e de AGP ômega-3 ($r = 0,78$, $P<0,01$), azeite de oliva e ácido oleico plasmático ($r = 0,73$, $P<0,01$) e margarina e ácido eláidico plasmático ($r = 0,76$, $p <0,01$) [71]. Ainda no estudo EPIC, uma subanálise conduzida entre 526 italianos indicou correlação positiva entre a ingestão de azeite de oliva e ácido oleico plasmático ($r = 0,28$ nos homens, e $r = 0,19$ nas mulheres; ambos $P<0,01$), entre o consumo de peixes e AGPI ômega-3, e o consumo de lácteos e de pizza a base de muçarela com os AG de cadeia ímpar C:15 e C:17. Os AGPI ômega-6 plasmáticos refletiram a ingestão de maionese, óleos de sementes e de biscoitos; e a ingestão de álcool correlacionou-se positivamente com os ácidos palmítico e palmitoleico, e negativamente com o ácido linoleico, sugerindo uma relação entre o consumo de etanol e o metabolismo das gorduras [72].

Entre 18 participantes dislipidêmicos, a suplementação de uma dieta habitual com nozes do tipo *noz chilena* (48g/dia) aumentou as concentrações plasmáticas de ácido linoleico ($29,94 \pm 1,14\%$ para $36,85 \pm 1,13\%$, $P < 0,02$) e de ácido alfa-linolênico ($0,78 \pm 0,04\%$ para $1,56 \pm 0,11\%$, $P < 0,02$) [73].

5. Ácidos graxos plasmáticos, dieta e doença arterial coronariana

Poucos estudos clínicos foram conduzidos com o objetivo de avaliar o efeito de dietas/nutrientes específicos sobre as concentrações de AGP em pacientes com DAC. Em um ensaio clínico randomizado com 101 pacientes com DAC tratada (80% em uso de estatinas), 48 participantes foram alocados para o grupo MeDiet mais 100h de educação continuada ou para o grupo controle (n= 53, apenas aconselhamento). Observou-se aumento das concentrações plasmáticas de AGPI ômega-3 apenas no grupo designado para MeDiet [74].

Um estudo caso-controle com 2428 mulheres na pós-menopausa, analisou os AGP e o risco de DAC. O total de ácidos graxos plasmáticos saturados (AGPS) foram associados ao aumento do risco de doença coronariana (OR 1,20; IC 95% 1,10 a 1,30), também os (AGPS) de cadeia longa (OR 1,18; IC 95% 1,09 a 1,28), mas não para os AGPS de cadeia muito longa (OR 1,00; IC95% 0,77 a 1,30). Enquanto houve uma redução no risco de DAC relacionada a maiores concentrações dos AGPI n-3. Ainda observou redução no risco de DAC quando houve substituição de 1mol% de AGPI n-6 ou AGT pela mesma proporção de AGPI n-3 no plasma (OR 0,90; IC95% 0,84 a 0,96) e (OR 0,74 IC95% 0,56 a 0,99), respectivamente [75].

Alguns grupos de alimentos apresentaram correlações com AGP. As correlações mais fortes ocorreram no grupo AGPI n-3: a ingestão de peixe e óleo de oliva/canola foi positivamente correlacionada com o AGPI n-3 plasmático ($r = 0,34$ e $0,12$, respectivamente; $P < 0,0001$). Também foi observada uma correlação positiva entre a ingestão de álcool e o AGL plasmático saturado de cadeia longa ($r =$

0,13; $P < 0,0001$). A ingestão de margarina e carne vermelha foi correlacionada positivamente com AGPI n-6 plasmático e AGT (r de 0,11 a 0,15; $P < 0,0001$) [75].

Um outro estudo de caso e controle, aninhado nessa mesma coorte, observou que um aumento de 1mol% de AGPS foi associado a um risco de DAC 20% maior (IC95% 1,08–1,32); e 1mol% de aumento no plasma de AGPI n-3 foi associado a um risco 11% menor de DAC (IC95% 0,83-0,97) [76].

6. JUSTIFICATIVA

Os AGs são componentes dietéticos envolvidos na estrutura celular, nos receptores celulares e na composição de lipoproteínas, fatores estes envolvidos no desenvolvimento de aterosclerose. Nessa perspectiva, os resultados deste estudo contribuiriam para a identificação de correlações entre esses componentes em nível plasmático e outros marcadores de risco para a gênese da doença, como os indicadores de perfil lipídico séricos.

O estudo GENUTRI avaliou, entre outros desfechos, o efeito de uma dieta saudável baseada em alimentos regionais enriquecida com nozes-pecãs ou azeite extravirgem sobre marcadores de perfil lipídico de pacientes com DAC, sugerindo um potencial benefício da suplementação de nozes sobre LDL-colesterol e outras frações aterogênicas **Erro! Fonte de referência não encontrada..** Entretanto, as concentrações de AGP não haviam sido avaliadas.

Nesse sentido, identificar esses marcadores em uma subamostra do estudo, bem como compreender a relação das intervenções dietéticas utilizadas em um cenário de doença coronariana, seria importante. Além disso, avaliar o papel da noz-pecã e do azeite de oliva extravirgem sobre as concentrações de AGP poderia estimular o consumo desses alimentos em nível regional, tendo em vista que os alimentos utilizados no estudo GENUTRI eram produzidos localmente e que grande parte das evidências científicas sobre o assunto são advindas de populações que vivem em locais onde esses alimentos são consumidos com mais frequência.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivos Geral

Avaliar o efeito de três intervenções dietéticas sobre a concentração de AGP em pacientes com DAC após 12 semanas de intervenção.

7.2 Objetivos específicos

- Avaliar a efetividade das intervenções dietéticas sobre concentrações séricas dos AGI oléico, linoléico, linolênico, eicosatrienóico, araquidônico, eicosapentanóico, docosahexanóico, docosapentanóico, palmitoléico, e AGS mirístico, palmítico e esteárico.

- Identificar a correlação entre os AG plasmáticos e marcadores de perfil lipídico: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos séricos e colesterol não-HDL.

8. REFERÊNCIAS

- [1] Monjelat N, Carretero M, A G, Monjelat N, Monjelat A, Daniela U De, et al. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. *Director* 2018;15:2017–9. doi:10.22201/fq.18708404e.2004.3.661.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
- [3] Wilson P.W.F. Established Risk Factors and Coronary Artery Disease: The Framingham Study, *American Journal of Hypertension*, 1994; 7:7S–12S, <https://doi.org/10.1093/ajh/7.7.7S>.
- [4] Mack M, Gopal A. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. *Cardiol Clin* 2014; 32:323–32. doi:10.1016/j.ccl.2014.04.003.
- [5] De Oliveira Otto MC, Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Fahimi S, Singh G, et al. The Impact of dietary and metabolic risk factors on cardiovascular diseases and type 2 diabetes mortality in Brazil. *PLoS One* 2016; 11:1–22. doi:10.1371/journal.pone.0151503.
- [6] Yu E, Malik VS, Hu FB. Reprint of: Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:2951–63. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.019.
- [7] Zhang XY, Shu L, Si CJ, Yu XL, Liao D, Gao W, et al. Dietary patterns, alcohol consumption and risk of coronary heart disease in adults: A meta-analysis. *Nutrients* 2015; 7:6582–605. doi:10.3390/nu7085300.
- [8] Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between Plasma Fatty Acid Composition and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18:99–107. doi:10.5551/jat.5876.
- [9] Fezeu LK, Laporte F, Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Blacher J, Hercberg S, et al. Baseline plasma fatty acids profile and incident cardiovascular events in the

- SU.FOL.OM3 trial: The evidence revisited. *PLoS One* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0092548.
- [10] Siqueira A de SE, Siqueira-Filho AG de, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2017; 39–46. doi:10.5935/abc.20170068.
- [11] Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, Duncan BB, Bensenõr IJM, Malta DC, et al. Variações e diferenciais da mortalidade por doença cardiovascular no Brasil e em seus estados, em 1990 e 2015: estimativas do Estudo Carga Global de Doença. *Rev Bras Epidemiol* 2017; 20:116–28. doi:10.1590/1980-5497201700050010.
- [12] Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2018; 111(1):29-36 doi: 10.5935/abc.20180104
- [13] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2224–60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- [14] Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55:33–50.
- [15] Fórnias L, Rezende M De, Machado C, et al. Coronary heart disease mortality , cardiovascular disease mortality and all-cause mortality attributable to dietary intake over 20 years in Brazil. *Int J Cardiol.* 2016; 217:64-68. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.176.
- [16] Gus I, Ribeiro RA, Kato S, Bastos J, Medina C, Zazlavsky C, et al. Variations in the Prevalence of Risk Factors for Coronary Artery Disease in Rio Grande do Sul-Brazil: A Comparative Analysis between 2002 and 2014. *Arq Bras Cardiol* 2015;

573–9. doi:10.5935/abc.20150127.

- [17] McGuire S. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Washington, DC: US Departments of Agriculture and Health and Human Services, 2015. *Adv Nutr* 2016; 7:202–4. doi:10.3945/an.115.011684.
- [18] Ravera A, Carubelli V, Sciatti E, Bonadei I, Gorga E, Cani D, et al. Nutrition and cardiovascular disease: Finding the perfect recipe for cardiovascular health. *Nutrients* 2016; 8. doi:10.3390/nu8060363.
- [19] Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. *Circulation* 2006; 114:82–96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.176158.
- [20] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Michos ED, Buroker AB, Miedema MD, et al. 2019 ACC / AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
- [21] Avezum Junior Á, Feldman A, Carvalho AC de C, Sousa ACS, Mansur A de P, Bozza AEZ, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq Bras Cardiol* 2015; 105:1–121. doi:10.5935/abc.20150107.
- [22] Prentice RL, Aragaki AK, Howard B V, Chlebowski RT, Thomson CA, Horn L Van, et al. Low-Fat Dietary Pattern among Postmenopausal Women Influences Long-Term Cancer , Cardiovascular Disease , and Diabetes Outcomes 2019; 1–10.
- [23] Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011; 14:2274–84. doi:10.1017/S1368980011002515.
- [24] Serra-Majem L, Trichopoulou A, de la Cruz JN, Cervera P, Álvarez AG, La Vecchia C, et al. Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? *Public Health Nutr* 2004; 7:927–9. doi:10.1079/phn2004564.

- [25] 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 Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* 2018; 378:e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389.
- [26] Becerra-Tomás N, Blanco MS, Vigiouliouk E, Khan T, Kendall WC, Kahleova H, et al. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60(7) 1207-1227. doi: 10.1080/10408398.2019.1565281
- [27] Yubero-Serrano EM, Lopez-Moreno J, Gomez-Delgado F, Lopez-Miranda J. Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *Eur J Clin Nutr* 2018. doi:10.1038/s41430-018-0304-x.
- [28] Covas M-I, de la Torre R, Fitó M. Virgin olive oil: a key food for cardiovascular risk protection. *Br J Nutr* 2015; 113:S19–28. doi:10.1017/s0007114515000136.
- [29] Hohmann CD, Cramer H, Michalsen A, Kessler C, Steckhan N, Choi K, et al. Effects of High Phenolic Olive Oil on Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Phytomedicine*. 2015; Jun 1;22(6):631-40. doi: 10.1016/j.phymed.2015.03.019
- [30] Guasch-Ferré M, Hu F B, Martínez-González MA, Fitó M, Bulló M, Estruch R, et al. Olive Oil Intake and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med* 2014; May 13;12:78. doi: 10.1186/1741-7015-12-78
- [31] Borges TH, Pereira JA, Cabrera-Vique C, Lara L, Oliveira AF, Seiquer I. Characterization of Arbequina virgin olive oils produced in different regions of Brazil and Spain: Physicochemical properties, oxidative stability and fatty acid profile. *Food Chem* 2017; 215:454–62. doi:10.1016/j.foodchem.2016.07.162.
- [32] International Olive Council. Trade standard applying to olive oils and olive-pomace oils. November, 2011. COI/T.15/NC. n3, rev. 6.
- [33] Martínez-González MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodríguez M. Olive oil

consumption and risk of CHD and/or stroke: A meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr* 2014; 112:248–59. doi:10.1017/S0007114514000713.

- [34] Freitas JB, Naves MMV. Composição química de nozes e sementes comestíveis e sua relação com a nutrição e saúde. *Rev Nutr* 2010; 23:269–79. doi:10.1590/S1415-52732010000200010.
- [35] Tomazelli D, da Silva GA, Carlos ÊB, Mandelli H, Schmidt-Bellini J SE. Fitopatogenica de nozes pecan em diferentes situações de colheita. *Rev Técnico Científica Do IFSC* 2013; 1:704–5.
- [36] Mayhew AJ, de Souza RJ, Meyre D, Anand SS, Mente A. A systematic review and meta-analysis of nut consumption and incident risk of CVD and all-cause mortality. *Br J Nutr* 2016; 115:212–25. doi:10.1017/s0007114515004316.
- [37] McKay DL, Eliasziw M, Oliver Chen CY, Blumberg JB. A pecan-rich diet improves cardiometabolic risk factors in overweight and obese adults: A randomized controlled trial. *Nutrients* 2018; 10. doi:10.3390/nu10030339.
- [38] Morgan WA, Clayshulte BJ. Pecans lower low-density lipoprotein cholesterol in people with normal lipid levels. *J Am Diet Assoc.* 2000; 100:312–318. doi: 10.1016/S0002-8223(00)00097-3
- [39] Rajaram S, Burke K., Connell B, Myint T., Sabaté J. A monounsaturated fatty acid-rich pecan-enriched diet favorably alters the serum lipid profile of healthy men and women. *J. Nutr.* 2001; 131(9):2275–2279. doi: 10.1093/jn/131.9.2275.
- [40] Campos VP, Portal VL, Markoski MM, Quadros AS, Bersch-Ferreira ÂC, Garavaglia J, et al. Effects of a healthy diet enriched or not with pecan nuts or extra-virgin olive oil on the lipid profile of patients with stable coronary artery disease: a randomised clinical trial. *J Hum Nutr Diet.* 2020;33(3):439-450. <https://doi.org/10.1111/jhn.12727>
- [41] Lankinen M, Uusitupa M, Schwab U. Genes and Dietary Fatty Acids in Regulation of Fatty Acid Composition of Plasma and Erythrocyte Membranes. *Nutrients*

2018;10:1785. doi:10.3390/nu10111785.

- [42] Xu YJ, Ho WE, Xu F, Wen T, Ong CN. Exploratory investigation reveals parallel alteration of plasma fatty acids and eicosanoids in coronary artery disease patients. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2013; 106:29-36. doi:10.1016/j.prostaglandins.2013.08.003.
- [43] Large V, Peroni O, Letexier D, Ray H, Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab.* 2004; 30(4):294-309. doi:10.1016/s1262-3636(07)70121-0
- [44] Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(2):191-212. doi:10.1093/ajcn/75.2.191
- [45] Haag M DN, Haag M, Dippenaar NG. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. *Med Sci Monit* 2005; 11:359–67.
- [46] Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, Torres EAFDS, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT, et al. Association between plasma fatty acids and inflammatory markers in patients with and without insulin resistance and in secondary prevention of cardiovascular disease, a cross-sectional study. *Nutr J* 2018; 17:1–10. doi:10.1186/s12937-018-0342-1.
- [47] Hulbert AJ, Turner N, Storlien LH, Else PL. Reviews : Dietary fats and membrane function : implications for metabolism and Dietary fats and membrane function : implications for metabolism and disease 2005; 155–69. doi:10.1017/S1464793104006578.
- [48] Bhathena SJ. Relationship between fatty acids and the endocrine and neuroendocrine system, *Nutritional Neuroscience*, 2006; 9:1-2, 1-10, DOI: 10.1080/10284150600627128
- [49] Titov VN, Aripovskii A V, Kaba SI, Kolesnik PO, Vezhdel MI, Shiriaeva IK. The individual fatty acids in blood plasma, erythrocytes and lipoproteins. The comparison of tests results of patients with ischemic heart disease and volunteers.

Klin LAb Diagn 2012; 7:3-8.

- [50] Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: Inflammatory mediators. *Vasc Health Risk Manag* 2013; 9:435–56. doi:10.2147/VHRM.S45704.
- [51] Furenes EB, Seljeflot I, Solheim S, Hjerkin EM, Arnesen H. Long-term influence of diet and/or omega-3 fatty acids on matrix metalloproteinase-9 and pregnancy-associated plasma protein-A in men at high risk of coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68:177-84. doi:10.1080/00365510701663350.
- [52] Murray AJ, Panagia M, Hauton D, Gibbons GF, Clarke K. Plasma free fatty acids and peroxisome proliferator-activated receptor α in the control of myocardial uncoupling protein levels. *Diabetes* 2005; 54:3496–502. doi:10.2337/diabetes.54.12.3496.
- [53] Thompson MP, Kim D. Links between fatty acids and expression of UCP2 and UCP3 mRNAs. *FEBS Lett* 2004; 568:4–9. doi:10.1016/j.febslet.2004.05.011.
- [54] Laskowski KR, Russell RR. Uncoupling proteins in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5:75–9. doi:10.1007/s11897-008-0013-1.
- [55] Li SW, Wang J, Yang Y, Liu ZJ, Cheng L, Liu HY, et al. Polymorphisms in FADS1 and FADS2 alter plasma fatty acids and desaturase levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *J Transl Med* 2016; 14:79. doi:http://dx.doi.org/10.1186/s12967-016-0834-8.
- [56] Schrauwen P. The role of uncoupling protein 3 in fatty acid metabolism: protection against lipotoxicity? *Proc Nutr Soc* 2004; 63:287–92. doi:10.1079/pns2003336.
- [57] Satizabal CL, Samieri C, Davis-Plourde KL, Voetsch B, Aparicio HJ, Pase MP, et al. APOE and the association of fatty acids with the risk of stroke, coronary heart disease, and mortality. *Stroke* 2018; 49:2822–9. doi:10.1161/STROKEAHA.118.022132.
- [58] Botelho PB, Fioratti CO, Abdalla DSP, Bertolami MC, Castro IA. Classification of individuals with dyslipidaemia controlled by statins according to plasma biomarkers

of oxidative stress using cluster analysis. *Br J Nutr* 2010; 103(2):256-65. doi:10.1017/s0007114509991711.

- [59] Sun Y, Koh HWL, Choi H, Koh WP, Yuan JM, Newman JW, et al. Plasma fatty acids, oxylipins, and risk of myocardial infarction: the Singapore Chinese Health Study. *J Lipid Res* 2016; 57(7):1300-7. doi:10.1194/jlr.p066423.
- [60] Lemaitre RN, King IB, Mozaffarian D, Sotoodehnia N, Rea TD, Kuller LH, et al. Plasma Phospholipid Trans Fatty Acids , Fatal Ischemic Heart Disease , and Sudden Cardiac Death in Older Adults. The Cardiovascular Health Study *Circulation*. 2006; 209–15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.620336.
- [61] Fritsche J, Steinhart H, Kardalinos V, Klose G. Contents of trans-fatty acids in human substernal adipose tissue and plasma lipids: relation to angiographically documented coronary heart disease. *Eur J Med Res* 1998; 3(8):401-6.
- [62] Charles MA, Fontbonne A, Thibault N, Claude J, Warnet J, Ducimetière P, et al. High Plasma Nonesterified Fatty Acids Are Predictive of Cancer Mortality but Not of Coronary Heart Disease Mortality : Results from the Paris Prospective Study. *Am J Epidemiol*. 2001; 153:292-8. doi:10.1093/aje/153.3.292.
- [63] De Lorgeril M, Salen P, Guiraud A, Zeghichi S, Boucher F, De Leiris J. Lipid-lowering drugs and essential omega-6 and omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15(1):36-41. doi:10.1016/j.numecd.2004.09.001.
- [64] Hamazaki K, Iso H, Eshak ES, Ikehara S, Ikeda A. Plasma levels of n-3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese : The Japan Public Health Center-based (JPHC) study. *Atherosclerosis* 2018; 272:226-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.004.
- [65] Steffen BT, Duprez D, Szklo M, Guan W, Tsai MY. Circulating oleic acid levels are related to greater risks of cardiovascular events and all-cause mortality: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol* 2018; 12:1404–12. doi:10.1016/j.jacl.2018.08.004.

- [66] Medenwald D, Kluttig A, Lacruz ME, Schumann J. Serum dietary fatty acids and coronary heart disease risk – A nested case-control-study within the CARLA cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29:152–8. doi:10.1016/j.numecd.2018.10.006.
- [67] Garcia-Aloy M, Hulshof PJM, Estruel-Amades S, et al. Biomarkers of food intake for nuts and vegetable oils: an extensive literature search. *Genes Nutr*. 2019; 14(1):7. doi:10.1186/s12263-019-0628-8
- [68] Damasceno NRT, Pérez-Heras A, Serra M, Cofán M, Sala-Vila A, Salas-Salvadó J, et al. Crossover study of diets enriched with virgin olive oil, walnuts or almonds. Effects on lipids and other cardiovascular risk markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:14–20. doi:10.1016/j.numecd.2010.12.006.
- [69] Marchioni DM, Oliveira MF, Augusto A, Carioca F, Miranda AAM, Carvalho AM, et al. Plasma fatty acids: Biomarkers of dietary intake? *Nutrition* 2018. doi:10.1016/j.nut.2018.08.008.
- [70] Mayneris-Perxachs J, Sala-Vila A, Chisaguano M, Castellote AI, Estruch R, Covas MI, et al. Effects of 1-year intervention with a Mediterranean diet on plasma fatty acid composition and metabolic syndrome in a population at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2014; 9:1–11. doi:10.1371/journal.pone.0085202.
- [71] Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: Results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(1):331-46. doi:10.3945/ajcn.2008.26834.
- [72] Fusconi E, Pala V, Riboli E, Vineis P, Sacerdote C, Del Pezzo M, et al. Relationship between plasma fatty acid composition and diet over previous years in the Italian centers of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Tumori* 2003; 89(6):625-35.
- [73] Almario RU, Vonghavaravat V, Wong R, Kasim-karakas SE. Effects of walnut

consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. Am J Clin Nutr. 2001; 74(1):72–9.

- [74] 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 2006; 60:478–85. doi:10.1038/sj.ejcn.1602340.
- [75] Liu Q, Matthan N R, Manson J E, Howard B V, Tinker L F, Neuhouser M L, et al. Plasma Phospholipid Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk: A Matched Case-Control Study within the Women's Health Initiative Observational Study. Nutrients. 2019;+++++ 11(7), 1672. <https://doi.org/10.3390/nu11071672>.
- [76] Matthan NR, Ooi EM, Van Horn L, Neuhouser ML, Woodman R, Lichtenstein AH. Plasma phospholipid fatty acid biomarkers of dietary fat quality and endogenous metabolism predict coronary heart disease risk: a nested case-control study within the Women's Health Initiative observational study. J Am Heart Assoc. 2014;3(4):e000764. doi:10.1161/JAHA.113.000764

9. ARTIGO

Artigo a ser submetido à revista “*Clinical Nutrition*”

EFEITO DE TRÊS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS SOBRE ÁCIDOS GRAXOS PLASMÁTICOS EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA: UMA SUBANÁLISE DO ESTUDO GENUTRI

Aline Ramos de Araújo¹ e Aline Marcadenti¹

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre-Rio Grande do Sul;

Autor correspondente:

Prof^a Dr^a Aline Marcadenti

Instituto de Pesquisa, Hospital do Coração de São Paulo (HCor)

Rua Abílio Soares, 250 – 12º andar

CEP 04004-050

São Paulo - SP

Email: marcadenti.aline@gmail.com

Tel: (+5511) 3053 6611 – ramal 3558

RESUMO

Introdução e objetivo: A doença arterial coronariana (DAC) é uma condição clínica cuja gênese pode ser influenciada pela presença de dislipidemias, pela dieta e pela concentração de ácidos graxos plasmáticos (AGP). O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de três intervenções dietéticas sobre a concentração de AGP e possíveis correlações com o perfil lipídico de pacientes com DAC.

Métodos: Nesta subanálise do estudo GENUTRI - que avaliou os efeitos de uma dieta saudável baseada em alimentos regionais (grupo controle [GC]) enriquecida ou não com 30g/dia de nozes-pecãs (grupo noz-pecã [GNP]) ou 30ml/dia de azeite extravirgem (grupo azeite de oliva [GAO]) em pacientes com DAC por 12 semanas - foram avaliadas as concentrações plasmáticas dos AG oléico, linoléico, linolênico, eicosatrienóico, araquidônico, eicosapentanóico, docosahexanóico, docosapentanóico, palmitoléico, mirístico, palmítico e esteárico.

Resultados: Foram avaliados 149 participantes do estudo GENUTRI, sendo 43 do GC, 51 do GNP e 55 de GAO. Após o seguimento, as concentrações do AG linolênico foram significativamente maiores entre os usuários de atorvastatina em comparação aos que não utilizavam. Observou-se correlações entre AGP e marcadores de perfil lipídico após o seguimento, mesmo após ajustes para os valores basais e para o uso de estatinas. Em comparação ao início do estudo, o GAO diminuiu significativamente as concentrações do AG palmitoleico ($P= 0,15$), mas essa diferença não foi diferente da dos outros grupos ao final do seguimento. Comparativamente ao GC e ao GNP, GAO aumentou significativamente as concentrações do AG oleico (diferença 1,18% (IC 95% 0,27 – 2,10; $P= 0,02$) após 12 semanas, sendo que não houve diferença com relação aos demais AGP.

Conclusão: A suplementação diária com 30ml/dia de azeite de oliva extravirgem aumentou as concentrações plasmáticas do AG oleico em pacientes com DAC após 12 semanas. Além disso, observou-se correlação entre AGP e marcadores do perfil lipídico independente do uso de estatinas, redução do palmitoleico e outras associações.

Palavras chave: Doença da Artéria Coronariana; Azeite de Oliva; Nozes; Ácidos Graxos.

ABSTRACT

Background and objective: Coronary artery disease (CAD) is a clinical condition whose genesis may be influenced by the presence of dyslipidemias, by diet and by the concentration of plasma fatty acids (PFA). The objective of this study was to evaluate the effect of three dietary interventions on the concentration of PFA and possible correlations with the lipid profile of patients with CAD.

Methods: In this sub-analysis of the GENUTRI study - which evaluated the effects of a healthy diet based on regional foods (control group [CG]) enriched or not with 30g/day of pecan nuts (pecan nut group [PNG] or 30ml/day of extra virgin olive oil [OOG] in patients with CAD for 12 weeks, the plasma concentrations of oleic, linoleic, linolenic, eicosatrienoic, arachidonic, eicosapentaenoic, docosahexanoic, docosapentaenoic, palmitoleic, myristic, palmitic and stearic fatty acids were evaluated.

Results: A total of 149 participants from the GENUTRI study were evaluated: 43 of the CG, 51 of the PNG and 55 of the OOG. After follow-up, concentrations of linolenic fatty acid were significantly higher among users of atorvastatin compared to those who did not. Correlations between PFA and lipid profile markers were observed after follow-up, even after adjusting for baseline data and statins use. Compared to the beginning of the study, OOG significantly decreased palmitoleic fatty acid concentrations ($P= 0.15$), but this difference was not different from the other groups at the end of the study. Compared to CG and PNG, OOG significantly increased oleic fatty acid concentrations (difference 1.18% (CI 95% 0.27 - 2.10; $P= 0.02$) after 12 weeks, with no difference to the other PGAs.

Conclusion: Daily supplementation with 30ml/day of extra virgin olive oil increased plasma concentrations of oleic fatty acid in patients with CAD after 12 weeks. In addition, correlations were observed between PFA and markers of lipid profile independently of statins use.

Key words: Coronary Artery Disease; Olive oil; Nuts; Fatty acids.

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é a apresentação clínica mais comum das doenças isquêmicas do coração e a principal causa de morte e incapacidade em todo o mundo [1]. Prevê-se que em 2030, mais de 7 milhões de óbitos mundiais serão decorrência de DAC e suas complicações [2].

A aterosclerose é considerada o mecanismo fisiopatológico primário para o desenvolvimento de DAC [3]. Além dos fatores de risco tradicionais para a aterosclerose, como as dislipidemias, sugere-se que as variações na composição dos ácidos graxos plasmáticos (AGP) contribuam para a gênese da DAC [4], bem como para a reincidência de eventos cardiovasculares [5]. Entre os potenciais mecanismos relacionados, cita-se: o prejuízo à sensibilidade à insulina em vigência de altas concentrações de ácidos graxos livres (AGL) no plasma e ácidos graxos saturados (AGS) na membrana celular [6]; a associação dos AGP com marcadores inflamatórios [7]; a alteração da expressão gênica do gene *PPARG2* (receptor-g2 ativado por proliferador de peroxissoma) [6]; e, a modulação dos níveis das proteínas desacopladoras mitocondriais (UCP) no tecido cardíaco [6,8-9]. O uso de estatinas - intervenção medicamentosa amplamente utilizada na DAC - pode modular a concentração de AGP [10,11].

Determinados padrões alimentares podem contribuir para a ocorrência de aterosclerose e, conseqüentemente, para a DAC. Por outro lado, outros podem contribuir para a modulação benéfica de fatores de risco associados com a doença, como o padrão de dieta proposto pela *American Heart Association* (AHA) e a dieta Mediterrânica (MeDiet) [12]. Esses padrões alimentares também podem modificar as concentrações de AGP [10]. As nozes [13] e azeite de oliva extravirgem [10] [14-16], alimentos característicos da MeDiet, parecem modular positivamente os AGP, mostrando benefícios sobre fatores de risco para DAC [14].

O consumo de nozes e de azeite de oliva extravirgem é amplamente utilizado em países cujo padrão alimentar é a MeDiet. Porém, poucos estudos foram conduzidos

com relação ao consumo desses alimentos sobre as concentrações plasmáticas de ácidos graxos (AG), especialmente em pacientes em prevenção secundária. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo primário avaliar o efeito de três intervenções dietéticas - dieta sugerida pelas diretrizes nutricionais suplementada ou não com nozes do tipo pecã ou azeite de oliva extravirgem - sobre a concentração de AGP insaturados (oléico, linoléico, linolênico, eicosatrienóico, araquidônico, eicosapentanóico, docosahexanóico, docosapentanóico, palmitoléico) e saturados (mirístico, palmítico, esteárico) em pacientes com DAC. Como objetivo secundário, avaliar a correlação entre AGP e indicadores do perfil lipídico dos participantes ao final do estudo.

MÉTODOS

Esta é uma subanálise do estudo GENUTRI, cujo protocolo encontra-se publicado de forma detalhada [17]. Trata-se de um ensaio clínico randomizado pragmático, em paralelo e unicêntrico, com taxa de alocação 1:1 e com duração de 12 semanas, realizado em um hospital terciário de referência em Cardiologia (Porto Alegre, Brasil). Os participantes arrolados eram provenientes do Serviço de Hemodinâmica da instituição ou se candidataram à participação no estudo por meio de chamada pública.

Para a subanálise proposta, foram utilizados apenas os participantes cujo plasma estava disponível e devidamente armazenado. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes antes da inclusão no estudo; o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IC/FUC (número na UP: 4861.13) e está registrado na base de dados do ClinicalTrials.gov sob o número de identificação NCT02202265 e na Comissão de Pesquisa (ComPesq) da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) sob nº 029/2014. O estudo foi conduzido entre agosto de 2014 e junho de 2016.

Participantes

Foram incluídos no estudo indivíduos de 40 a 80 anos de idade com diagnóstico prévio de DAC estável há mais de 60 dias. Foram considerados critérios de exclusão: doenças psiquiátricas; obesidade extrema ($IMC \geq 40\text{kg/m}^2$); expectativa de vida menor do que 6 semanas; gestação ou lactação; insuficiência renal em diálise; cadeirantes, hipotireoidismo e hipertireoidismo não controlado; insuficiência cardíaca congestiva; uso de suplementos alimentares; uso crônico de anti-inflamatórios e imunossupressores; e participação em outros estudos clínicos.

Randomização

A sequência de randomização em blocos foi gerada com o auxílio do *website* www.randomization.org, e foi posteriormente organizada em envelopes selados e opacos.

Intervenções

Os participantes foram alocados para um dos três grupos: dieta controle, de acordo com o recomendado pelas diretrizes nutricionais na vigência do estudo [17] (grupo controle, GC); dieta controle suplementada com 30g/dia de noz-pecã (GNP); ou dieta controle suplementada com 30ml/dia de azeite de oliva (GAO). As dietas foram calculadas individualmente para manutenção ou redução de peso, e os participantes receberam também uma tabela com descrição dos alimentos a serem evitados, ingeridos com moderação e consumidos diariamente, além de um folder com orientações gerais sobre alimentação saudável. O GC foi orientado a não consumir nozes-pecãs, outras oleaginosas e azeite de oliva durante o período do estudo; o GNP foi orientado a não ingerir azeite de oliva, e o GAO foi orientado a não consumir nozes-pecãs e outras oleaginosas.

Não houve equivalência isocalórica entre as dietas orientadas para os grupos do estudo; todos os participantes receberam o mesmo padrão dietético orientado para o GC e os pacientes alocados para os grupos GNP e GAO foram orientados a acrescentar

os suplementos - noz-pecã ou azeite de oliva, respectivamente - na alimentação diária, sem utilizá-los como substitutos de outros alimentos.

Coleta de dados e seguimento clínico

Na primeira avaliação, os participantes foram submetidos a um questionário padronizado com dados sociodemográficos, referentes à história clínica/cirúrgica atual e pregressa, uso de medicamentos e variáveis relativas ao estilo de vida [17]. Os diagnósticos médicos de dislipidemia [18], hipertensão arterial sistêmica [19] (HAS) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [20] de acordo com as diretrizes. O peso corporal (em kg), a estatura (em cm), a Circunferência da cintura (em cm) foram obtidos e o Índice de Massa Corporal (em kg/m²) foi calculado.

O consumo alimentar foi avaliado por meio da aplicação de recordatório alimentar de 24 horas (R24h). As entrevistas foram realizadas por nutricionistas e/ou acadêmicas treinadas, e o cálculo dos nutrientes foi realizado a partir de tabelas de composição química de alimentos e bancos de dados de receitas caseiras por meio do programa Avanutri Revolution® (Rio de Janeiro, Brasil). O valor energético total (VET) diário foi definido em quilocalorias (kcal), os macronutrientes - carboidratos, proteínas, gorduras totais, ácidos graxos saturados [AGS], ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), ácidos graxos monoinsaturados (AGM), fibras dietéticas - foram calculados a partir do valor em gramas (g), e o colesterol dietético foi quantificado em miligramas (mg).

Colesterol total (TC), colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e triglicerídeos séricos (TG) foram avaliados pelo método colorimétrico enzimático, e o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) pelo método de imunoprecipitação (Roche modular P Química Analyzer®). O colesterol não-HDL foi calculado pela diferença entre o TC e o HDL-c. Para a determinação do perfil lipídico, os pacientes permaneceram 12 horas em jejum.

Os participantes foram reavaliados mensalmente durante 3 meses (12 semanas).

Determinação dos ácidos graxos plasmáticos

As amostras foram obtidas do Laboratório de Cardiologia Molecular e Celular (LCMC) do IC/FUC, onde estavam armazenadas a -80°C . Previamente ao armazenamento, o sangue foi obtido após jejum de 12h, coletado em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético - EDTA (1mg/mL) e centrifugado para a obtenção do plasma (3000rpm por 15 minutos a 4°C). As análises plasmáticas dos AG foram realizadas no Laboratório de Componentes Alimentares e Saúde do Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP.

Foram utilizados 100uL de plasma para a análise. A etapa de preparo e extração dos AG consistiu na adição de 1ml de Metanol/Clorofórmio (2:1v/v), e posteriormente, foram convertidos em ésteres metílicos através da adição de metóxido de sódio [21].

O perfil de AG foi determinado em um cromatógrafo a gás Shimadzu CG-2010 equipado com uma coluna capilar DB-FFAP (15m x 0,100mm x 0,10um; J&W Scientific, Agilent Technologies, Folsom, CA, EUA). O hidrogênio foi utilizado como gás de arraste com vazão de 0,27mL/min, velocidade linear de 35cm/s e pressão de 187,8kPa. As taxas de fluxo de ar sintético, nitrogênio e hidrogênio foram 300, 30 e 30mL/min, respectivamente.

O padrão utilizado consistiu numa mistura de 37 ésteres metílicos de AG (FAME 37, código 47885, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA). O volume de injeção foi de 2uL, em injetor automático AOC 20i. Os AG foram identificados por meio da comparação dos tempos de retenção do padrão externo com as amostras. Foi utilizado também para controle de qualidade, o padrão interno, methyl tricosanoate (C23:0, T9900, Sigma Chemical Co) [21].

A integração dos picos foi realizada por um pesquisador cegado aos participantes do protocolo, e foi revisada por outros 2 pesquisadores que estavam cientes da alocação dos pacientes em relação aos grupos. Os resultados foram quantificados como área abaixo do pico e seus valores foram expressos em percentual da amostra.

Análise estatística

Os dados foram analisados com o auxílio do software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 17.0 para Windows. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão (variáveis normais) ou mediana e amplitude interquartil (variáveis não normais), e as variáveis categóricas foram descritas em números absolutos e percentuais. Comparações entre as médias ou medianas foram feitas utilizando-se análise de variância (ANOVA) ou teste de Kruskal-Wallis. As comparações entre proporções foram feitas a partir dos testes Qui-quadrado de Pearson (avaliação entre grupos) e teste de McNemar (avaliação intragrupo). As medidas repetidas referentes à ingestão dos nutrientes foram avaliadas de acordo com o grupo de tratamento e com o momento por meio da Equação de Estimativa Generalizada (GEE: General Estimation Equation) com distribuição de probabilidade gama para variáveis assimétricas, seguida de teste post-hoc de Bonferroni. O teste de correlação de Pearson - ajustado para valores de AGP, perfil lipídico e estatinas na linha de base - foi utilizado para identificação da correlação parcial entre os AGP e CT, HDL-c, LDL-c, TG e CNHDL. GEE foi também utilizada para avaliação dos AGP de acordo com o grupo de tratamento e com o momento (antes e após a intervenção). Um nível de significância de 5% foi considerado.

RESULTADOS

Dentre os 204 participantes arrolados inicialmente para o estudo GENUTRI, 149 apresentavam plasma disponível para a análise de AGP. Dessa forma, foram incluídos na análise 43 participantes alocados para o GC, 51 para o GNP e 55 para o GAO. A Tabela 1 apresenta as características dos participantes na linha de base. A prevalência de HAS foi menor entre os pacientes alocados para GAO em relação aos demais (P=

0,005), e não houve diferença significativa nas demais variáveis de acordo com os grupos.

Ao final do estudo, não houve diferença entre os grupos acerca do número de pacientes que modificaram as doses ou o tipo de estatinas ($P= 0,41$) ou de outros medicamentos ($P= 0,13$). Da mesma forma, não houve diferença em relação ao nível de atividade física dos participantes ao final do seguimento (GC: $P= 0,48$; GNP: $P= 0,36$; GAO: $P= 0,88$).

Não houve diferença com relação aos AG na linha de base de acordo com o tipo de estatina em uso, bem como entre os que não utilizavam (valores de $P>0,11$). Porém, após o seguimento, as concentrações do AG linolênico foram significativamente maiores entre os usuários de atorvastatina em comparação aos que não utilizavam (não usuários de estatina: $0,36 \pm 0,28\%$; sinvastatina: $0,29 \pm 0,22\%$; rosuvastatina: $0,33 \pm 0,32\%$; e atorvastatina: $0,49 \pm 0,26\%$, $P=0,018$). Independentemente da intervenção, não houve diferença nos demais AG.

Ao longo das 12 semanas, os participantes modificaram a ingestão de energia total, carboidratos, proteínas e AGS (valores de $P<0,02$), mas sem diferença entre os grupos ao final do estudo (valores de $P\geq 0,24$). O consumo de AGM foi diferente entre o GC e o GNP ($P=0,001$), bem como entre o GC e o GAO ($P<0,001$), ao final das 12 semanas, mas não houve diferença significativa entre GNP e GAO ($P= 0,11$). A ingestão de gorduras totais, AGPI, colesterol e fibras dietéticas não foi diferente de acordo com o momento (valores de $P>0,06$) ou com o grupo de tratamento (valores de $P>0,10$) ao final do seguimento (Tabela 2).

No início do estudo, no grupo controle, observou-se correlação positiva entre o AG oleico e TG ($r= 0,52$; $P<0,0001$) e correlação negativa entre o AG araquidônico e CT ($r= -0,33$; $P=0,03$), TG ($r= -0,34$; $P=0,03$) e colesterol não-HDL ($r= -0,41$; $P= 0,007$). No grupo nozes, o AG oleico correlacionou-se negativamente com LDL-c ($r= -0,35$; $P=0,01$); o AG eicosatrienoico correlacionou-se positivamente com LDL-c ($r= 0,28$; $P=0,049$); e o AG EPA correlacionou-se positivamente com TG ($r= 0,30$; $P=0,03$) e com colesterol não-

HDL ($r= 0,31$; $P=0,03$). No grupo oliva, os AG palmitoleico e esteárico correlacionaram-se positivamente com TG ($r= 0,44$; $P=0,001$ e $r= 0,42$; $P=0,002$, respectivamente); o AG oleico correlacionou-se negativamente com LDL-c ($r= -0,31$; $P=0,02$) e positivamente com TG ($r= 0,35$; $P=0,01$); o AG linolênico correlacionou-se positivamente com TG ($r= 0,35$; $P=0,01$); e o AG araquidônico correlacionou-se positivamente com HDL-c ($r= 0,38$; $P=0,005$) e negativamente com TG ($r= -0,37$; $P=0,007$).

A Tabela 3 mostra as correlações entre os AGP e os indicadores de perfil lipídico de acordo com os grupos do estudo após a intervenção, ajustadas para os valores basais dos respectivos marcadores e dos AGP, bem como para o uso de estatinas. No GC, os AG linoleico, araquidônico e eicosatrienoico apresentaram correlações com os marcadores exceto com HDL-c; no GNP, os AG palmitoleico, linoleico, eicosatrienoico, araquidônico e EPA apresentaram correlações significativas – com exceção do CT e do colesterol não-HDL; e no GAO os AG palmitoleico, linoleico e esteárico correlacionaram-se com HDL-c, LDL-c e TG.

A Tabela 4 mostra as médias dos AGP antes e após as intervenções, bem como as diferenças (deltas) de acordo com os três grupos. Em comparação ao início do estudo, o GAO diminuiu significativamente as concentrações do AG palmitoleico ($P=0,015$), mas essa diferença não foi diferente dos outros grupos ao final do seguimento. Comparativamente ao GC e ao GNP, GAO aumentou significativamente as concentrações do AG oleico ($P=0,02$) após 12 semanas, sendo que não houve diferença com relação aos demais AGP.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a suplementação diária com 30ml/dia de azeite de oliva extravirgem aumentou as concentrações plasmáticas do AG oleico em pacientes com DAC após 12 semanas, em comparação a uma dieta saudável elaborada de acordo com as diretrizes nutricionais suplementada ou não com 30g de noz-pecã. Porém, após ajustes para o uso de estatinas e para as concentrações do AGP oleico no início do

estudo, não houve correlação entre esse AG e marcadores do perfil lipídico ao final do seguimento.

Com relação às concentrações de AG e o uso de estatinas, nosso resultado difere do encontrado em um ensaio clínico randomizado que avaliou o efeito do uso de estatinas sobre as concentrações de AGP em indivíduos com DAC no qual, após três meses de seguimento, houve aumento das concentrações de AG araquidônico após uso de sinvastatina, ou de fenofibrato, e redução dos níveis do AG linoleato, após o uso de ambos e de AG ômega-3. Os indivíduos receberam a Mediet e uma pasta de composição semelhante ao azeite de oliva acrescida de ômega-3 [22]. Provavelmente, as diferenças que encontramos podem estar correlacionadas com o tipo de suplementação utilizada e ao tipo de medicamento. Em nosso estudo, concentrações do AG linolênico foram significativamente maiores entre os usuários de atorvastatina, uma vez que esse medicamento é mais potente do que as demais estatinas, e estimula a conversão de ácido linoleico para AG de cadeia longa como o ácido araquidônico [23].

Em ambos os grupos de suplementação, como esperado, houve aumento da ingestão dietética de AGM, sendo que o AG oleico é o principal representante (Tabela 2), refletindo o efeito das intervenções. Porém o aumento de ácido oleico foi observado somente no GAO. Talvez seja necessário um aumento na quantidade de nozes para atingir o mesmo efeito que o azeite de oliva consegue devido aos compostos bioativos. No início do estudo, observou-se correlações positivas entre o AG oleico plasmático e concentrações de TG (GC e GAO), e correlações negativas entre AG oleico e LDL-c (GNP e GAO). Entretanto, essas correlações não foram mais significativas ao final do estudo após a suplementação. A correlação entre AGP e os AG advindos da dieta ainda não está clara na literatura. Alguns trabalhos encontram boa correlação [15], porém outros sugerem que estes não seriam bons marcadores de ingestão [13,24]. Em um estudo realizado com nozes, não foram observadas mudanças nas concentrações de AGP. Mas, ainda assim, houve melhora no perfil lipídico de pacientes, sugerindo que os diferentes compostos bioativos possam exercer grande influência sobre marcadores

lipídicos plasmáticos independente das quantidades de AG presentes no alimento [13]. Um estudo cruzado, duplo-cego e randomizado suplementou 25ml/dia de azeite refinado (sem conteúdo fenólico), azeite de oliva comum e azeite virgem, em 33 indivíduos saudáveis, durante 3 períodos de 3 semanas - cada um precedido por períodos de washout de 2 semanas. As intervenções exerceram alterações no conteúdo de colesterol, triacilglicerol e fosfolipídios da lipoproteína de baixa densidade (VLDL). O consumo de azeite virgem levou ao aumento dos ácidos oleico e palmítico, bem como à diminuição do ácido linoléico na VLDL. O principal resultado foi a significativa tendência linear dependente da dose entre os azeites e o ácido palmítico e linoléico e suas espécies moleculares de triacilglicerol correspondentes no VLDL [25].

Em uma subanálise do estudo espanhol PREDIMED foram randomizados 424 pacientes com alto risco cardiovascular em três grupos: um grupo controle (dieta do tipo low-fat) e dois grupos de MeDiet - um suplementado com 30g de nozes mistas e o outro com 50ml/dia de azeite de oliva. Os participantes alocados para o GAO, aumentaram as concentrações dos AG palmítico e oleico, mas diminuíram as proporções dos AG margárico, esteárico e linoleico. Já os indivíduos que receberam nozes aumentaram as concentrações dos AG palmítico, linoleico e alfa-linolêico, e reduziram os níveis dos ácidos mirístico, margárico, palmitoléico e dihommo- γ -linoléico [14]. Também observamos no GAO aumento do ácido oleico, porém encontramos redução no palmitoleico e não observamos alteração no ácido palmítico. Possivelmente, as diferenças em nosso estudo se devem ao tipo de população incluída - indivíduos com doença cardiovascular já estabelecida, bem como o uso de medicamentos que diminuem a síntese da maioria dos AGP.

Após as intervenções, as correlações observadas no início do estudo entre o AG araquidônico, eicosatrienoico, EPA, palmitoleico, esteárico, linoleico e marcadores de perfil lipídico foram atenuadas e não mais significativas, com exceção do AG palmitoleico que se manteve correlacionado positivamente com TG no GAO. Ainda no GAO, observou-se correlação positiva entre HDL-c e AG palmitoleico e negativa com

AG linoleico, e o LDL-c correlacionou-se positivamente com AG esteárico e linoleico. Em contrapartida, no GC, observou-se correlações positivas entre o AG eicosatrienoico e CT, LDL-c e colesterol não-HDL, e correlações negativas entre AG linoleico e TG e AG araquidônico e CT. No GNP, HDL-c correlacionou-se positivamente com as concentrações de AG eicosatrienoico e EPA, LDL-c positivamente com AG linoleico e TG positivamente com AG palmitoleico e negativamente com AG araquidônico. As correlações com TG podem estar relacionadas em função dos efeitos de EPA e DHA, provenientes da dieta, através da diminuição da produção de TG-lipoproteína de muito baixa densidade hepática (VLDL), dessa forma reduzindo os níveis séricos de TG. A redução pós-prandial dos níveis de TG é causada pelo aumento da atividade da lipoproteína lipase e pela redução das concentrações séricas de TG-VLDL, resultando em maior liberação de quilomícrons [26]. Considerando que o AG palmitoleico demonstrou potencial para diminuir os TG e HDL, e que o HDL pode ser aumentado de outras formas, a suplementação de azeite de oliva extravirgem em nosso estudo se mostrou benéfica.

Apesar de não termos observado um aumento significativo nos AGP do GNP, os AG EPA e eicosatrienoico apresentaram uma correlação positiva com HDL, sugerindo que mais estudos, com maiores doses maiores de noz pecã talvez sejam necessários para elucidar nossos achados.

Entre as limitações podemos citar: não mensuramos as concentrações plasmáticas de AG docosahexanoico, bem como de compostos bioativos, nos alimentos utilizados no estudo GENUTRI; não foram utilizadas estratégias rigorosas para melhorar a adesão às consultas no estudo principal, como mensagens telefônicas específicas ou envio de e-mails; não foram solicitadas as embalagens vazias dos alimentos não consumidos durante o estudo; a avaliação do consumo alimentar feita por meio de R24h, pode não fornecer uma estimativa segura da ingestão do paciente devido à variação diária e por depender da memória do mesmo; o tempo de acompanhamento, assim como o tamanho amostral, podem não ter sido suficientes para identificar diferenças

maiores entre os grupos; e, as dosagens utilizadas, tanto de azeite de oliva quanto de nozes, podem não ter sido suficientes para encontrarmos efeito mais pronunciados sobre os AGP.

Conclusão

A suplementação diária com 30ml/dia de azeite de oliva extravirgem aumentou as concentrações plasmáticas do AG oleico em pacientes com DAC após 12 semanas, em comparação a uma dieta saudável elaborada de acordo com as diretrizes nutricionais suplementada ou não com 30g de noz-pecã. O consumo de azeite de oliva, na prática, pode ser benéfico por aumentar o ácido oleico plasmático tendo o potencial de reduzir AG palmitoleico e, conseqüentemente, os triglicérides.

Após ajustes para o uso de estatinas e para as concentrações do AGP oleico no início do estudo, não houve correlação entre esse AG e marcadores do perfil lipídico ao final do seguimento. Observou-se entre marcadores de perfil lipídico e diferentes AG, correlações positivas e negativas, de acordo com os grupos.

Mais estudos são necessários para que nossos achados sejam confirmados.

Conflito de interesses: não há.

Fontes de financiamento: o estudo GENUTRI foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

REFERÊNCIAS

- [1] Monjelat N, Carretero M, A G, Monjelat N, Monjelat A, Daniela U De, et al. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Director 2018; 15:2017–9. doi:10.22201/fq.18708404e.2004.3.66178.
- [2] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2019; 139. doi:10.1161/CIR.0000000000000659.
- [3] Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380:2224–60. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
- [4] Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, et al. Relationships between Plasma Fatty Acid Composition and Coronary Artery Disease. J Atheroscler Thromb 2011; 18:99–107. doi:10.5551/jat.5876.
- [5] Fezeu LK, Laporte F, Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Blacher J, Hercberg S, et al. Baseline plasma fatty acids profile and incident cardiovascular events in the SU.FOL.OM3 trial: The evidence revisited. PLoS One 2014; 9. doi:10.1371/journal.pone.0092548.
- [6] Haag M DN, Haag M, Dippenaar NG. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. Med Sci Monit 2005; 11:359–67.
- [7] Bersch-Ferreira ÂC, Sampaio GR, Gehringer MO, Torres EAFDS, Ross-Fernandes MB, Da Silva JT, et al. Association between plasma fatty acids and

inflammatory markers in patients with and without insulin resistance and in secondary prevention of cardiovascular disease, a cross-sectional study. *Nutr J* 2018; 17:1–10. doi:10.1186/s12937-018-0342-1.

- [8] Murray AJ, Panagia M, Hauton D, Gibbons GF, Clarke K. Plasma free fatty acids and peroxisome proliferator-activated receptor α in the control of myocardial uncoupling protein levels. *Diabetes* 2005; 54:3496–502. doi:10.2337/diabetes.54.12.3496.
- [9] Thompson MP, Kim D. Links between fatty acids and expression of UCP2 and UCP3 mRNAs. *FEBS Lett* 2004; 568:4–9. doi:10.1016/j.febslet.2004.05.011.
- [10] 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* 2006; 60:478–85. doi:10.1038/sj.ejcn.1602340.
- [11] Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Pedone C, Ferretti G, Nachtigal P, Bo S, et al. Statin therapy and plasma free fatty acids: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81:807–18. doi:10.1111/bcp.12854.
- [12] Ravera A, Carubelli V, Sciatti E, Bonadei I, Gorga E, Cani D, et al. Nutrition and cardiovascular disease: Finding the perfect recipe for cardiovascular health. *Nutrients* 2016; 8. doi:10.3390/nu8060363.
- [13] Almario RU, Vonghavaravat V, Wong R, Kasim-karakas SE. Effects of walnut consumption on plasma fatty acids and lipoproteins in combined hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(1):72–9.
- [14] Mayneris-Perxachs J, Sala-Vila A, Chisaguano M, Castellote AI, Estruch R, Covas MI, et al. Effects of 1-year intervention with a Mediterranean diet on plasma fatty

acid composition and metabolic syndrome in a population at high cardiovascular risk. *PLoS One* 2014; 9:1–11. doi:10.1371/journal.pone.0085202.

- [15] Saadatian-Elahi M, Slimani N, Chajès V, Jenab M, Goudable J, Biessy C, et al. Plasma phospholipid fatty acid profiles and their association with food intakes: Results from a cross-sectional study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(1):331-46. doi:10.3945/ajcn.2008.26834.
- [16] Fusconi E, Pala V, Riboli E, Vineis P, Sacerdote C, Del Pezzo M, et al. Relationship between plasma fatty acid composition and diet over previous years in the Italian centers of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Tumori* 2003; 89(6):625-35.
- [17] Portal VL, Markoski MM, Quadros AS, Garofallo S, Santos JL dos, Oliveira A, et al. Effect of polymorphisms in the CD36 and STAT3 genes on different dietary interventions among patients with coronary artery disease: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17:1–7. doi:10.1186/s13063-016-1564-1.
- [18] Xavier H t., Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC. V Diretriz Brasileira de Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101:1–20. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3.09-2015-VYT-13-BR-J.
- [19] Nobre F. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras cardiol.* 2010; 95(1 Supl. 1):1-51 2010; 95:1–51. doi:10.1590/S0066-782X2010001700001.
- [20] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 3. Itapevi: Araújo Silva Farmacêutica; 2009.

- [21] Zheng X, Shen J, Liu Q, Wang S, Cheng Y, Qu H. Plasma fatty acids metabolic profiling analysis of coronary heart disease based on GC – MS and pattern recognition. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2009; 49:481–6. doi:10.1016/j.jpba.2008.10.018.
- [22] De Lorgeril M, Salen P, Guiraud A, Zeghichi S, Boucher F, De Leiris J. Lipid-lowering drugs and essential omega-6 and omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15(1):36-41. doi:10.1016/j.numecd.2004.09.001.
- [23] Risé P, Ghezzi S, Galli C. Relative potencies of statins in reducing cholesterol synthesis and enhancing linoleic acid metabolism. *Eur J Pharmacol* 2003; 467:73–5. doi:10.1016/S0014-2999(03)01594-2.
- [24] Marchioni DM, Oliveira MF De, Augusto A, Carioca F, Miranda AAM, Carvalho AM, et al. Plasma fatty acids: Biomarkers of dietary intake? *Nutrition* 2018. doi:10.1016/j.nut.2018.08.008.
- [25] Perona JS, Fitó M, Covas MI, Garcia M, Ruiz-Gutierrez V. Olive oil phenols modulate the triacylglycerol molecular species of human very low-density lipoprotein. A randomized, crossover, controlled trial. *Metabolism*. 2011; 60(6):893-899. doi:10.1016/j.metabol.2010.08.010
- [26] Oscarsson J, Hurt-Camejo E. Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid and their mechanisms of action on apolipoprotein B-containing lipoproteins in humans: A review. *Lipids Health Dis* 2017; 16:1–13. doi:10.1186/s12944-017-0541-3.

Tabela 1

Características dos participantes na linha de base de acordo com os grupos do estudo [média \pm DP, n (%)].

	GC (n = 43)	GNP (n = 51)	GAO (n = 55)	Valor <i>P</i>
Idade (anos)	60,7 \pm 8,8	60,3 \pm 8,1	57,4 \pm 6,3	0,07*
Sexo				0,19 [‡]
Masculino	29 (67,4)	42 (82,4)	44 (80)	
Feminino	14 (32,6)	9 (17,6)	11 (20)	
Escolaridade (anos de estudo)	8,9 \pm 3	9,9 \pm 3,1	9,9 \pm 2,7	0,19*
Etnia				0,72 [‡]
Branco	40 (93)	49 (96,1)	52 (94,5)	
Não Branco	3 (7)	2 (3,9)	3 (5,5)	
Tabagismo				0,19 [‡]
Nunca fumou	12 (27,9)	23 (45,1)	18 (32,7)	
Fumante ou ex-fumante	31 (72,1)	28 (54,9)	37 (67,3)	
Abuso de álcool	1 (2,3)	4 (7,8)	2 (3,6)	0,41 [‡]
Nível de atividade física				0,16 [‡]
Ativo	16 (37,2)	9 (17,6)	18 (32,7)	
Irregularmente ativo	19 (44,2)	23 (45,1)	22 (40)	
Sedentário	8 (18,6)	19 (37,3)	15 (27,3)	
Massa corporal (kg)	78,3 \pm 18,2	83,9 \pm 16	82,4 \pm 14,6	0,23*
IMC (kg/m ²)	29 \pm 4,4	29,6 \pm 5,3	29,3 \pm 4,1	0,81*
Circunferência da cintura (cm)	98,7 \pm 13,6	100,4 \pm 12,1	100 \pm 10,7	0,77*
Dislipidemia	26 (60,5)	31 (60,8)	30 (54,5)	0,74 [‡]
Diabetes Mellitus	15 (34,9)	16 (31,4)	13 (23,6)	0,45 [‡]
HAS	27 (62,8)	38 (74,5)	24 (43,6)	0,005 [‡]
HF DAC prematura	21 (48,8)	22 (43,1)	23 (41,8)	0,48 [‡]
IAM prévio	41 (95,3)	46 (90,2)	51 (92,7)	0,94 [‡]
ACTP prévia	34 (79,1)	45 (88,2)	49 (89,1)	0,31 [‡]
CRM prévia	6 (14)	9 (17,6)	7 (12,7)	0,76 [‡]
Estatinas (n= 136)				0,35 [‡]
Sinvastatina	31 (77,5)	28 (62,2)	38 (74,5)	
Rosuvastatina	6 (15)	9 (15,6)	7 (13,7)	
Atorvastatina	3 (7,5)	10 (22,2)	6 (11,8)	
Colesterol total (mg/dL)	169,1 \pm 34,5	163,3 \pm 33,7	174,8 \pm 45,2	0,31*

LDL-c (mg/dL)	93,6 ± 33	88,2 ± 24,8	100,4 ± 41,7	0,19*
HDL-c (mg/dL)	50,1 ± 15,8	44,5 ± 11,4	45,3 ± 10,3	0,08*
Triglicerídeos séricos (mg/dL)	136 ± 69,1	153,1 ± 74,7	155,6 ± 89,7	0,32**
Colesterol não-HDL (mg/dL)	119,1 ± 34	118,8 ± 31,5	129,3 ± 45,7	0,28*

GC: grupo controle; GNP: grupo noz-pecã; GAO: grupo azeite de oliva. *Análise de variância (ANOVA); ** teste Kruskal-Wallis; †Teste Qui quadrado de Pearson; ACTP: Angioplastia Coronária Transluminal Percutânea; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade.

Tabela 2. Perfil dietético dos participantes de acordo com o grupo de tratamento e momento da avaliação [mediana (amplitude interquartil)].

	Grupo	Momento				Valor P [†]	Valor P [‡]
		Consulta 1	Consulta 2	Consulta 3	Consulta 4		
VET (kcal/dia)	GC	1603 (1324 - 2039)	1331 (1040 – 1822)	1309 (1105 – 1787)	1276 (1030 – 2193)	0,001	0,53
	GNP	1648 (1224 – 2241)	1488 (1167 - 1813)	1634 (1259 – 1970)	1519 (1238 – 2000)		
	GAO	1711 (1211 – 2255)	1558 (1208 – 1827)	1693 (1305 – 2040)	1650 (1256 – 2058)		
CHO (g/dia)	GC	186 (151 – 247)	170 (131 – 232)	163,5 (122 – 228)	166 (111 – 256)	0,003	0,45
	GNP	200 (142 – 259)	172 (126 – 242)	189 (146 – 243)	174 (138 – 237)		
	GAO	210 (136 – 294)	176 (136 – 236)	189 (132 – 260)	177 (140 – 232)		
PTN (g/dia)	GC	84 (63 – 112)	74 (54 – 91)	72 (54 – 81)	69 (56 – 94)	0,01	0,24
	GNP	72 (52 – 108)	64 (52 – 91)	69 (56 – 94)	67 (47 – 102)		
	GAO	69 (53 – 87)	65 (52 – 91)	77 (50 – 93)	68 (48 – 97)		
LIP (g/dia)	GC	51 (43 – 76)	41 (30 – 58)	42 (33 – 61)	40 (29 – 69)	0,06	0,52
	GNP	56 (39 – 85)	54 (46 – 69)	56 (45 – 78)	62 (50 – 73)		
	GAO	57 (43 – 81)	60 (47 – 81)	59 (43 – 98)	66 (45 – 91)		
AGS (g/dia)	GC	15 (9 – 23)	10 (7 – 21)	12 (7 – 19)	12 (7 – 17)	0,02	0,89

	GNP	14 (9 – 21)	12 (9 – 19)	14 (9 – 18)	13 (10 – 21)		
	GAO	16 (9 – 22)	14,5 (10 – 15)	14 (9,5 – 24)	15 (10 – 21)		
	GC	8 (4 – 10)	4 (3 – 8)	5 (3 – 9)	5 (4 – 7)	0,96	0,10
AGPI (g/dia)	GNP	6 (3 – 10)	11 (9 – 13)	11 (8 – 14)	11 (8 – 13)		
	GAO	7 (4 – 11)	6,5 (4 – 10)	6 (4 – 8)	7 (4 – 11)		
	GC	12 (8 – 20)	10 (4 – 16)	9 (7 – 16)	9 (5 – 21) ^a	0,36	0,001
AGM (g/dia)	GNP	14 (6 – 24)	17 (13 – 24)	18 (12 – 26)	19 (15 – 25) ^b		
	GAO	16 (7 – 22)	26 (12 – 32)	27 (13 – 38)	27 (16 – 35) ^b		
	GC	210 (152 – 274)	156 (103 – 204)	166 (100 – 197)	170 (101 – 273)	0,16	0,10
Colesterol (mg/dia)	GNP	155 (106 – 245)	162 (107 – 251)	166 (76 – 289)	172 (84 – 230)		
	GAO	149 (104 – 256)	154 (99- 232)	168 (90 – 273)	171 (90 – 283)		
	GC	12 (8 – 16)	11 (7 – 17)	9 (6 – 15)	10 (6 – 14)	0,23	0,26
Fibras (g/dia)	GNP	12 (8 – 17)	12 (9 – 19)	14 (9 – 18)	13 (8 – 16)		
	GAO	12 (8 – 19)	12 (9 – 19)	14 (7 – 18)	13 (7 – 16)		

GC: grupo controle; GNP: grupo noz-pecã; GAO: grupo azeite de oliva. † Representa a diferença de acordo com o momento; ‡ Representa a interação tratamento*momento. a, b: letras diferentes significam diferença entre os grupos ao final do estudo (GC vs. GNP: P= 0,001; GC vs. GAO: P < 0,001; GNP vs. GAO: P= 0,11). VET: valor energético total; CHO: carboidratos; PTN: proteínas; LIP: lipídeos; AGS: ácidos graxos saturados; AGPI: ácidos graxos

polinsaturados; AGM: ácidos graxos monoinsaturados. Generalized estimating equations (GEE) com distribuição de probabilidade gama para variáveis assimétricas

Tabela 3. Correlação parcial ajustada* (r) entre os ácidos graxos plasmáticos e os marcadores de perfil lipídico de acordo com os grupos de estudo.

	Grupo Controle					Grupo Nozes-pecãs					Grupo Azeite de Oliva				
	CT	HDL-c	LDL-c	TG	CnHDL	CT	HDL-c	LDL-c	TG	CnHDL	CT	HDL-c	LDL-c	TG	CnHDL
Mirístico (C14:0)	0,17	0,12	0,12	0,13	0,18	-	0,10	-0,07	-0,09	-0,09	-	-0,07	-0,25	0,24	-0,10
		c				0,06					0,10				
Palmítico (C16:0)	0,03	0,17	-0,03	0,32	-0,05	0,17	0,03	0,14	0,22	0,19	0,25	0,13	0,21	0,06	0,25
Palmitoleico (C16:1)	0,11	-0,02	0,07	0,28	0,11	0,12	-0,02	-0,02	0,37***	0,15	0,12	0,32**	-0,04	0,29**	0,07
Esteárico (C18:0)	-0,29	-	-0,21	-0,24	-0,30	-	0,03	0,04	-0,19	-0,06	0,26	0,12	0,28**	-0,09	0,24
		0,006				0,06									
Oleico (C18:1 n9c)	0,08	-0,08	0,04	0,06	0,11	-	-0,12	-0,17	0,13	-0,06	-	-0,14	-0,23	0,18	-0,14
						0,10					0,19				
Linoleico (C18:2 n6c)	0,14	0,16	0,12	-0,32**	0,13	0,21	-0,12	0,34**	0,08	0,21	0,15	-	0,31**	-0,13	0,21
												0,32**			
Linolênico (C18:3 n3)	-0,07	0,08	-0,04	-0,22	-0,10	0,18	-0,23	0,20	0,24	0,24	0,08	0,05	-0,04	0,04	-0,01

cis-8,11,18 Eicosatrienoico (C20:5 n3)	0,37**	-0,03	0,43***	0,25	0,35**	0,15	0,30**	0,16	-0,03	0,09	-	0,02	-0,09	0,06	-0,04
											0,02				
Araquidônico (C20:4 n6)	-	-0,20	-0,24	-0,11	-0,28	-	0,17	-0,11	-0,34**	-0,22	-	0,25	-0,22	-0,18	-0,28
	0,32**					0,16					0,22				
EPA (C20:5 n3)	-0,02	-	0,04	0,05	-0,08	0,28	0,33**	0,07	0,18	0,20	-	0,23	-0,21	-0,07	-0,28
		0,008									0,24				
DHA (C22:6 n3)	-0,05	-0,24	0,05	0,07	-0,02	-	-0,009	-0,23	-0,14	-0,18	-	0,17	-0,09	-0,17	-0,16
						0,16					0,14				

* Ajustado para os valores basais dos respectivos marcadores e dos ácidos graxos plasmáticos, e para uso de estatina. **P < 0,05; *** P < 0,01.

Tabela 4. Média inicial e final e diferenças (delta [95%CI]) de ácidos graxos plasmáticos depois de 12 semanas de acompanhamento de acordo com o grupo em estudo.

	GC (n = 43)			GNP (n = 51)			GAO (n = 55)		
	Linha de base	12-semanas	Diferença	Linha de base	12-semanas	Diferença	Linha de base	12-semanas	Diferença
Mirístico (C14:0)	1,2 ±0,7	1,2 ±0,9	-0,01 (-0,23 – 0,21)	1,2 ±0,9	1,1 ±0,7	-0,10 (-0,32 – 0,12)	1,3 ±0,9	1,2 ±0,8	-0,16 (-0,35 – 0,02)
Palmítico (C16:0)	29,2 ±2,2	29,6 ±2,1	0,39 (-0,21 – 0,99)	28,5 ±2,7	28,7 ±2,4	0,13 (-0,47 – 0,74)	29 ±2,3	28,2 ±2,2	-0,32 (-0,83 – 0,18)
Palmitoleico (C16:1)	1,1 ±0,8	1 ±0,8	-0,07 (-0,28 – 0,15)	1,3 ±1,1	1,1 ±0,9	-0,18 (-0,44 – 0,08)	1,1 ±0,9	0,9 ±0,7	-0,20 (-0,39 – -0,02)†
Esteárico (C18:0)	14,8 ±2,6	15 ±2,3	0,13 (-0,35 – 0,59)	14,6 ±2,7	14,6 ±2,9	0,03 (-0,69 – 0,74)	14,6 ±2,8	14,5 ±2,2	-0,12 (-0,60 – 0,37)
Oleico (C18:1 n9c)*	17,8 ±4,3	17 ±4	-0,77 (-1,91 – 0,38) ^a	18,5 ±4,1	18,2 ±4,5	-0,26 (-1,43 – 0,90) ^a	17,1 ±4,2	18,3 ±4,1	1,18 (0,27 – 2,10)^b

Linoleico (C18:2 n6c)	18,5 ±2,8	18,8 ±2,4	-0,33 (-0,49 – 1,15)	18,6 ±3,9	19 ±3,2	0,46 (-1,28 – 0,36)	19,9 ±3,1	20,1 ±3,1	0,19 (-0,36 – 0,74)
Linolênico (C18:3 n3)	0,4 ±0,3	0,3 ±0,2	-0,07 (-0,17 – 0,03)	0,3 ±0,2	0,3 ±0,3	0,03 (-0,05 – 0,12)	0,4 ±0,2	0,4 ±0,3	0,01 (-0,04 – 0,07)
cis-8,11,18									
Eicosatrienoico (C20:5 n3)	2,9 ±0,8	3 ±0,7	0,09 (-0,11 – 0,30)	2,8 ±1	2,8 ±0,9	-0,02 (-0,22 – 0,17)	2,9 ±0,8	2,9 ±0,9	0,03 (-0,13 – 0,20)
Araquidônico (C20:4 n6)	11,4 ±3,4	11,3 ±2,9	-0,08 (-0,83 – 0,67)	11,3 ±3,1	11,4 ±3	0,12 (-0,68 – 0,92)	11 ±2,8	10,4 ±2,2	-0,54 (-1,14 – 0,07)
EPA (C20:5 n3)	0,7 ±0,4	0,7 ±0,3	-0,01 (-0,13 – 0,10)	0,8 ±0,9	0,7 ±0,3	-0,11 (-0,34 – 0,12)	0,6 ±0,3	0,7 ±0,3	0,03 (-0,03 – 0,09)
DHA (C22:6 n3)	2,1 ±0,5	2,2 ±0,7	0,07 (-0,10 – 0,24)	2,2 ±0,8	2,1 ±0,7	-0,09 (-0,28 – 0,10)	2,2 ±0,9	2,1 ±0,7	-0,07 (-0,25 – 0,11)

‡Diferença antes – depois: $P = 0,015$. a, b: letras diferentes indicam a diferença entre os grupos após 12 semanas (tempo*interação do grupo; * $P = 0,02$).

Equação de Estimativa Generalizada (GEE) com uma probabilidade de distribuição normal (variáveis normais) e probabilidade de distribuição gama (variáveis não-normais) seguido pelo teste de Bonferroni, GC: grupo controle; GNP: grupo nós pecã; GAO: grupo azeite de oliva.

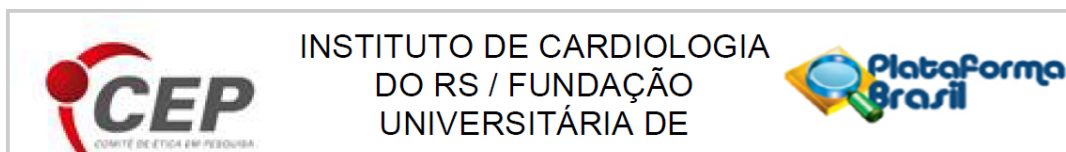
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo nosso conhecimento, este é um dos poucos estudos que avaliaram a suplementação de nozes-pecãs e azeite de oliva extravirgem na população sul-brasileira com DAC. A suplementação diária com 30ml/dia de azeite de oliva extravirgem aumentou as concentrações plasmáticas do AG oleico após 12 semanas, em comparação a uma dieta saudável elaborada de acordo com as diretrizes nutricionais suplementada ou não com 30g de noz-pecã. Porém, após ajustes para o uso de estatinas e para as concentrações do AGP oleico no início do estudo, não houve correlação entre esse AG e marcadores do perfil lipídico ao final do seguimento.

Atualmente, a modificação do estilo de vida é utilizada como primeiro passo terapêutico, incluindo uma dieta saudável e atividade física. Dessa forma, o uso de alimentos ricos em compostos bioativos potencialmente eficazes na prevenção e/ou redução de fatores de risco cardiovasculares é uma medida que pode ser recomendada. É importante ressaltar que as nozes-pecãs e o azeite de oliva utilizados nesse estudo são produzidos no Rio Grande do Sul e nossos resultados podem estimular a produção desses alimentos, aumentando o acesso da população local à esses alimentos cardioprotetores.

Esperamos que os resultados do presente estudo auxiliem no desenvolvimento de estratégias de tratamento e adesão à terapia não medicamentosa em pacientes com DAC, assim como novos estudos de intervenção.

ANEXO I: APROVAÇÃO DO ESTUDO GENUTRI PELO CEP DO IC/FUC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito de polimorfismos nos genes CD36 e STAT3 sobre diferentes intervenções dietéticas entre pacientes com doença arterial coronariana: um ensaio clínico randomizado com enfoque nutrigenético.

Pesquisador: Aline Marcadenti de Oliveira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 26591514.8.0000.5333

Instituição Proponente: Instituto de Cardiologia do RS / Fundação Universitária de Cardiologia

Patrocinador Principal: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 534.850

Data da Relatoria: 19/02/2014

Apresentação do Projeto:

Fundamentos: As doenças cardiovasculares tornaram-se o principal problema de saúde em todo o mundo, sendo que na última década, após o sequenciamento do genoma humano, obteve-se um aumento significativo do entendimento acerca das contribuições genéticas sobre o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. A CD36 é uma proteína associada à absorção de formas oxidadas de LDL e o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs1761667 A/G no gene CD36 está correlacionado ao aumento do consumo de gorduras totais. O fator de transcrição STAT3 é libertado durante a resposta inflamatória de fase aguda e o SNP rs8069645 G/A em STAT3 associa-se a obesidade abdominal e ingestão de gorduras saturadas. Diversas evidências sobre os benefícios da dieta Mediterrânea na prevenção de secundária já foram publicadas e esses padrões alimentares têm sido frequentemente avaliados em estudos de nutrigenética; os resultados, porém, são limitados a populações europeias, tornando difícil a generalização e interpretação entre povos de diferentes etnias e hábitos alimentares. Hipótese: Diferentes abordagens dietéticas podem influenciar de maneira similar na modificação do perfil cardiometabólico, inflamatório e antropométrico, principalmente entre pacientes com doença arterial coronariana. A interação genética com fatores ambientais, passíveis

Endereço: Avenida Princesa Isabel, nº 370 Centro Cultural Rubem Rodrigues Ramal: 4136
Bairro: Santana **CEP:** 90.620-001
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br



Continuação do Parecer: 534.850

de controle, como a ingestão de nutrientes, através de uma dietoterapia correspondente ao padrão genético apresentado, pode ser fundamental na modulação do genótipo de forma a poder influenciar na gênese ou no tratamento das doenças cardiovasculares. Objetivo: Avaliar o efeito de três abordagens dietéticas sobre o perfil cardiometabólico, inflamatório e antropométrico em pacientes com doença arterial coronariana e possíveis interações com polimorfismos nos genes CD36 e STAT3.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, pragmático, com avaliação cega dos desfechos e enfoque nutrigenético entre 198 pacientes \geq 40 anos com diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC). A randomização será por meio de blocos de tamanhos variáveis a partir de lista de números aleatórios em envelopes opacos e lacrados gerados pelo site www.randomization.org. Será aplicado questionário com informações demográficas e

clínicas; pressão arterial, circunferência abdominal e do quadril, circunferência do pescoço, peso e altura serão verificados. Inquérito dietético será avaliado através de recordatório alimentar de 24 horas (RA24h). A avaliação laboratorial constará de exames referentes a perfil lipídico (colesterol total e frações, triglicerídeos), glicídico (glicemia de jejum, hemoglobina glicada) e inflamatório (proteína C reativa ultrasensível, fibrinogênio). Genotipagem será determinada por TaqMan Genotyping SNP Assay® e marcadores inflamatórios não assistenciais (TNF-alfa, interleucina-6 e interleucina-10) através de técnicas de ELISA. Os pacientes serão alocados em três grupos: Grupo Intervenção 1 [Suplementação nozes (SN)]: prescrição dietética + 30g/dia de nozes, juntamente com material educativo acerca do uso e conservação do suplemento; Grupo 2 [Suplementação com azeite de oliva (SAO)]: prescrição dietética + 30ml/dia de azeite de oliva, juntamente com material educativo acerca do uso e conservação do suplemento. Grupo 3 [Dieta controle (CO)]: orientações dietéticas padrão. Todos os alimentos utilizados como suplementos nesse estudo passarão por análises bromatológicas e laudos de controle de qualidade, para identificação do teor de nutrientes potencialmente cardioprotetores. Os pacientes serão acompanhados três meses (12 semanas), avaliando-se como desfecho primário a mudança no perfil lipídico e glicídico. As consultas de seguimento serão realizadas aos 30 dias, 60 dias e 90 dias (consulta final). Resultados esperados: Essa proposta permitirá avanços no conhecimento da influência do genótipo sobre o comportamento de nutrientes comuns da dieta em fatores de risco cardiovascular entre indivíduos com DAC. Os resultados do presente estudo poderão auxiliar no desenvolvimento de estratégias de tratamento e adesão a terapia não medicamentosa, a partir do conhecimento de fatores herdados que podem influenciar diretamente no agravamento de determinadas condições clínicas concomitantes a uma ingestão alimentar

Endereço: Avenida Princesa Isabel, nº 370 Centro Cultural Rubem Rodrigues Ramal: 4136
Bairro: Santana **CEP:** 90.620-001
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br



Continuação do Parecer: 534.850

inadequada. O entendimento acerca da falha da resposta a diferentes tratamentos dietoterápicos preconizados por diretrizes clínicas para controle do perfil cardiometabólico também é uma perspectiva desse protocolo, pois sabe-se que nem todos os indivíduos reagem da mesma forma às intervenções dietéticas estabelecidas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo: Avaliar o efeito de três abordagens dietéticas sobre o perfil cardiometabólico, inflamatório e antropométrico em pacientes com doença arterial coronariana e possíveis interações com polimorfismos nos genes CD36 e STAT3.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A retirada de paciente do estudo ocorrerá apenas nas seguintes situações: o Retirada do consentimento por parte do paciente, do representante legal ou do médico do paciente; o Gravidez (descontinuação permanente sem exceção); o Qualquer outra razão clínica a descrição da equipe de investigação; Independente do fato de um participante continuar aderindo \checkmark ou não \checkmark ao tratamento a que foi randomizado, o esquema de seguimento continuará inalterado para todos os pacientes randomizados, sempre que possível, conforme análise por intenção de tratar.

Benefícios:

Melhora do perfil lipídico, glicídico e antropométrico independente do genótipo avaliado e da intervenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem fundamentado com método claro, deixando claros riscos e benefícios.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação estão de acordo com preceitos éticos.

Recomendações:

Não existem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Princesa Isabel, nº 370 Centro Cultural Rubem Rodrigues Ramal: 4136
Bairro: Santana **CEP:** 90.620-001
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br



INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
DO RS / FUNDAÇÃO
UNIVERSITÁRIA DE



Continuação do Parecer: 534.850

Considerações Finais a critério do CEP:

PORTO ALEGRE, 19 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
Leonardo Martins Pires
(Coordenador)

Endereço: Avenida Princesa Isabel, nº 370 Centro Cultural Rubem Rodrigues Ramal: 4136
Bairro: Santana **CEP:** 90.620-001
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3230-3600 **Fax:** (51)3223-2746 **E-mail:** secretariageral-up@cardiologia.org.br

Página 04 de 04

ANEXO II: REGISTRO DO ESTUDO NA COMPESQ DA UFCSPA



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UFCSPA


UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
COMISSÃO DE PESQUISA

Atestado

Atestamos, para o fim de inscrição de projeto de pesquisa no processo seletivo de iniciação científica e iniciação tecnológica e inovação da UFCSPA, que os projetos de pesquisa abaixo listados estão registrados na Comissão de Pesquisa:

Pesquisador Responsável	Título do projeto de pesquisa	Número de registro
Adriana Aparecida Paz	Vigilância na saúde do trabalhador: fatores para a ocorrência de alterações musculoesqueléticas em trabalhadores da saúde	046/2015
Adriana Kessler	Estimulação elétrica nervosa transcutânea no pós-operatório de cirurgia torácica em uma Unidade de Tratamento Intensivo: ensaio clínico randomizado	049/2015
Adriana Seixas	Receptor de vitelogenina: possível alvo no controle do carrapato <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	021/2014
Adriana Seixas	Inibidores de enzimas da cascata da coagulação: possíveis alvos no controle de carrapatos e modelos para novos anticoagulantes	002/2014
Adriana Seixas	Caracterização de um painel de inibidores sobre a atividade da enzima glutationa-S-transferase de <i>Rhipicephalus microplus</i>	039/2014
Alexandre do Nascimento Almeida	Interação face-a-face no contexto de terapia fonoaudiológica de afásicos	048/2015
Aline Marcadenti de Oliveira	Efeito de polimorfismos nos genes CD36 e STAT3 sobre diferentes intervenções dietéticas entre pacientes com doença arterial coronariana: um ensaio clínico randomizado com enfoque nutrigenético - GENUTRI study	029/2014
Aline Marcadenti de Oliveira	Perfil nutricional e antropométrico de pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA)	030/2014
Ana Beatriz Gorini da Veiga	Avaliação epidemiológica do perfil de resistência dos vírus da hepatite B e C: identificação de sorotipos, subgenótipos e mutações virais de resistência primária aos antivirais e caracterização de genes humanos associados à resposta virológica sustentada e ao prognóstico em pacientes infectados e não infectados pelo HIV	009/2014
Ana Cristina Borba da Cunha	Aplicação de processos de biotransformação para degradação de benzo[a]pireno em solos contaminados com benzo[a]pireno	012/2014

Porto Alegre, 06 de abril de 2015.


Paulo Ricardo Gazzola Zen
Coordenador Geral da Pesquisa
UFCSPA

ANEXO III: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INTRODUÇÃO

Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que as doenças do coração representam a principal causa de morte no Brasil e no Mundo. Estudos demonstram que a alimentação adequada pode diminuir o risco para a maioria dos casos de doença do coração como, por exemplo: infarto e derrame.

Sabemos que algumas modificações no nosso DNA (que é responsável por passar as informações de pai para filho) podem contribuir para as doenças cardiovasculares e outras condições, como o colesterol alto, diabetes mellitus e pressão alta.

Existe um tipo de dieta, chamada de dieta mediterrânea, que é considerada a melhor do mundo para prevenir e tratar as doenças do coração. Entretanto, nem todos os alimentos dessa dieta existem no Brasil, e ela é muito cara se for feita de maneira completa.

É por isso que estamos propondo essa pesquisa, para avaliar o efeito de uma dieta com nozes (que faz parte da dieta do mediterrâneo), uma dieta com azeite de oliva (que também faz parte dos padrões mediterrâneos) e o efeito da dieta com as orientações normais da Sociedade de Cardiologia sobre os valores de colesterol e triglicérides no sangue, açúcar no sangue, pressão arterial, peso e circunferência da cintura. Também avaliaremos se você tem alguma modificação em dois genes que poderiam contribuir para algum desses valores alterados.

O(a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar dessa pesquisa porque ainda não temos a resposta quanto a essas dietas, porque o(a) senhor(a) tem mais de 40 anos de idade e porque tem (ou já teve) algum problema no coração, como o infarto.

COMO É O ESTUDO?

O estudo tem duração de três meses. No início do estudo, o(a) senhor(a) passará por um sorteio, no qual poderá entrar em um dos três grupos do estudo. Nem o(a) senhor(a) nem o profissional que lhe atender poderá escolher em qual dos grupos o(a) senhor(a) será sorteado.

- Se for sorteado para o grupo 1, o(a) senhor(a) será atendido por um nutricionista.
 - Serão 3 encontros pessoalmente onde será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre a sua saúde e o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta.
 - Depois de fazer todas as perguntas, o nutricionista fará a orientação da dieta segundo as orientações da Sociedade de Cardiologia para manter a boa saúde do coração (sobre o peso, o sal, as gorduras, o açúcar, etc.) e lhe fornecerá uma quantidade de nozes suficiente para 30 dias de tratamento.

- Os exames de sangue serão solicitados duas vezes durante o estudo. Uma vez no início (antes de iniciar a dieta) e outra no final do estudo (90 dias após o tratamento).
- Se for sorteado para o grupo 2, o(a) senhor(a) também será atendido por um nutricionista.
 - Serão 3 encontros pessoalmente onde será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre a sua saúde e o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta.
 - Depois de fazer todas as perguntas, o nutricionista fará a orientação da dieta segundo as orientações da Sociedade de Cardiologia para manter a boa saúde do coração (sobre o peso, o sal, as gorduras, o açúcar, etc.) e lhe fornecerá uma quantidade de azeite de oliva suficiente para 30 dias de tratamento.
 - Os exames de sangue serão solicitados duas vezes durante o estudo. Uma vez no início (antes de iniciar a dieta) e outra no final do estudo (90 dias após o tratamento).
- Se for sorteado para o grupo 3, o(a) senhor(a) também será atendido por um nutricionista.
 - Serão 3 encontros pessoalmente onde será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre a sua saúde e o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta.
 - Depois de fazer todas as perguntas, o nutricionista fará a orientação da dieta segundo as orientações da Sociedade de Cardiologia para manter a boa saúde do coração (sobre o peso, o sal, as gorduras, o açúcar, etc.).
 - Os exames de sangue serão solicitados duas vezes durante o estudo. Uma vez no início (antes de iniciar a dieta) e outra no final do estudo (90 dias após o tratamento).

OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Alguns pacientes podem sentir algum desconforto ou ficarem com o braço inchado e vermelho quando retiram sangue para os exames, mas essas reações são difíceis de acontecer.

Quanto à sua participação nas orientações da dieta, o(a) senhor(a) não sofrerá nenhum risco, pois as orientações sobre consumo de alimento já são praticadas de forma segura há muito tempo no Brasil e no mundo.

Como benefícios, o senhor poderá ter seu colesterol, gordura e açúcar no sangue, peso e pressão do sangue reduzidos. O senhor poderá ter acesso se tiver alguma modificação na sua genética, mas essa informação pode não lhe beneficiar diretamente; entretanto, poderá nos

ajudar a entender melhor o papel da dieta sobre a genética das pessoas que têm problemas no coração.

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.

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.

COMO PARTICIPAR?

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

Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados pelo(a) pesquisador(a) principal durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 466/12).

EU _____, recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo. Declaro que também fui informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa.
- De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento, a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e nem para o atendimento prestado a mim.
- Da garantia que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos do presente projeto de pesquisa.
- Sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com a pesquisadora Dra. Aline Marcadenti de Oliveira, telefone 3357 2259, email: oline@ghc.com.br, e endereço: Av Francisco Trein, nº 596 (Serviço de Nutrição e Dietética, térreo), Bairro Cristo Redentor, Porto Alegre.
- Também que, se houverem dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia pelo telefone 3230-3600.

Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com a pesquisadora.

Nome do Paciente: _____
(ou representante legal)

Assinatura do Paciente: _____ **Data:** _____
(ou representante legal)

Investigador: _____
Assinatura: _____ **Data:** _____



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO PROJETO: Efeito de polimorfismos nos genes CD36 e STAT3 sobre diferentes intervenções dietéticas entre pacientes com doença arterial coronariana: um ensaio clínico randomizado com enfoque nutrigenético

Prezado (a),

Você está sendo convidado (a) por pesquisadoras para participar de um estudo. Antes de fornecer seu consentimento, solicitamos que você leia estas informações cuidadosamente. Este documento tem como finalidade informá-lo (a) de tudo que você precisa saber com relação ao estudo. É importante que você leia e compreenda os procedimentos propostos.

Por que este estudo está sendo realizado?

Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que as doenças do coração representam a principal causa de morte no Brasil e no Mundo. Estudos demonstram que a alimentação adequada pode diminuir o risco para a maioria dos casos de doença do coração como, por exemplo: infarto e derrame.

Sabemos que algumas modificações no nosso DNA (que é responsável por passar as informações de pai para filho) podem contribuir para as doenças cardiovasculares e outras condições, como o colesterol alto, diabetes mellitus e pressão alta.

Existe um tipo de dieta, chamada de dieta mediterrânea, que é considerada a melhor do mundo para prevenir e tratar as doenças do coração. Entretanto, nem todos os alimentos dessa dieta existem no Brasil, e ela é muito cara se for feita de maneira completa.

Qual é o objetivo do estudo?

Estamos propondo essa pesquisa para avaliar o efeito de uma dieta com nozes (que faz parte da dieta do mediterrâneo), uma dieta com azeite de oliva (que também faz parte dos padrões mediterrâneos) e o efeito da dieta com as orientações normais da Sociedade de Cardiologia sobre os valores de colesterol e triglicérides no sangue, açúcar no sangue, pressão arterial, peso e circunferência da cintura. Também avaliaremos se você tem alguma modificação em dois genes que poderiam contribuir para algum desses valores alterados.

Eu sou obrigado (a) a participar?

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária; o senhor (a) não é obrigado (a) a participar e pode desistir a qualquer momento; em caso de necessidade pode procurar o IC/FUC através do setor de Pesquisa (Av. Princesa Isabel, 395) a qualquer momento, ou tirar dúvidas em contato com as pesquisadoras ou com o comitê de ética em pesquisa do IC-FUC. Seu tratamento e o relacionamento com o médico (a) não serão afetados pela sua decisão de participar ou não deste estudo. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado (a) de nenhuma forma e sua decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual você tem direito.

Há possibilidade deste estudo continuar? O que acontecerá com as amostras que sobram deste estudo?

Este estudo foi planejado para encerrar em 2015. No entanto, amostras excedentes poderão ser estocadas para serem utilizadas em novos projetos de pesquisa que venham a ser desenvolvidos no Instituto; ou não serem estocadas, tendo sua utilização apenas para este projeto.

() Necessidade de novo consentimento a cada pesquisa;

(**X**) Dispensa de novo consentimento a cada pesquisa.

Compreensão e autorização

Tendo compreendido as informações do presente termo de consentimento e concordado com elas, assinala com um X apenas em uma das opções abaixo:

() Autorizo uso e estoque do material coletado para esta pesquisa e para novos estudos que possam vir a ser desenvolvidos dentro desta linha de pesquisa, desde que pelo mesmo grupo de pesquisa.

() Autorizo o uso do material coletado para esta pesquisa (sem estoque de material).

Dados relativos à proteção do paciente:

Os dados coletados neste estudo são confidenciais, e não serão revelados dados que permitam identificar os pacientes em hipótese alguma.

A. A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada paciente é livre para decidir participar ou não;

B. A decisão de não participar não interferirá no acompanhamento normal dos pacientes no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul;

C. O paciente é livre para desistir em qualquer momento do estudo, sem necessidade de fornecer justificativa.

Recebi uma cópia assinada deste consentimento.

Nome _____ **do**
paciente: _____

(A ser preenchido pelo paciente, representante legal ou testemunha)

Assinatura _____ **do**
paciente _____ **Data:** ___/___/___

(Se aplicável)

Assinatura da testemunha: _____

Data: ___/___/___

(Se aplicável)

Investigador/Sub-investigador ou pessoa que conduziu a discussão sobre o Termo de Consentimento Livre esclarecido

Confirmo que expliquei a natureza, finalidade, benefícios do estudo ao paciente mencionado.

Nome: _____

Assinatura: _____

Data: ___/___/___

ANEXO IV: ANÁLISE DA NOZ-PECÃ E DO AZEITE DE OLIVA UTILIZADOS NO ESTUDO



UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS
Institutos Tecnológicos

Dados da Amostra

Amostra	Marca	Lote	Validade
Noz Pecã	Divinut	504	02/09/18
Azeite de Oliva	Olivas do Sul	01	17/02/19

Instrumentação

Descrição	Fabricante / Modelo	Capacidade técnica
<i>Cromatógrafo</i>	<i>Shimadzu/GC2010-Plus</i>	<i>GC-FID</i>
<i>Balança analítica</i>	<i>Shimadzu/AUW220</i>	<i>10 mg – 220 g</i>
<i>Balança semi-analítica</i>	<i>UNI BLOC/ E078N</i>	<i>Não aplicável</i>
<i>Estufa</i>	<i>De Leo</i>	<i>Não aplicável</i>

Métodos

Análise	Método
Determinação de Acidez	<i>Instituto Adolfo Lutz- 325/IV</i>
Determinação do Índice de Peróxidos	<i>Instituto Adolfo Lutz- 326/IV</i>
Perfil de Ácidos Graxos	<i>Instituto Adolfo Lutz- 053/IV</i>
Determinação de Extrato Seco Total	<i>Instituto Adolfo Lutz- 015/IV</i>
Determinação de Lipídios Totais	<i>Instituto Adolfo Lutz- 032/IV</i>
Determinação de compostos fenólicos por Folin-Ciocalteu	MEDA et al. Determination of the total phenolic, flavonoid and proline contents in Burkina Fasan honey, as well as their radicals scavenging activity. <i>Food Chem.</i> , 2005. SINGLETON, V. L. et al. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. <i>Methods in Enzymology</i> . v . 299. P. 152-178. 1999.
Determinação de compostos antioxidantes por captura do radical DPPH	BRAND-WILLIAMS et.al. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. <i>LWT</i> -

	Food Sci. and Tech., 1995.
Determinação de compostos antioxidantes por captura do radical ABTS	RE, R. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Free Radical Biology and Medicine, London, v. 26, n. 9/10, p. 1231-1237, 1999.

Resultados

Noz Pecã

Análise	Resultado	Unidade
Determinação do Índice de Peróxidos	0	mEq/kg
Determinação de Lipídios Totais	71,52	% (m/m)
Determinação de polifenóis totais	2935,0	mg EAG/Kg (*EAG= Equivalente EM ácido gálico)
Determinação de compostos antioxidantes por captura do radical DPPH	35,30	mmol ET/kg (* ET= Equivalente de Trolox)
Determinação de compostos antioxidantes por captura do radical ABTS	74,21	mmol ET/kg (* ET= Equivalente de Trolox)

Perfil de Ácidos Graxos

Análises		Resultado % (g/100g)
Ácido Butírico	C4:0	Não detectado
Ácido Capríco	C6:0	0,10
Ácido Caprílico	C8:0	0,19
Ácido Cáprico	C10:0	Não detectado
Ácido Undecanóico	C11:0	Não detectado
Ácido Láurico	C12:0	Não detectado

Ácido Tridecanóico	C13:0	Não detectado
Ácido Mirístico	C14:0	0,03
Ácido Miristoleico	C14:1	Não detectado
Ácido Pentadecanóico	C15:0	0,01
Ácido 10-Pentadecenóico	C15:1	Não detectado

Ômega 6		3,95
---------	--	------

Ácido Palmítico	C16:0	15,59
Ácido Palmitoleico	C16:1	1,93

