



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO HUMANA

ÁTALA SAFIRA SILVA RIBEIRO

**ÍNDICE DE DESSATURAÇÃO DELTA-9 EM PACIENTES COM EVENTOS
CLÍNICOS DE DOENÇA ATEROSCLERÓTICA**

Brasília-DF

2015

ÁTALA SAFIRA SILVA RIBEIRO

**ÍNDICE DE DESSATURAÇÃO DELTA-9 EM PACIENTES COM EVENTOS
CLÍNICOS DE DOENÇA ATEROSCLERÓTICA**

**Dissertação apresentada ao curso de
Pós Graduação em Nutrição Humana
da Universidade de Brasília como
requisito parcial para obtenção do
título de mestre em Nutrição Humana**

Orientadora:

Profa. Dra. Marina Kiyomi Ito

Brasília-DF

2015

ÁTALA SAFIRA SILVA RIBEIRO

**ÍNDICE DE DESSATURAÇÃO DELTA-9 EM PACIENTES COM EVENTOS
CLÍNICOS DE DOENÇA ATEROSCLERÓTICA**

**Dissertação apresentada ao curso de Pós Graduação em Nutrição Humana da
Universidade Universitária de Brasília como requisito parcial para obtenção do
título de mestre em Nutrição Humana, a seguinte banca examinadora:**

Orientadora:

Profa. Dra. Marina Kiyomi Ito

Universidade de Brasília – UNB

Profa. Dra. Angélica Amorim Amato

Universidade de Brasília – UNB

Profa. Dra. Nathalia Marcolini Pelucio Pizato

Universidade de Brasília – UNB

Suplente:

Profa. Dra. Eliane Said Dutra

Universidade de Brasília – UNB

Brasília

2015

Dedico

aos meus pais que não medidas
esforços para proporcionar-me a
melhor educação e todas as
condições para meu crescimento
profissional.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, pela oportunidade da vida e por ter me mantido com saúde e fé.

A minha orientadora, Marina, pela paciência e dedicação, pelo exemplo de profissional e por me ajudar a amadurecer como pessoa e como nutricionista.

Aos meus pais, Fernandes e Regina, pelo cuidado e amor incondicional, por sempre esperar o melhor de mim e por serem exemplo de honestidade e generosidade.

As minhas irmãs, Fernanda e Iohana, pelas brincadeiras, brigas, traquinagens e pelo sentimento de proteção que sempre tiveram por mim. A minha irmã “adotiva”, Adriana, por ser metade da minha infância e adolescência.

Ao meu noivo e amigo, Gustavo, por todo apoio e companheirismo ao longo de tantos anos juntos.

Aos demais familiares [avós, tio(a)s, primo(a)s e cunhados] pelo acolhimento, união, encontros e alegria.

A todos os membros do laboratório de Bioquímica da Nutrição do Núcleo de Nutrição, pelo acolhimento dado a mim e pelo auxílio nas análises bioquímicas.

A Mãe e as demais meninas do Tiramisú, pelas orações, amizade, descontração e me manter próxima a Deus.

A toda equipe de professores e nutricionistas da UNB, que fizeram parte destes quase 5 anos de residência + mestrado em Brasília e tanto contribuíram para minha formação profissional.

*“Na vida, não vale tanto o
que temos, nem tanto importa o que
somos.
Vale o que realizamos com aquilo que
possuímos e, acima de tudo,
importa o que fazemos de nós!”*

Chico Xavier

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGM: ácido graxo monoinsaturado;

AIT: ataque isquêmico transitório;

AVC: acidente vascular cerebral;

CC: circunferência da cintura;

Cm: centímetro;

CoA: coenzima A;

Cols.: colaboradores;

CoIT; colesterol total;

CP: circunferência do pescoço;

CRF: *case report form*;

DAC: doença arterial coronariana;

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde;

DCNT: doença crônica não transmissível;

DCV: doença cardiovascular;

DL: decilitro;

DLP: dislipidemia;

DM: diabetes *mellitus*;

EDC: *electronic data capture*;

EDTA: *ethylenediamine tetraacetic acid*;

Gli: glicemia;

HAS: hipertensão arterial sistêmica;

HbGli; hemoglobina glicada;

HDL: *high density lipoprotein*;

HPLC: *high performance liquide chromatography*;

HUB: Hospital Universitário de Brasília;

IAM: infarto agudo do miocárdio;

ID: índice de dessaturação;

ID9: índice de dessaturação delta-9;

IDL: *intermediary density lipoprotein*;

IMC: índice de massa corporal;

Kg: quilograma;

LDL: *low density lipoprotein*;

Mg: miligrama;

MmHg: milímetros de mercúrio;

n7: ômega 7;

n9: ômega 9;

NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato;

PAD: pressão arterial diastólica;

PAS: pressão arterial sistólica;

PCR: proteína-C reativa;

R24h: recordatório alimentar de 24horas;

SCD: *stearoyl-CoA desaturase*;

TAG: triglicerídio;

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido;

UNB: Universidade de Brasília;

VIGITEL: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico;

VLDL: *very low density lipoprotein*;

RESUMO

Introdução: O Índice de Dessaturação delta-9 (ID9) é uma medida que estima a atividade da esteroil-CoA dessaturase, uma enzima que participa da biossíntese de ácidos graxos monoinsaturados. A sua relação com doenças cardiovasculares ainda não está bem estabelecida, apesar de sua elevação ter sido associada ao prognóstico negativo. No presente estudo foi verificada a relação entre ID9 e variáveis que expressam risco cardiovascular em pacientes com doença aterosclerótica.

Métodos: estudo de coorte composto por 48 indivíduos com idade a partir de 45 anos com doença aterosclerótica. Os voluntários receberam orientação nutricional no momento basal e foram acompanhados por 6 meses. Coletou-se dados sobre consumo alimentar, antropometria, dados clínicos, medicação e exames bioquímicos cardiovasculares. Os participantes foram divididos em 2 grupos a partir da mediana do ID9 calculado pela razão entre os ácidos graxos oleico e esteárico (18:1n9/18:0) plasmáticos.

Resultados: os valores de VLDL e triglicerídios basais tiveram médias significativamente maiores no grupo com ID9 maior ($p=0,003$) comparado aos com ID9 abaixo da mediana. Não houve diferença quanto a prevalência de fatores de risco, consumo de nutrientes e variáveis antropométricas entre os grupos. Após 6 meses, houve aumento de colesterol total, VLDL e triglicerídios no grupo com menor ID9 e aumento do índice de massa corporal (IMC) no grupo de maior ID9 ($p=0,040$). Observou-se interação entre os dois grupos após 6 meses, na qual o grupo com ID9 maior apresentou aumento significativo no IMC ($p=0,043$).

Conclusão: Os resultados deste estudo permitem concluir que o ID9 está associado com variáveis que expressam risco cardiovascular, como VLDL e triglicerídios sanguíneos, e os valores aumentados de ID9 podem resultar em maior IMC após 6 meses neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: esteroil-CoA dessaturase; doença cardiovascular; doença aterosclerótica; índice de dessaturação; ácidos graxos; triglicerídios.

ABSTRACT

Introduction: The desaturation index delta-9 (ID9) is a measure that estimates the activity of Stearoyl-CoA desaturase, an enzyme that acts in the monounsaturated fatty acid biosynthesis. Its increase has been associated with negative prognosis, although the relationship with cardiovascular disease is not well established yet. Thus, in the present study we investigated the relationship between variables expressing ID9 and cardiovascular risk in patients with atherosclerotic disease.

Methods: A cohort study was conducted with 48 subjects with atherosclerotic disease aged 45 years or older. Volunteers received nutritional counseling at baseline and followed-up for 6 months. Anthropometric, clinical, medication and biochemical data were collected. Participants were divided into 2 groups based on median ID9 calculated as the ratio between plasma oleic and stearic fatty acids (18: 1n9 / 18: 0).

Results: Mean basal VLDL and triglycerides were significantly higher in the higher ID9 group ($p = 0.003$) compared to those with ID9 below the median values. There was no difference in the prevalence of risk factors, nutrient intake and anthropometrics between groups. After 6 months, there was an increase in total cholesterol, VLDL, and triglycerides in the group with lowest ID9 and increased body mass index (BMI) in the group with high ID9 ($p = 0.040$). Interaction was observed between the two groups after 6 months, in which the ID9 high group showed significantly greater BMI ($p = 0.043$).

Conclusion: Results of this study support the conclusion that the ID9 is associated with variables expressing cardiovascular risk and increased levels of ID9 may result in higher BMI after six months in this group of patients.

Keywords: stearoyl-CoA desaturase; cardiovascular disease; atherosclerotic disease; desaturation index; fatty acids; triglycerides.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Determinantes subjacentes e seus efeitos sobre doenças crônicas (BONITA et al, 2008). | 18 |
| Figura 2. Esquema simplificado da participação da <i>stearoyl-CoA desaturase</i> (SCD) na síntese <i>de novo</i> de ácidos graxos (AG) (VANCE; VANCE, 2004). .. | 24 |
| Figura 3. Efeito da deleção de SCD1 sobre os ácidos graxos e vias de oxidação de glicose no coração. (DOBRZYN; BERNARSKI; DOBRZYN, 2015). Siglas: AG, ácido graxo; AG-CoA, ácido graxo coenzima A; CPT1, carnitina palmitoiltransferase; GLUT4 , transportador de glicose 4; IRS, substrato do receptor da insulina; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinase; PPAR, receptor ativado pelo proliferador peroxissoma; SCD, <i>stearoyl-CoA desaturase</i> ; TAG, triacilglicerol. | 27 |
| Figura 4. Efeito da deleção do gene <i>SCD1</i> no metabolismo lipídico cardíaco e função do ventrículo esquerdo na deficiência de leptina (DOBRZYN; BERNARSKI; DOBRZYN, 2015). Siglas: AGL, ácido graxo livre; TAG, triacilglicerol; DAG, diacilglicerol; iNOS, <i>inducible nitric oxide synthase</i> ou óxido nítrico sintase induzível; ON, óxido nítrico; SCD, <i>stearoyl-CoA desaturase</i> | 29 |
| Figura 5. Fluxograma de entrada e saída dos pacientes do estudo. | 58 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Perfil demográfico, fatores de risco, perfil clínico e medicação em uso no momento basal dos pacientes por grupo de índice de dessaturação. ... | 59 |
| Tabela 2. Antropometria, pressão arterial e valores bioquímicos basais dos pacientes por grupo de índice de dessaturação. | 60 |
| Tabela 3. Valores basais do consumo de nutrientes dos pacientes por grupo de índice de dessaturação. | 61 |
| Tabela 4. Interação dos grupos de índice de dessaturação nos momentos basal e seguimento de 6 meses (média e desvio padrão). | 62 |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 14 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 17 |
| 2.1 Fatores de risco para doenças cardiovasculares | 17 |
| 2.2 Formação da placa aterosclerótica | 19 |
| 2.3 Metabolismo lipídico..... | 21 |
| 2.4 Enzima Esteroil-CoA Dessaturase | 23 |
| 2.4.1 Índice de dessaturação delta-9 | 31 |
| 2.5 Prevenção secundária das doenças cardiovasculares | 32 |
| 3 OBJETIVOS..... | 36 |
| 3.1 Geral | 36 |
| 3.2 Específicos..... | 36 |
| 4 MÉTODOS..... | 37 |
| 4.1 Delineamento do Estudo | 37 |
| 4.2 Critérios de elegibilidade dos participantes | 37 |
| 4.2.1 Critérios de inclusão..... | 37 |
| 4.2.2 Critérios de exclusão | 39 |
| 4.3 Rotina do estudo | 39 |
| 4.4 Variáveis do estudo | 41 |
| 4.4.1 Antropométricas | 41 |
| 4.4.2 Sociais | 42 |
| 4.4.3 Consumo de nutrientes..... | 42 |
| 4.4.4 Clínicas | 43 |
| 4.5 Orientações nutricionais..... | 47 |
| 4.6 Sistema de entrada de dados..... | 47 |
| 4.7 Análise estatística | 48 |
| 4.8 Aspectos éticos..... | 48 |
| 4.9 Patrocinador | 49 |
| 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 50 |
| 7 CONCLUSÕES | 67 |
| Referências | 68 |

1 INTRODUÇÃO

O Brasil passou por um acelerado processo de industrialização-urbanização que teve profundo impacto na dinâmica populacional, cultural e sanitária do país. Como resultado da queda da mortalidade e da fecundidade, a população envelheceu. Por outro lado, a inserção de novos processos de trabalho determinou mudanças de estilo de vida da população que vem sendo muitas vezes estimulada pela globalização de mercados e comunicação. Estes fatores refletiram em um grande aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

As consequências humanas, sociais e econômicas das DCNT são sentidas por todos os países, mas são particularmente devastadoras em populações pobres e vulneráveis. A redução da carga global de doenças não transmissíveis é uma prioridade absoluta e a condição necessária para o desenvolvimento sustentável. Como a principal causa de morte a nível mundial, as doenças não transmissíveis foram responsáveis por 38 milhões (68%) das 56 milhões de mortes no mundo em 2012. Neste panorama, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo. Aproximadamente 17,5 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2012, representando 46% das mortes por doenças crônicas não transmissíveis (*WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014*).

As DCVs são projetados para permanecer como sendo a principal causa isolada de morte (MATHERS et al, 2006). Na tendência atual, estima-se que o número de pessoas que morrerão por doenças cardiovasculares, principalmente por

doenças cardíacas e acidente vascular cerebral, irá aumentar para 22,2 milhões no ano 2030 (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2014).

Em sintonia com a proposta global, a realidade epidemiológica no Brasil apresenta índices igualmente alarmantes de 30% de mortes por DCV dentre todas as causas (SIMÃO et al, 2013). Dado do DataSUS de 2012 revelou que 103 mil pessoas morreram por doença isquêmica do coração no ano de 2011.

Neste contexto de crescente prevalência das doenças crônicas, em especial as DCV, muita atenção tem sido dada para a prevenção e controle dos agravos. Estratégias e diretrizes nacionais e internacionais tem sido formuladas para mudança deste quadro alarmante. Pesquisas científicas cada vez mais avançadas tem como alvo aumentar o conhecimento fisiopatológico e frear a progressão das doenças, com o objetivo de melhorar a qualidade e a expectativa de vida.

Anualmente, desde 2006, o Vigitel vem apresentando dados oriundos de inquérito telefônico de vigilância dos fatores de risco e proteção para DCNT no Brasil. O seu resultado mais recente, no ano de 2014, indica uma prevalência crescente de obesidade. Contudo, a boa notícia é que também cresceu o número de pessoas preocupadas em praticar atividade física e que buscam uma alimentação saudável (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

De acordo com a Associação Americana do Coração, melhorar a dieta e estilo de vida são componentes críticos da estratégia para redução do risco de doença cardiovascular na população em geral (LICHTENSTEIN et al, 2006).

Os objetivos do tratamento de pacientes com DAC incluem: (1) prevenir o infarto do miocárdio e reduzir a mortalidade; (2) reduzir os sintomas e a ocorrência da isquemia miocárdica, propiciando melhor qualidade de vida (CESAR et al, 2014).

A prevenção secundária da doença arterial coronariana (DAC) pode melhorar o prognóstico de pacientes com DCV.

O metabolismo dos lipídios está ativamente envolvido da fisiopatologia das DCV. O risco de mortalidade por estas doenças foi associado ao índice de dessaturação delta-9, que é utilizado para indicar a atividade da enzima esteroil-CoA desaturase. O índice de dessaturação delta-9 é obtido pela razão entre ácidos graxos saturados e monoinsaturados (WARENSJÖ et al, 2008) e, embora sua relação com doenças cardiovasculares ainda não estar bem estabelecida, a sua elevação tem sido associada ao prognóstico negativo. Por outro lado, a concentração sérica de ácido graxo oleico (monoinsaturado), foi relacionado com redução do risco cardiovascular (EBBESSON et al, 2012).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Fatores de risco para doenças cardiovasculares

Diversos fatores relacionados ao aumento do risco para doenças cardiovasculares estão descritos na literatura, sendo a identificação desses fatores de fundamental importância na prática clínica e no desenvolvimento de estratégias de saúde pública para prevenção primária e secundária das DCV (OLIVEIRA; FARMER, 2003).

O estudo de FRAMINGHAM, iniciado em 1948, foi o primeiro grande estudo voltado para o controle das doenças cardiovasculares. Até então, pouco se sabia sobre as causas gerais da doença cardíaca e acidente vascular cerebral. Com o objetivo de identificar fatores de risco que contribuíssem para o desenvolvimento das DCV, mais de 5000 indivíduos sem a doença foram longitudinalmente acompanhados. A partir deste estudo, foi desenvolvido, em 1998, um escore para classificação de risco para desenvolver DCV em 10 anos, bastante útil na prevenção primária. Este escore leva em consideração fatores de risco modificáveis e não-modificáveis como a idade, o sexo, colesterol total sérico ou lipoproteína de baixa densidade - *low density lipoprotein* (LDL), lipoproteína de alta densidade - *high density lipoprotein* (HDL), pressão arterial sistólica e diastólica, diabetes *mellitus* (DM) e tabagismo (WILSON et al, 1998).

Mais recentemente, o INTERHEART, estudo multicêntrico e global, específico para infarto agudo do miocárdio (IAM), identificou nove fatores de risco facilmente mensuráveis que representam mais de 90% do risco para desenvolvimento da

doença, quais sejam: tabagismo, dislipidemia (DLP), HAS, DM, obesidade, dieta não saudável, sedentarismo, consumo abusivo de álcool e fatores psicossociais (LANAS et al, 2007).

Da mesma forma, o estudo Brasileiro AFIRMAR, desenvolvido em 104 hospitais de 51 cidades do Brasil, confirmou a associação do tabagismo, HAS, DM, obesidade, DLP e história familiar com IAM (PIEGAS et al, 2003).

Bonita e colaboradores (2008) desenvolveram um modelo de classificação de risco mais abrangente, que leva em consideração a globalização, urbanização e o envelhecimento da população como fatores impulsionadores do processo de desenvolvimento de doenças crônicas. Estes fatores somados aos fatores de risco modificáveis e não modificáveis, dão início aos fatores intermediários como elevação da pressão arterial e glicemia, dislipidemia e excesso de peso. Na figura 1 está demonstrado o processo proposto.

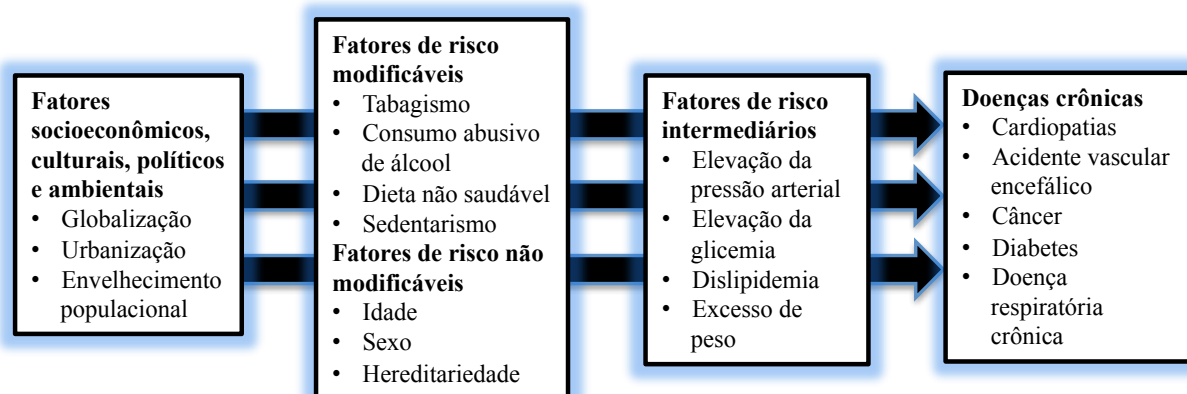


Figura 1. Determinantes subjacentes e seus efeitos sobre doenças crônicas (BONITA et al, 2008).

Além da prevenção primária, o cuidado dos indivíduos que já apresentam enfermidade é crucial. Nesse sentido, diversas diretrizes e consensos vem dando

atenção a este público com a finalidade de controlar os fatores de risco e evitar novos eventos. Dentre as recomendações da *American Heart Association* para prevenção secundária da doença aterosclerótica, estão: cessação do tabagismo, controle da pressão arterial e do colesterol, prática de atividade física, controle de peso e do diabetes (SMITH et al, 2011).

A Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular, publicada em 2014, propõe instruções de prática assistida de atividade física e controle dos fatores de risco. Segundo ela, apenas 5 a 30% dos pacientes elegíveis para participar de um programa de reabilitação são encaminhados para o mesmo. Para o sucesso do tratamento, recomenda intervenção multidisciplinar com mudanças no estilo de vida com ênfase na atividade física programada, adoção de hábitos alimentares saudáveis, cessação do tabagismo e do uso de drogas em geral, além de estratégias para modular o estresse.

2.2 Formação da placa aterosclerótica

Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade das pessoas que apresentam essa complicação. Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos à esta condição é crucial para a prevenção efetiva e à correta definição das metas terapêuticas (WILSON et al, 1998).

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibres (ROSS, 1999). O início e a progressão

das placas ateroscleróticas são predispostos pelo fluxo turbulento de sangue nos vasos que causa disfunção das células endoteliais. Este fato explica a localização das placas em locais de ramificação e curvatura (RAMRAKHA; HILL, 2006).

A formação da placa aterosclerótica inicia-se com a agressão ao endotélio vascular devido a diversos fatores de risco como DLP, HAS ou tabagismo que aumentam a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção das mesmas no espaço subendotelial. O depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo-chave no início da aterogênese, ocorre de maneira proporcional à concentração dessas lipoproteínas no plasma. Além do aumento da permeabilidade às lipoproteínas, outra manifestação da disfunção endotelial é o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial, processo estimulado pela presença de LDL oxidada (HANSSON, 2005).

A placa aterosclerótica plenamente desenvolvida é constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico e necrótico. As placas estáveis caracterizam-se por predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico e necrótico de proporções menores. As placas instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, especialmente nas suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico e necrótico proeminente e capa fibrótica tênue (LIBBY; THEROUX, 2005). A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. Este processo, também conhecido por aterotrombose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose (XAVIER et al, 2013).

2.3 Metabolismo lipídico

Dos pontos de vista fisiológico e clínico, os lipídios biologicamente mais relevantes são os fosfolipídios, o colesterol, os triglicerídios ou triacilgliceróis (TAGs) e os ácidos graxos. Os fosfolipídios formam a estrutura da bicamada das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteroidais, dos ácidos biliares e da vitamina D, além de ser parte constituinte das membranas celulares atuando na sua fluidez e na ativação de enzimas. Os TAGs são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importantes no organismo, depositados nos tecidos adiposo e muscular (XAVIER et al, 2013).

A lipólise é o processo pelo qual o TAG é dissociado em ácidos graxos e glicerol, resultando esse processo na mobilização dos ácidos graxos para diversos tecidos do organismo, incluindo o fígado, o tecido adiposo e o músculo esquelético. O metabolismo dos adipócitos é controlado pelo sistema nervoso central e pela ação hormonal. As catecolaminas, o hormônio do crescimento e os glicocorticoides são os principais responsáveis por estimular a enzima lipase-hormônio sensível e, conseqüentemente, a lipólise, ao passo que a insulina inibe esse processo, estimulando a lipogênese. Entretanto, nem todos os ácidos graxos mobilizados do tecido adiposo são liberados na circulação, podendo ser reesterificados em triglicérides e permanecer no adipócito (PRESTES et al 2006).

Os ácidos graxos são moléculas de natureza hidrofóbica e no plasma encontram-se particularmente em quilomícrons e lipoproteínas de muita baixa densidade ou *very low density lipoprotein* (VLDL), permitindo a solubilização e o

transporte dos lipídios em meio aquoso. Eles são hidrolisados fora da célula e podem ser incorporados pelo tecido adiposo. Entretanto, para serem liberados na circulação sanguínea, precisam estar ligados à albumina no plasma, em razão de sua natureza hidrofóbica que propicia a formação de micelas (PRESTES et al, 2006).

A nomenclatura química convencional dos ácidos graxos é a sistemática, a qual inicia a numeração dos átomos de carbono pelo grupo carboxila terminal. Os átomos de carbono de número 2 e 3 adjacentes ao grupo carboxila, são denominados de carbonos α e β , respectivamente, enquanto que o último carbono é o ω - ou n -carbono. A posição da dupla ligação na cadeia carbônica é indicada pelo símbolo Δ (delta), seguido por um número correspondente a posição do carbono em relação ao terminal carboxila. Por exemplo: $\Delta 9$ se refere a dupla ligação entre os carbonos 9 e 10 numerados a partir do grupo carboxila. Contudo, uma prática aceita é descrever a estrutura química das moléculas dos ácidos graxos iniciando pela numeração dos carbonos no grupo metil (ω - ou n -) (ROSE; CONOLY, 1999).

O ácido oleico ($18:1\omega 9$ ou $n9$) tem uma dupla ligação localizada entre os carbonos 9 e 10 numerados a partir do grupo metil final. É um ácido graxo sintetizado por todos os mamíferos, incluindo humanos. Os ácidos graxos poliinsaturados $\omega 3$ ($n-3$) e $\omega 6$ ($n-6$), com até 18 carbonos na sua molécula, não podem ser sintetizados pelos mamíferos, portanto devem ser obtidos pela dieta (ROSE; CONOLY, 1999) e são denominados essenciais.

Existem quatro grandes classes de lipoproteínas separadas em dois grupos: (1) as ricas em triglicerídios, maiores e menos densas, representadas pelos quilomícrons, de origem intestinal, e pelas VLDL, de origem hepática; e (2) as ricas

em colesterol, incluindo LDL e HDL. Existe ainda uma classe de lipoproteínas de densidade intermediária ou *intermediary density lipoprotein* (IDL) (XAVIER et al, 2013).

A VLDL é um importante transportador de TAGs. Fontes de ácidos graxos para a síntese de TAG são a biossíntese hepática, quilomicrons remanescentes e ácidos graxos plasmáticos (DONNELLY et al, 2005). Ácidos graxos que compõem os TAGs dos quilomicrons e do tecido adiposo refletem a dieta, mas em TAG de VLDL é diferente (HEATH et al, 2003). Acredita-se que ácidos graxos de fontes exógenas e endógenas são armazenados no citosol de hepatócitos para formação de TAGs, e estes ao serem incorporados nas VLDLs, resultam em perfil de ácidos graxos que diferem da composição da dieta (VEDALA et al, 2006). No entanto, em situações metabólicas específicas, como na obesidade e no diabetes, há aumento da contribuição dos ácidos graxos a partir de gordura intra-abdominal e intra-hepática e/ou lipogênese na formação de TAG de VLDL (KLAWITTER et al, 2014)

2.4 Enzima Esteroil-CoA Dessaturase

Na década de 1960, iniciaram-se os ensaios *in vitro* de enzimas do metabolismo lipídico, como a Esteroil-CoA Dessaturase (ou delta-9 dessaturase) que foi medida em leveduras, microsomas de fígados de ratos e plantas. Mais tarde, nos anos 1990 e início do século 21, com o advento das análises moleculares e genéticas, foram desenvolvidas técnicas mais modernas para o entendimento das vias de alongação e dessaturação lipídica. Os ácidos graxos necessários para armazenamento e formação de membrana celular não podem ser fornecidos

exclusivamente pela dieta ou pela síntese *de novo* de lípidios, necessitando a participação dessas duas fontes (VANCE; VANCE, 2004).

Estearoil-CoA dessaturase ou *stearoyl-CoA desaturase* (SCD) é a enzima responsável pela síntese de ácidos graxos monoinsaturados (AGM), pela introdução de dupla ligação na posição delta-9 dos ácidos esteárico (18:0) e palmítico (16:0). Esta reação envolve citocromo b5, citocromo b5 redutase, NADPH e molécula de oxigênio (MANABU; NAKAMURA; TAKAYUKI, 2004). Os AGM são utilizados na síntese de triglicerídios, ésteres de colesterol e fosfolípidos (DOBRZYN; BERNARSKI; DOBRZYN, 2015).

O ácido palmítico (16:0) é o principal precursor da biossíntese *de novo* de ácidos graxos. Este ácido graxo sob a ação da enzima elongase incorpora 2 moléculas de carbono, formando o ácido esteárico (18:0) (MANABU; NAKAMURA; TAKAYUKI, 2004). O ácido esteárico, por sua vez, ao receber ação da SCD, pode formar o ácido oleico (18:1 n 9) (Figura 2). Esta conversão é favorecida uma vez que o esteárico (18:0) é, comparativamente, menos solúvel no ambiente intracelular que o ácido oleico para ser armazenado (NTAMBI, 1999).

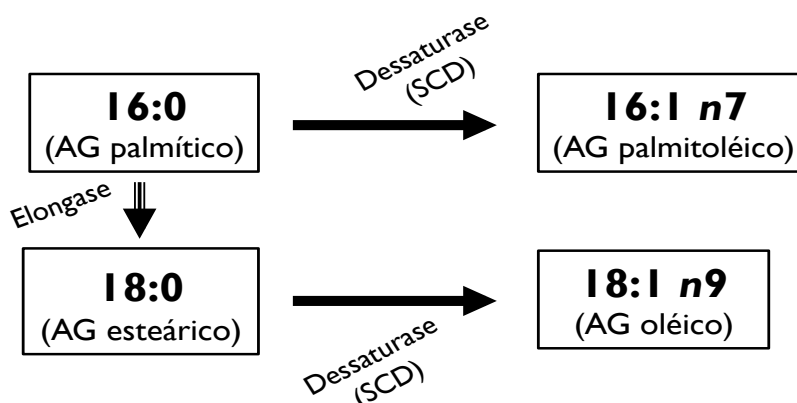


Figura 2. Esquema simplificado da participação da *stearoyl-CoA desaturase* (SCD) na síntese *de novo* de ácidos graxos (AG) (VANCE; VANCE, 2004).

Quatro isoformas de SCD foram identificadas em camundongos (SCD1, SCD2, SCD3 e SCD4) (MIYAZAKI et al, 2003), e duas isoformas (SCD1 e SCD5) foram identificadas no genoma humano (SINNER et al, 2012). SCD1 humana é expressa no tecido adiposo, fígado, pulmões, cérebro, coração, pâncreas e músculo esquelético. SCD5 humana é expressa predominantemente no cérebro e pâncreas, com alguma expressão limitada no coração, rins, pulmões e placenta (BENE; LASKY; NTAMBI, 2001). O papel fisiológico de cada isoforma de SCD e a razão para ter várias isoformas do gene SCD que compartilham considerável homologia de sequência e catalisam a mesma reação bioquímica ainda estão sob investigação (DOBRZYN; BERNARSKI; DOBRZYN, 2015). Portanto, como a SCD1 é a isoforma mais expressa no coração, é comum entre humanos e ratos e também é a mais estudada, será a única abordada nesta discussão.

A expressão da SCD1 é regulada, positivamente, pela insulina, fator de transcrição SREBP1c, receptor X do fígado e fatores dietéticos e celulares, incluindo a glicose, frutose e gordura saturada. Em contrapartida, os ácidos graxos poliinsaturados e leptina exercem regulação negativa do gene da SCD1 (SAMPATH; NTAMBI, 2005).

De acordo com Dobrznyn e colaboradores (2008), alta atividade de SCD1 favorece o armazenamento de gordura, enquanto que a supressão da enzima ativa as vias metabólicas que promovem a queima de gordura e diminui a síntese de lipídios no tecido adiposo branco e no fígado (DOBRZYN; NTAMBI; DOBRZYN, 2008). A deficiência de SCD1 regula positivamente a expressão de genes que estão envolvidos na β -oxidação de ácidos graxos. Entretanto, os mecanismos pelos quais a deficiência de SCD1 afeta a expressão desses genes são ainda desconhecidos

(DOBRZYN; BERNARSKI; DOBRZYN, 2015).

Os estudos em linhagens de camundongos que possuem uma mutação no gene SCD1 forneceram evidências de que a reação envolvendo a SCD1 é um importante ponto de controle no metabolismo lipídico e na regulação do peso corporal (HODSON; FIELDING, 2013). A exemplo disso, tem-se demonstrado que a deficiência de SCD1 resulta em aumento do gasto energético, diminuição da adiposidade corporal devido à ativação de genes que controlam a oxidação dos ácidos graxos (NTAMBI et al, 2002; SAMPATH, NTAMBI, 2014) e aumento da sensibilidade à insulina (SAMPATH; NTAMBI, 2014) (Figura 3). Apesar disso, também foi demonstrada aceleração do processo aterosclerótico e piora da inflamação em ratos com deficiência da SCD1 (BROWN et al, 2008; MACDONALD et al, 2009).

Lopaschuk e colaboradores (2010) relataram que a degradação de TAG no cardiomiócito é acelerada pela estimulação adrenérgica e a síntese de TAG é aumentada em situações de elevadas concentrações de ácidos graxos livres no plasma, como no jejum, estado de fome e diabetes. A restrição calórica progressiva induz um aumento dose-dependente no teor de TAG do miocárdio e uma diminuição da função diastólica em homens magros e saudáveis (HAMMER et al, 2008).

O miocárdio de um adulto obtém de 50-70% de sua energia a partir da β -oxidação de ácidos graxos, que está sob o controle complexo e depende de uma série de fatores, incluindo: 1) o fornecimento de ácido graxo; 2) a presença de substratos energéticos concorrentes (glicose, lactato, cetonas e aminoácidos); 3) a demanda de energia; 4) o suprimento de oxigênio; 5) o controle alostérico da captação de ácidos graxos, esterificação e transporte mitocondrial; e 6) o controle da

função mitocondrial, incluindo o controle direto da β -oxidação de ácido graxo, atividade do ciclo do ácido tricarboxílico e atividade da cadeia de transporte de elétrons (LOPASCHUK et al, 2010).

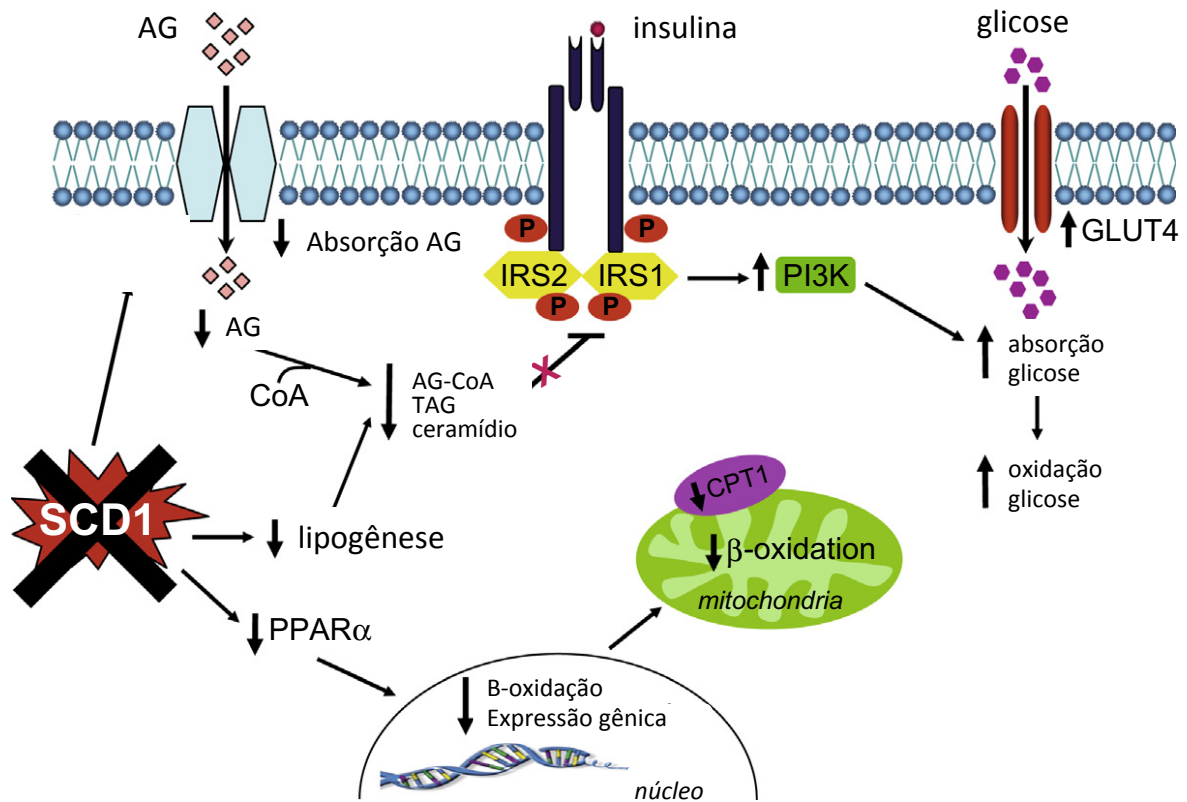


Figura 3. Efeito da deleção de SCD1 sobre os ácidos graxos e vias de oxidação de glicose no coração. (DOBRZYN; BERNARSKI; DOBRZYN, 2015). Siglas: AG, ácido graxo; AG-CoA, ácido graxo coenzima A; CPT1, carnitina palmitoiltransferase; GLUT4, transportador de glicose 4; IRS, substrato do receptor da insulina; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinase; PPAR, receptor ativado pelo proliferador peroxissoma; SCD, *stearoyl-CoA desaturase*; TAG, triacilglicerol.

A maioria dos ácidos graxos submetidos a β -oxidação não é saturada, mas sim, mono ou poliinsaturada. Por exemplo, um dos ácidos graxos mais abundantes no sangue, o ácido oleico (18:1n9), um ácido graxo monoinsaturado. A β -oxidação deste ácido graxo é facilitada por enzimas auxiliares, que incluem 2,4-dienoil-CoA

redutase e enoil-CoA isomerase. Estas enzimas facilitam a formação de uma dupla ligação *trans* no lugar da dupla *cis*, que é necessária para a β -oxidação de ácidos graxos pelas principais enzimas envolvidas nesse processo (LOPASCHUK et al, 2010).

O silenciamento genético da isoforma SCD1 melhora a função cardíaca em ratos obesos leptina-deficientes *ob/ob*, corrigindo as disfunções diastólica e sistólica. A melhora está associada a uma redução da expressão de genes envolvidos no transporte de ácidos graxos e síntese de lipídios no coração, em conjunto com a diminuição dos ácidos graxos livres cardíacos, diglicéridios, triglicéridios, ceramidas e a apoptose reduzida do cardiomiócito (DOBRZYN et al, 2010).

Na figura 4, temos um modelo proposto do efeito da deleção do gene *SCD1* no metabolismo lipídico cardíaco e função do ventrículo esquerdo na deficiência de leptina. A redução do acúmulo de lípidos do miocárdio e a inibição da apoptose induzida por lípidos parecem ser os principais mecanismos responsáveis pela melhoria da função cardíaca em ratos *ob/ob* deficientes em leptina, causada por uma falta de função de SCD1 (DOBRZYN; BERNARSKI; DOBRZYN, 2015).

Evidências indicam que a deficiência de SCD1 resulta no aumento de oxidação de ácido graxo no fígado e no músculo esquelético (DOBRZYN et al, 2005), redução da síntese de lipídios (MIYAZAKI et al, 2004) e aumento da termogênese (LEE et al, 2004). Embora os ácidos graxos saturados palmitato (16:0) e estearato (18:0) não possam ser armazenados e induzam apoptose em células endoteliais arteriais humanas, ácidos graxos insaturados, como oleato e palmitoleato, não são tóxicos e podem ser armazenados em triglicéridios (LISTENBERGER et al, 2003). Além disso, o ácido oleico desempenha um papel

importante no metabolismo da célula, regulando a fosforilação de proteínas e modulando a expressão de genes (DZIEWULSKA et al, 2012).

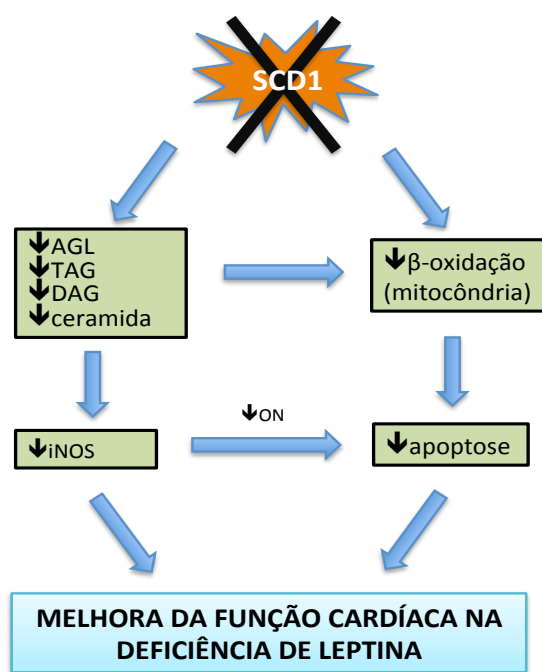


Figura 4. Efeito da deleção do gene *SCD1* no metabolismo lipídico cardíaco e função do ventrículo esquerdo na deficiência de leptina (DOBRZYN; BERNARSKI; DOBRZYN, 2015). Siglas: AGL, ácido graxo livre; TAG, triacilglicerol; DAG, diacilglicerol; iNOS, *inducible nitric oxide synthase* ou óxido nítrico sintase induzível; ON, óxido nítrico; SCD, *stearoyl-CoA desaturase*.

Há também evidências de que a disfunção cardíaca, arritmias, cardiomiopatia e doença cardíaca congestiva podem ser conseqüências diretas de obesidade e resistência à leptina, devido a sobrecarga de ácidos graxos nos cardiomiócitos e acúmulo de lipídios no coração. Estudos realizados em seres humanos usando espectroscopia de ressonância magnética indicam que a gordura de cardiomiócitos correlaciona-se com enchimento diastólico prejudicado, mesmo em voluntários obesos aparentemente assintomáticos. Uma das razões propostas é que o excesso de ácidos graxos, e/ou seus metabólitos, pode induzir a apoptose de cardiomiócitos,

o qual é uma causa direta de cardiomiopatia lipotóxica e insuficiência cardíaca (SZCZEPANIAK et al, 2007).

Peter e colaboradores (2008), em estudo com células endoteliais humanas, afirmaram que o acúmulo de lípidos celulares por si só não é tóxico inicialmente. Em vez disso, a deposição do excesso de ácido graxo em tecidos lipídicos retira estes metabólitos das vias que exerceriam efeitos deletérios. O armazenamento rápido de lípidos pode ser um mecanismo para proteger as células endoteliais da ocorrência de pico de circulação de ácidos graxos pós-prandiais. No entanto, em estados crônicos de aumento desses ácidos graxos, quando a capacidade celular de armazenamento é excedida, seu nível intracelular pode aumentar e exercer efeitos tóxicos. Além disso, o acúmulo de triglicerídios em tecidos não adiposos está associado com resistência à insulina, hiperlipidemia e obesidade.

Rabkin e Lodha (2009) demonstraram efeito protetor de baixas concentrações de ácido oleico em cardiomiócitos expostos ao ácido graxo esteárico (18:0). Dobrzyn e colaboradores (2012) estudaram o efeito da suplementação dietética de trioleato (TO) e de triestearato (TS), em ratos, sobre o metabolismo cardíaco. Seus resultados demonstraram que houve aumento do armazenamento de TAG e da oxidação de ácidos graxos, bem como redução da absorção de glicose e aumento dos níveis de ácido oleico no miocárdio de ambos os grupos. Em ratos TS, o aumento dos níveis de oleato foi associado à superexpressão de SCD1 cardíaca, enquanto que no grupo TO, a expressão da enzima foi reduzida. Além disso, os resultados obtidos mostraram que a síntese endógena de oleato no miocárdio é capaz de compensar uma deficiência do ácido graxo da dieta. Estes dados indicam a importância da SCD1 em manter os níveis intracelulares de ácido oleico e sugerem que oleato desempenha um papel significativo na regulação do substrato

energético cardíaco.

2.4.1 Índice de dessaturação delta-9

Attie e colaboradores (2002) foram os pioneiros em sugerir o uso do índice de dessaturação delta-9, calculado pela razão dos ácidos graxos 16:1n7/16:0 ou 18:1n9/18:0 do sangue (razão entre produto e precursor), como medida substitutiva para estimar a atividade da SCD1 e encontraram uma associação positiva com hipertrigliceridemia. Posteriormente, outros autores também encontraram relação entre este índice e marcadores de doença cardiovascular, como inflamação (PETERSSON et al, 2007) e resistência à insulina (RISÉRUS; ARNLOV; BERGLUND, 2007).

Harding e colaboradores (2015) estudaram, em cães, o efeito de uma dieta rica em carboidratos sobre a biossíntese *de novo* de ácidos graxos no fígado. Os resultados mostraram que a superalimentação com carboidratos aumentou em 2,8 vezes a produção de ácido palmítico, em 3,4 vezes de esteárico e em 11 vezes a produção de ácido oleico ao longo de um período pós-prandial de 8 horas. O índice de dessaturação delta-9 (18:1n9/18:0) foi superior nos momentos 2 e 6 horas pós-prandiais no grupo que recebeu maior carga glicídica, representando um padrão de mudança que significa aumento da atividade da SCD1 devido ao consumo de carboidratos.

Um estudo prospectivo com homens que avaliou a relação entre índices de dessaturação (delta-9, delta-6 e delta-5) e mortalidade, encontrou que o índice de dessaturação delta-9, calculado pela razão sérica de 16:1n7/16:0, foi preditor tanto

de mortalidade por qualquer causa como de mortalidade cardiovascular, e que esta relação foi independente de tabagismo, atividade física, índice de massa corporal (IMC), colesterol total e HAS. A razão 18:1n9/18:0 foi preditora de mortalidade por qualquer causa, mas não foi associada com mortalidade por causa cardiovascular (WARENSJÖ et al, 2008).

Em estudo transversal de Eva Warensjö e colaboradores (2009), o índice de dessaturação delta-9 (nas razões 16:1n7/16:1 e 18:1n9/18:0) analisados nos ácidos graxos livres, fosfolipídios e triglicerídios do tecido adiposo se mostrou fortemente correlacionados entre si, em humanos. Um dos resultados indicou que a razão 18:1n9/18:0 dos triglicerídios do tecido adiposo ($r=0,35$, $p<0,001$) e dos ácidos graxos livres do sangue ($r=0,15$, $p<0,009$) correlacionaram positivamente com o IMC.

2.5 Prevenção secundária das doenças cardiovasculares

De acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), a base para a prevenção de eventos cardiovasculares tem sido, nas últimas décadas, o controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular.

O controle da pressão arterial efetivamente diminui a chance de eventos cardiovasculares, sobretudo de acidente vascular cerebral (AVC). O DM aumenta, significativamente, o risco de doença aterosclerótica, sendo que pacientes com DM apresentam aumento em até três vezes na incidência de DCV (LUSCHER et al, 2003).

Hoje está claro que diferentes padrões dietéticos modulam diferentes aspectos do processo aterosclerótico e fatores de risco cardiovasculares, como níveis lipídicos no plasma, resistência a insulina e metabolismo glicídico, pressão arterial, fenômenos oxidativos, função endotelial e inflamação vascular. Conseqüentemente, o padrão alimentar interfere na chance de eventos ateroscleróticos (SANTOS et al, 2013). Ao longo dos últimos anos, cada vez mais atenção tem sido dada aos padrões alimentares e sua atuação no tratamento das doenças DCV (MOZAFFARIAN; APPEL; VAN HORN, 2011; MICHA et al, 2012)

O consumo de gordura saturada e *trans* é, classicamente, relacionado com elevação do LDL plasmático e aumento de risco cardiovascular (SANTOS et al, 2013), sendo a sua redução a primeira meta lipídica para prevenção da doença cardiovascular. A substituição de gordura saturada da dieta por mono e poliinsaturada é considerada uma estratégia para o melhor controle da hipercolesterolemia e conseqüente redução da chance de eventos clínicos (XAVIER et al, 2013).

As repercussões da ingestão de gordura, no entanto, não se restringem ao metabolismo lipídico; o tipo de gordura ingerida pode influenciar também outros fatores de risco, como a resistência à insulina e a pressão arterial (SANTOS et al, 2013).

A redução dos níveis plasmáticos de LDL diminui a chance de eventos cardiovasculares, seja no caso de quem já apresentou um evento (prevenção secundária), seja no de quem nunca o apresentou (prevenção primária). Além disso, a remoção do excesso de lipídios da parede vascular é um mecanismo antiaterogênico chave que as HDL exercem no organismo (BARTER, 2005).

A *American Heart Association* recomenda a meta de LDL <100mg/dL para todos os pacientes com doença coronariana ou outras formas clínicas de doença aterosclerótica e, para aqueles de alto risco, é razoável ter como meta LDL <70mg/dL. Quando LDL for superior a 100mg/dL, a terapia com estatinas deverá ser utilizada para atingir, pelo menos, uma redução de 30%. Quando o valor de 70mg/dL for escolhido para tratamento, pode ser prudente aumentar a terapia com estatina de forma gradual para determinar a resposta de um paciente e tolerância. Além disso, se não for possível atingir níveis de LDL <70mg/dL devido a uma linha de base elevada, geralmente é possível obter reduções maiores que 50% com combinações de fármacos (SMITH et al, 2011).

Com relação ao componente inflamatório, embora não exista comprovação inequívoca que terapias dirigidas especificamente para a redução da inflamação reduzam o risco cardiovascular, pode-se aventar a hipótese de que estratégias medicamentosas ou modificações de estilo de vida que limitem o processo inflamatório limitem a progressão das placas de ateroma e/ou reduzam a sua vulnerabilidade à ruptura (SANTOS et al, 2013). Adicionalmente, o consumo excessivo de lipídios saturados e *trans* e de alimentos ricos em açúcar ativa o sistema imunológico inato, pela produção de citocinas pró-inflamatórias associada a uma redução de citocinas anti-inflamatórias (ESPOSITO; GIUGLIANO, 2006).

Segundo a Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular, a educação alimentar é primordial, com ênfase na redução da quantidade calórica e diminuição de gorduras e carboidratos simples para os indivíduos com excesso de peso. Além de estímulo ao consumo de mais frutas, vegetais, alimentos integrais e gorduras mono e poliinsaturadas (HERDY et al, 2014).

Nesse contexto de manejo das DCV pela alimentação, diversos autores estudaram a associação entre consumo de nutrientes e atividade da SCD1. Sampath e Ntambi em 2005 descreveram que a expressão da SCD1 é positivamente regulada pela glicose, frutose e ácidos graxos saturados, enquanto que é negativamente regulada por ácidos graxos poliinsaturados (SAMPATH; NTAMBI, 2005). Outros autores demonstraram uma estreita relação entre o consumo de carboidratos simples e atividade da SCD1, estimada pelo índice de dessaturação delta-9 (ATTIE et al, 2002; KLAWITTER et al, 2014; HARDING et al, 2015). Em estudo prospectivo, em humanos, uma dieta com 75% de carboidratos, durante 3 dias resultou em aumento de 15% e 10% dos índices 16:1n7/16:0 e 18:1n9/18:0, respectivamente, medidos a partir dos ácidos graxos das VLDL, com $p < 0,05$ (KLAWITTER et al, 2014).

A SCD, como um potencial alvo terapêutico, e atividade da SCD1 (índice de dessaturação delta-9), como um novo biomarcador, poderão auxiliar no controle da epidemia global de DM e obesidade, futuramente. Apesar de um amplo número de terapias disponíveis, os desafios de perder peso e controlar os níveis glicêmicos permanecem como obstáculos terapêuticos para estes pacientes (KLAWITTER et al, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar a relação entre índice de dessaturação delta-9 e variáveis que expressam risco cardiovascular em pacientes com eventos clínicos de doença aterosclerótica.

3.2 Específicos

- Calcular o índice de dessaturação delta-9, como estimativa da atividade da esteroil-CoA dessaturase, em pacientes com eventos clínicos de doença aterosclerótica;

- Estabelecer se há associação do índice de dessaturação delta-9 com variáveis antropométricas, clínicas, bioquímicas e de consumo de nutrientes em pacientes com eventos clínicos de doença aterosclerótica;

- Investigar se o índice de dessaturação delta-9 está associado ao aumento do risco cardiovascular após 6 meses de acompanhamento clínico nutricional.

4 MÉTODOS

4.1 Delineamento do Estudo

Estudo de coorte prospectiva realizado no período de setembro de 2013 a abril de 2015 com 48 indivíduos. A busca ativa de voluntários ocorreu no ambulatório de cardiologia, no Programa de Reabilitação Cardíaca e no Centro de Medicina Nuclear (especificamente pacientes que realizaram cintilografia do miocárdio) no Hospital Universitário de Brasília-DF.

4.2 Critérios de elegibilidade dos participantes

A participação dos indivíduos no estudo foi condicionada pelos critérios de elegibilidade, conforme descritos a seguir, distintos em critérios de inclusão e exclusão.

4.2.1 Critérios de inclusão

Adultos \geq 45 anos de ambos os sexos;

Qualquer evidência de doença arterial coronariana (DAC) nos últimos 10 anos, conforme definido por qualquer um dos seguintes critérios:

- ✓ História de angina (diagnóstico clínico, mesmo sem exames complementares);
- ✓ História de infarto do miocárdio ou síndrome coronariana aguda;

- ✓ História de anormalidade no movimento segmentar da parede cardíaca na ecocardiografia (mesmo que sem sintomas) ou um defeito segmentar fixo no teste por imagem de radionuclídeo (mesmo que sem sintomas);
- ✓ História de positividade a um teste de esforço com radionuclídeos, teste de esforço na ecocardiografia ou testes de esforço cardiovascular farmacológico demonstrando isquemia cardíaca;
- ✓ História de angiografia coronariana ou angiotomografia coronariana com estenose aterosclerótica $\geq 50\%$ do diâmetro de qualquer artéria coronária;
- ✓ ECG com ondas-q patológicas em duas derivações contíguas.
- ✓ Hospitalização atual ou prévia por angina instável.

Qualquer evidência de AVC isquêmico ou ataque isquêmico transitório (AIT) nos últimos 10 anos, conforme definido por qualquer um dos seguintes critérios:

- ✓ Diagnóstico médico de AVC ou AIT;
- ✓ Evidência de acidente vascular cerebral prévio na tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética;

Doença Arterial Periférica (DAP) nos últimos 10 anos, definido por diagnóstico médico de história atual ou anterior de qualquer um dos seguintes critérios:

- ✓ Claudicação intermitente;
- ✓ Amputação por causa arterial;
- ✓ Cirurgia vascular para doença aterosclerótica;
- ✓ Relação tornozelo/braço $< 0,90$ de pressão arterial sistólica em qualquer perna em repouso;
- ✓ Estudo angiográfico ou doppler demonstrando estenose $> 70\%$ em uma artéria não cardíaca.

4.2.2 Critérios de exclusão

- ✓ Recusa em fornecer Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- ✓ Condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impeça a obtenção de dados clínicos fidedignos (definida pelo julgamento clínicos dos investigadores);
- ✓ Expectativa de vida menor do que 6 meses (exemplo: neoplasia maligna metastática ou outras definidas conforme julgamento clínico dos investigadores);
- ✓ Gravidez ou lactação;
- ✓ Insuficiência hepática com história prévia de encefalopatia ou anasarca;
- ✓ Insuficiência Renal com indicação para diálise;
- ✓ Insuficiência cardíaca congestiva;
- ✓ Pacientes com transplante de órgãos prévios;
- ✓ Cadeirantes;
- ✓ Dificuldade em receber dieta por via oral.

4.3 Rotina do estudo

Foram convidados a participar do estudo pacientes selecionados pelos critérios de elegibilidade que frequentam o ambulatório de cardiologia, realizaram exames de cintilografia do miocárdio e participaram do Programa de Reabilitação Cardíaca no HUB.

O convites foram realizados pessoalmente ou por ligação telefônica, pelo pesquisador, a depender da acessibilidade ao convidado. Para aqueles indivíduos

cujo primeiro contato foi telefônico, houve uma breve explicação do estudo à distância, sendo então, solicitado a comparecer ao ambulatório do HUB para confirmação dos critérios de elegibilidade e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Ao aceitar participar do estudo, deu-se início a coleta de dados antropométricos, sociais e clínicos. Neste momento foram solicitados exames bioquímicos para posterior avaliação. O detalhamento dos métodos para coleta de dados encontra-se no item 4.4.

Após 15 dias da data do aceite, os participantes realizaram a primeira consulta, quando se aplicou o recordatório alimentar de 24h (R24h). Na consulta foi discutido com o paciente os resultados dos exames bioquímicos e realizou-se a orientação nutricional qualitativa para controle dos fatores de risco, conforme detalhado no item 4.5. Neste momento foram solicitados novos exames bioquímicos para apresentação na consulta de 6 meses.

Aos 6 meses do início do estudo, todos os participantes foram convidados a retornar ao ambulatório do HUB para nova coleta de dados (antropométricos, de consumo de nutrientes e clínicos).

4.4 Variáveis do estudo

4.4.1 Antropométricas

Peso e altura

Material: balança digital com estadiômetro acoplado, marca Filizola® com precisão de 50g e 0,5cm.

Técnica para aferição do peso: O paciente foi posicionado no centro do equipamento, descalço, sem adornos, com o mínimo de roupas, tendo os calcanhares juntos e o restante dos pés levemente afastados e com os braços estendidos ao longo do corpo. O peso do paciente foi medido e anotado duas vezes.

Técnica para aferição da altura: O paciente foi posicionado sem calçados e com a cabeça livre de adereços, no centro do equipamento, de pé, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, com a cabeça erguida, olhando para um ponto fixo na altura dos olhos. A altura do paciente foi medida e anotada duas vezes.

Circunferências

Material: Fita métrica inelástica.

Técnica: Para a realização da medida o plano da fita esteve adjacente à pele e suas bordas. Os valores das circunferências são expressos em centímetros (cm) com até 1 casa decimal. Foram medidas e anotadas duas vezes.

Circunferência da cintura: medida no ponto médio entre o último arco costal e crista ilíaca na fase final da expiração.

Circunferência do pescoço: medida entre a cricóide e a cartilagem tireoidea.

Índice de massa corporal

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso atual do paciente pelo quadrado de sua altura em metros. Para adultos, considerou-se excesso de peso valores de IMC acima de 24,99kg/m² (WHO, 1995); para idosos, o ponto de corte para excesso de peso foi IMC acima de 26,99kg/m² (Peláez et al, 2000).

4.4.2 Sociais

Estado civil

Classificado da seguinte forma: solteiro, casado (considerou-se casamento legal ou “morar junto”), viúvo, separado (considerou-se divórcio legal ou abandono de lar).

Escolaridade

Classificada de acordo com os anos de estudo, nos seguintes níveis: analfabeto (nenhum estudo), ensino fundamental 1 (completo ou incompleto), ensino fundamental 2 (completo ou incompleto), ensino médio (completo ou incompleto) e ensino superior (completo ou incompleto).

4.4.3 Consumo de nutrientes

Para a avaliação da ingestão de nutrientes foi utilizado o R24h com auxílio de um álbum fotográfico com padronização de medidas caseiras. Os R24h foram coletados em dias da semana entre terça e sexta-feira, para avaliar o consumo

alimentar usual. Os participantes foram instruídos a responder somente pelo dia anterior à consulta e foram questionados “qual dia da semana foi ontem?”, a fim de garantir o sucesso das respostas. Todos os alimentos, de cada refeição, foram anotados e quantificados em medida caseira ou gramatura. O teor de sódio dos alimentos foi diferenciado pelos termos “domicílio”, para aqueles que relataram realizar restrição de sal de cozinha no almoço e jantar; e “restaurante” para aqueles que não fizeram restrição de sal ou se alimentaram fora de casa. Para a análise da composição nutricional de energia e nutrientes dos R24h obtidos, foi utilizado um sistema computadorizado (Nutri quanti®) (GALANTE, 2007), o qual prioriza as tabelas brasileiras de composição nutricional de alimentos. O formulário para registro dos R24h encontram-se no APÊNDICE I.

4.4.4 Clínicas

Foram coletadas informações acerca dos seguintes fatores de risco de todos os participantes: diagnóstico médico de HAS, DM e DLP, além de história familiar de DAC ou AVC.

Pressão arterial

A pressão arterial foi aferida por método indireto com a técnica auscultatória com uso de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio BD®. O procedimento seguiu as normas adotadas pelas VI Diretrizes brasileiras de hipertensão (2010).

Medicação em uso

Foram coletadas informações sobre todas as medicações em uso, sendo apresentadas apenas as de maior importância no contexto cardiovascular. Tais

medicações foram classificadas em antihipertensivas, hipoglicemiantes, hipolipemiantes e anticoagulantes.

Tabagismo

Todos os participantes foram questionados acerca do hábito de fumar e foram classificados da seguinte forma: fumante, pessoa que faz uso diário de pelo menos um dos produtos do tabaco (cigarro, charuto, cachimbo e outros produtos de fumaça), independente de há quanto tempo fuma diariamente; ex-fumante, pessoa que, no passado, fez uso de pelo menos um dos produtos do tabaco, ou de forma ocasional por um período de três meses ou mais, ou diariamente por um período de um mês ou mais; nunca fumou, pessoa que nunca fez uso dos produtos do tabaco.

Atividade física

Todos os participantes foram classificados de acordo com suas atividades físicas, que ocorreu da seguinte forma: sedentário, aquele que realiza trabalhos domésticos, caminhadas em atividades cotidianas e/ou ficam sentados por várias horas; atividade leve, aquele que realiza caminhadas a 6,4km/h, além das atividades relacionadas ao fator de atividade física sedentário; média atividade, aquele que realiza exercício aeróbico, corrida, natação, além das atividades relacionadas ao fator de atividade física sedentário; alta atividade, aquele que realiza ciclismo, pula corda, além das atividades relacionadas ao fator de atividade física sedentário.

Bioquímica

A coleta de sangue periférico foi realizada no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário de Brasília. Todos os pacientes foram orientados a seguir 12 horas de jejum antes da coleta de sangue. Foram analisados o lipidograma (colesterol total por esterase-oxidase; HDL-c por homogênio direto; LDL-c e VLDL-c pela fórmula de Friedewalds e; triglicerídios por oxidase-peroxidase), glicemia (por

hexoquinase), hemoglobina glicada (por cromatografia de troca catiônica - HPLC); proteína-C reativa (por nefelometria, técnica utilizada para medir a difração da luz ao passar por uma solução contendo complexos imunológicos).

Um tubo extra com EDTA com 4mL de sangue foi coletado para análise da composição de perfil de ácidos graxos do plasma. A centrifugação do sangue para separação do plasma foi realizada sob temperatura de 8°C, a 2500rpm durante 10min no laboratório de Bioquímica da Nutrição do Núcleo de Nutrição da Universidade de Brasília. A quantidade de 1mL de plasma foi separada e congelada em *freezer* a -80°C para posterior extração lipídica. A extração dos lipídios totais plasmáticos foi feita de acordo com o método de Folch, Less e Stanley (1957), utilizando solução de clorofórmio com metanol na proporção 2:1 (v/v). A mistura foi agitada em vortex por 1 minuto e centrifugada por 5 minutos a 2500rpm em temperatura ambiente, para separação em fases. A fase orgânica inferior, que contém os lipídios, foi retirada e filtrada em filtro de papel e transferida para tubo previamente pesado. Em seguida, o solvente foi evaporado sob gás nitrogênio e deixado em dessecador por 40 minutos. Os ácidos graxos totais foram esterificados por metilação ácida. Foram adicionados 1,5mL de metanol e 300µL de HCl a 8% em metanol à amostra. A mistura foi agitada em vortex por 1 minuto e submetida à temperatura de 100°C por 60 minutos (HAMILTON et al, 1992). A amostra foi então resfriada rapidamente em água corrente e foi adicionado 1mL de hexano e 1mL de água destilada. Após a agitação em vortex, aguardou-se a separação espontânea em duas fases e foi retirada a porção superior (do hexano). Foi feita a secagem em gás nitrogênio e eluída em 200µL de hexano para conservação em *vial* de vidro com tampa de polipropileno em *freezer* a -20°C, até a injeção no cromatógrafo à gás.

Foi injetado 1 μ L de amostra no cromatógrafo à gás, modelo GC 17A – Shimadzu, com separação realizada em coluna capilar flexível de sílica de alta resolução SP2560 (marca Supelco®) com dimensão de 100m de comprimento e 0,25mm de diâmetro interno, segundo Ratnayake (2004). O gás de arraste utilizado foi o hidrogênio e os gases responsáveis pela manutenção de chama foram o oxigênio e o nitrogênio. O gradiente de temperatura utilizado foi 125°C por 3 minutos, 125-170°C a 10°C/minuto, 170°C por 5 minutos, 170-175°C a 5°C/minuto, 175°C por 1 minuto, 175-185°C a 2°C/minuto, 185°C por 1 minuto, 185-195°C a 1°C/minuto, 190°C por 1 minuto, 190-240°C a 5°C/minuto, 240°C por 8 minutos. O tempo de corrida total foi de, aproximadamente, 45 minutos. O detector por ionização de chama (*FID – Flame Ionization Detector*) a 250°C foi utilizado para detecção dos picos dos ácidos graxos.

Os ácidos graxos foram identificados por comparação com o tempo de retenção de padrões de ácidos graxos (Sigma®), utilizados como padrões externos. Os resultados foram expressos em percentual de área de detecção do ácido graxo em relação à área total dos ácidos graxos identificados nos cromatogramas.

Para análise dos resultados foram calculados os índices de dessaturação delta-9 (ID) dos pacientes a partir da razão entre os ácidos graxos sanguíneos oleico e esteárico (18:1n9/18:0) no momento basal do estudo. Os pacientes foram classificados em grupos de acordo com a mediana do valor do ID. Aqueles que ficaram na metade inferior, integraram o grupo “ID menor”; aqueles com maior valor do índice integraram o grupo “ID maior”.

4.5 Orientações nutricionais

Para orientação nutricional qualitativa foram consideradas recomendações específicas para as comorbidades individuais relacionadas às doenças cardiovasculares, como: excesso de peso, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes. Foram estimulados, por exemplo, o fracionamento alimentar em 5 ou 6 refeições por dia, consumo de frutas e hortaliças, cereais integrais, laticínios desnatados e carnes sem gordura aparente. As recomendações seguiram a V Diretriz de Dislipidemia do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013), a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005) e as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010) (ANEXO I).

4.6 Sistema de entrada de dados

O gerenciamento dos dados utilizou o Sistema EDC (*Electronic Data Capture*), um sistema computadorizado para a coleta de dados clínicos em formato eletrônico para uso principalmente em estudos clínicos humanos. Todos os dados antropométricos, sociais e clínicos foram registrados em *case report forms* (CRFs), foram transcritos através de prontuário-Web e enviados para o centro coordenador central e incorporados em um banco de dados de validação (APÊNDICE II).

4.7 Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, a depender da normalidade da distribuição dos dados avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. A comparação entre os grupos no período basal ocorreu por teste *t* de *Student* quando houve distribuição normal, e teste de *Mann-Whitney* quando não houve normalidade. As variáveis categóricas foram apresentadas em valor absoluto e percentual e comparadas com teste de Qui-quadrado entre os grupos. Para análise de “antes X depois”, utilizamos teste de Wilcoxon para amostras relacionadas. A análise de interação “grupo X tempo” foi feita com ANOVA não-paramétrica (BRUNNER; LANGER, 2000). Foi realizada análise de regressão logística para verificar mudança do risco cardíaco após acompanhamento de 6 meses. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programas estatístico SPSS Statistics versão 21.0 e Microsoft Office Excel 2007 para Windows. Foram considerados estatisticamente significantes valores “*p*” menores que 0,05.

4.8 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília. Número do Parecer: 193/12 (ANEXO II). Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO III).

4.9 Patrocinador

O Instituto de Pesquisa do Hospital do Coração (IP-HCor) em São Paulo-SP em parceria com o Ministério da Saúde (MS) iniciou uma pesquisa sobre o Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na prevenção secundária dos pacientes com doenças cardiovasculares. Trata-se de um estudo nacional, multicêntrico, elaborado e coordenado por pesquisadores do IP-HCor, pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). A amostra foi oriunda da população de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em 40 centros de referência em cardiologia nas 5 regiões do Brasil. Para a condução do estudo foram contemplados os gastos com a realização de exames durante a visita inicial e de 6 meses, além do gasto com transporte dos pacientes para as consultas.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão serão apresentados no formato de artigo científico que será submetido ao periódico *European Journal of Nutrition*.

Título: Associação entre índice de dessaturação delta-9 e fatores de risco cardiovascular em pacientes com eventos clínicos de doença aterosclerótica: um estudo prospectivo

RESUMO

Introdução: O Índice de Dessaturação delta-9 (ID9) é uma medida que estima a atividade da esteroil-CoA dessaturase, uma enzima que participa da biossíntese de ácidos graxos monoinsaturados. A sua relação com doenças cardiovasculares ainda não está bem estabelecida, apesar de sua elevação ter sido associada ao prognóstico negativo. No presente estudo foi verificada a relação entre ID9 e variáveis que expressam risco cardiovascular em pacientes com doença aterosclerótica.

Métodos: estudo de coorte composto por 48 indivíduos com idade a partir de 45 anos com doença aterosclerótica. Os voluntários receberam orientação nutricional no momento basal e foram acompanhados por 6 meses. Coletou-se dados sobre consumo alimentar, antropometria, dados clínicos, medicação e exames bioquímicos cardiovasculares. Os participantes foram divididos em 2 grupos a partir da mediana do ID9 calculado pela razão entre os ácidos graxos oleico e esteárico (18:1n9/18:0) plasmáticos.

Resultados: os valores de VLDL e triglicerídios basais tiveram médias significativamente maiores no grupo com ID9 maior ($p=0,003$) comparado aos com ID9 abaixo da mediana. Não houve diferença quanto a prevalência de fatores de risco, consumo de nutrientes e variáveis antropométricas entre os grupos. Após 6 meses, houve aumento de colesterol total, VLDL e triglicerídios no grupo com menor ID9 e aumento do índice de massa corporal (IMC) no grupo de maior ID9 ($p=0,040$). Observou-se interação entre os dois grupos após 6 meses, na qual o grupo com ID9 maior apresentou aumento significativo no IMC ($p=0,043$).

Conclusão: Os resultados deste estudo permitem concluir que o ID9 está associado com variáveis que expressam risco cardiovascular, como VLDL e triglicerídios sanguíneos, e os valores aumentados de ID9 podem resultar em maior IMC após 6 meses neste grupo de pacientes.

Palavras-chave: esteroil-CoA dessaturase; doença cardiovascular; doença aterosclerótica; índice de dessaturação; ácidos graxos; triglicerídios.

INTRODUÇÃO

Em pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC), o controle dos fatores de risco secundários tem o objetivo de evitar eventos recorrentes (ZENGIN et al, 2015). Hoje está claro que padrões dietéticos modulam diferentes aspectos do processo aterosclerótico e fatores de risco cardiovasculares, tais como níveis lipídicos no plasma, resistência a insulina, pressão arterial, fenômenos oxidativos, função endotelial e inflamação vascular (SANTOS et al, 2013).

Dentre os mecanismos pelos quais os ácidos graxos dietéticos influenciam a doença cardiovascular, estudos recentes sugerem que a enzima esteroil coenzima-A dessaturase (SCD), responsável pela síntese endógena de ácido graxo monoinsaturado (AGM), pode levar a mudanças metabólicas no cardiomiócito (DOBRZYN et al, 2015). As SCD são enzimas que introduzem dupla ligação no carbono 9 da cadeia carbônica de ácidos graxos saturados palmítico (16:0) e esteárico (18:0), tornando-os insaturados (MANABU; NAKAMURA; TAKAYUKI, 2004). A baixa expressão do gene da SCD1 parece atuar diminuindo a incorporação e a oxidação de ácidos graxos e aumentando o transporte de glicose e sua oxidação pelo tecido cardíaco (DOBRZYN et al, 2012).

Para estimar a atividade da SCD em humanos, Attie e colaboradores (2002) validaram o uso do Índice de Dessaturação delta-9 (ID9), calculado pela razão dos ácidos graxos 16:1n7/16:0 ou 18:1n9/18:0 do sangue. A razão entre o ácido graxo produto da dessaturação e o seu substrato, o ácido graxo saturado, mostrou estar associado a marcadores de doença cardiovascular, particularmente com os níveis de triglicerídeos no sangue. Subseqüentes estudos demonstraram ainda, sua relação com a inflamação (PETERSSON et al, 2007), resistência a insulina

(RISÉRUS; ARNLOV; BERGLUND, 2007) e batimento cardíaco (EBBESSON et al, 2012). O ritmo cardíaco, por sua vez, é importante marcador de arritmia cardíaca e morte súbita (EBBESSON et al, 2012).

Diversos autores estudaram a associação entre consumo de nutrientes e atividade da SCD. Sampath e Ntambi em 2005 descreveram que a expressão da SCD é positivamente regulada pela glicose, frutose e ácidos graxos saturados, enquanto que é negativamente regulada por ácidos graxos poliinsaturados. Outros autores demonstraram uma estreita relação entre o consumo de carboidratos simples e atividade da SCD, estimada pelo índice de dessaturação delta-9 (ATTIE et al, 2002; KLAWITTER et al, 2014; HARDING et al, 2015).

Assim, o presente estudo teve como objetivo verificar a associação entre ID9 (18:1n9/18:0) sanguíneo e variáveis que expressam risco cardiovascular e variáveis de consumo em pacientes com doença aterosclerótica. Adicionalmente, o estudo investigou a associação do ID9 sobre a piora do risco cardiovascular em um acompanhamento clínico nutricional de 6 meses.

MÉTODOS

Desenho e sujeitos do estudo

Estudo de coorte realizado no Hospital Universitário de Brasília (HUB), Distrito Federal, no período de setembro de 2013 a abril de 2015. Participaram do estudo pacientes com idade a partir de 45 anos, de ambos os sexos, com evidência de doença arterial coronariana (DAC) nos últimos 10 anos caracterizada por angina, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou síndrome coronariana aguda, positividade a um teste de esforço demonstrando isquemia cardíaca, estenose aterosclerótica $\geq 50\%$ do

diâmetro de qualquer artéria coronária; com evidência de acidente vascular cerebral (AVC) nos últimos 10 anos caracterizada por diagnóstico médico de AVC, evidência de AVC por tomografia computadorizada ou ressonância magnética; e/ou doença arterial periférica nos últimos 10 anos caracterizada por claudicação intermitente, cirurgia vascular para doença aterosclerótica e estenose >70% em uma artéria não cardíaca.

A exclusão de pacientes seguiu os seguintes termos: recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), condição psiquiátrica ou neurocognitiva que impedisse a obtenção de dados clínicos fidedignos, insuficiência hepática com história prévia de encefalopatia ou anasarca, insuficiência renal com indicação para diálise, insuficiência cardíaca congestiva, pacientes com transplante de órgãos prévios, cadeirantes e que apresentassem dificuldade em receber dieta por via oral.

Termos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília. Número do Parecer: 193/12. Todos os participantes do estudo assinaram o TCLE.

Rotina do estudo

Após aceitar participar do estudo, o paciente compareceu a três encontros. No primeiro, fez-se a coleta de dados antropométricos, fatores de risco, medicação em uso e aferição de pressão arterial. No segundo encontro, aos 15 dias, os participantes realizaram consulta com coleta de recordatório alimentar de 24h (R24h), avaliou-se os exames bioquímicos e realizou-se a orientação nutricional

qualitativa. Neste momento foram solicitados novos exames bioquímicos para apresentação na consulta posterior. Aos 6 meses do início do estudo, todos os participantes foram convidados a retornar ao ambulatório do HUB para nova coleta de dados.

Para orientação nutricional foram consideradas recomendações para as comorbidades individuais, seguindo as recomendações nacionais descritas na V Diretriz de Dislipidemia do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013), a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005) e as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010).

As variáveis de estudo foram as seguintes: antropométricas (peso, altura, índice de massa corporal - IMC, circunferência da cintura e circunferência do pescoço); estado civil (solteiro, casado, viúvo e separado); escolaridade (analfabeto, fundamental 1, fundamental 2, médio e superior); medicações em uso (antihipertensivos, hipoglicemiantes, hipolipemiantes, anticoagulantes), fatores de risco para DCV (HAS, DM, DLP, excesso de peso, DAC na família, atividade física e tabagismo); consumo de nutrientes por R24h; pressão arterial e exames laboratoriais (glicemia, hemoglobina glicada, lipidograma e proteína-C reativa coletados e analisados no laboratório de análises clínicas do HUB). Para adultos, considerou-se excesso de peso valores de IMC acima de $24,99\text{kg/m}^2$ (WHO, 1995); para idosos, o ponto de corte para excesso de peso foi IMC acima de $26,99\text{kg/m}^2$ (Peláez et al, 2000).

Perfil de Ácidos graxos plasmáticos

Para análise de composição dos ácidos graxos foram coletados 4mL de sangue em tubo com anticoagulante EDTA. O sangue foi centrifugado para

separação do plasma sob temperatura de 8°C, a 2500rpm por 10min, separando-se 1mL de plasma e congelando-o a -80°C para posterior extração lipídica. A extração dos lipídios totais séricos foi feita de acordo com Folch e cols. (1957), utilizando solução de clorofórmio com metanol na proporção 2:1 (v/v) e, em seguida, realizada metilação ácida a 100°C por 60 minutos, de acordo com método de Hamilton e cols. (1992). Após evaporação do solvente em gás nitrogênio, o ácido graxo metilado foi eluído em 200µL de hexano para conservação em frascos com tampa em *freezer* a -20°C. Estas amostras foram analisadas no cromatógrafo à gás, modelo GC 17A – Shimadzu, com separação realizada em coluna capilar flexível de sílica SP2560, segundo Ratnayake (2004). 1µL da amostra foi injetada e a identificação e quantificação dos respectivos ácidos graxos foram realizados por meio de amostras externas de padrões de ácidos graxos (Sigma®).

Registro de dados

O gerenciamento dos dados utilizou o Sistema EDC (*Electronic Data Capture*). Os *case report forms* (CRFs) foram transcritos através de prontuário-Web. Para a análise da composição nutricional dos R24h, foi utilizado um sistema computadorizado (Nutriquanti®) (GALANTE, 2007), o qual utiliza dados das tabelas de composição nutricional brasileiras.

Análise estatística

Foram calculados os índices de dessaturação delta-9 (ID) dos pacientes a partir da razão entre os ácidos graxos sanguíneos oleico e esteárico (18:1n9/18:0) no momento basal do estudo. Os pacientes foram classificados em grupos de

acordo com a mediana do ID. Os valores abaixo da mediana integraram o grupo “ID menor” e os igual ou maior que a mediana integraram o grupo “ID maior”. As características basais dos pacientes foram descritas por frequências absolutas e porcentagens no caso das variáveis qualitativas e médias e desvios padrão ou mediana e intervalo interquartil no caso das variáveis numéricas. A descrição foi feita separadamente por grupo com o intuito de avaliar a relação do ID com as variáveis de estudo. Para comparação de medidas quantitativas do período basal, foram utilizados teste *t* de *Student* ou de Mann-Whitney para medidas independentes, a depender do resultado do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. A comparação entre as medidas qualitativas foi feita utilizando-se o teste de Qui-quadrado. Para análise de grupo “antes X depois”, utilizamos Wilcoxon para amostras relacionadas. A análise de interação “grupo X tempo” foi feita com ANOVA não-paramétrica (BRUNNER; LANGER, 2000). Foi realizada análise de regressão logística para verificar mudança do risco cardíaco após acompanhamento de 6 meses. Todas as análises foram realizadas com o auxílio do programas estatístico SPSS Statistics versão 21.0 e Microsoft Office Excel 2007 para Windows. Foram considerados estatisticamente significantes valores “*p*” menores que 0,05.

RESULTADOS

Foram contactadas 115 pessoas das quais, de acordo com os critérios de elegibilidade, 52 pacientes foram incluídos (Figura 1). Subtraindo-se as perdas por desistência e fornecimento de dados insuficiente, 48 indivíduos foram incluídos na análise inicial. Na consulta de 6 meses, 7 pacientes não retornaram, incluindo 1 óbito.

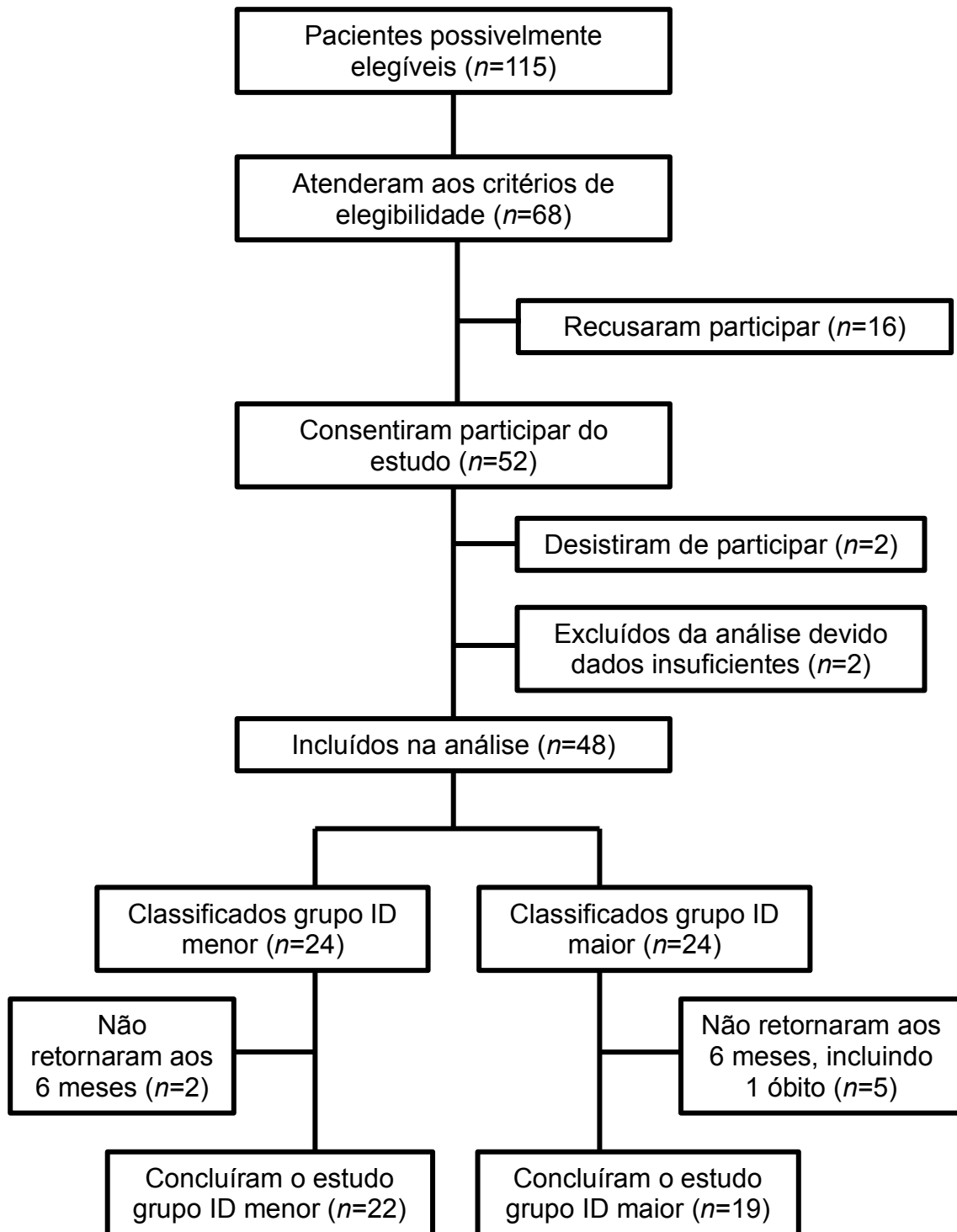


Figura 5. Fluxograma de entrada e saída dos pacientes do estudo.

Tabela 1. Perfil demográfico, fatores de risco, perfil clínico e medicação em uso no momento basal dos pacientes por grupo de índice de dessaturação.

| | Índice de dessaturação (ID) | | | p-valor |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| | Total (n = 48) | ID menor (n = 24) | ID maior (n = 24) | |
| ID9_18:1n9/18:0 (média ± DP) | 2,10 ± 0,57 | 1,68 ± 0,36 | 2,53 ± 0,39 | 0,000 |
| Idade em anos (média ± DP) | 59,2 ± 8,0 | 58,6 ± 7,1 | 59,8 ± 8,9 | 0,608 |
| Sexo, n (%) | | | | |
| Feminino | 23 (48) | 13 (54) | 10 (42) | 0,386 |
| Masculino | 25 (52) | 11 (46) | 14 (58) | |
| Estado civil, n (%) | | | | |
| Solteiro | 3 (6) | 2 (8) | 1 (4) | 0,761 |
| Casado | 34 (71) | 17 (71) | 17 (71) | |
| Separado | 3 (6) | 2 (8) | 1 (4) | |
| Viúvo | 8 (17) | 3 (13) | 5 (21) | |
| Escolaridade, n (%) | | | | |
| Analfabeto | 8 (17) | 5 (21) | 3 (13) | 0,09 |
| Fundamental 1 | 18 (37) | 12 (50) | 6 (25) | |
| Fundamental 2 | 9 (19) | 4 (17) | 5 (21) | |
| Ensino médio | 9 (19) | 1 (4) | 8 (33) | |
| Ensino superior | 4 (8) | 2 (8) | 2 (8) | |
| Fatores de risco, n (%) | | | | |
| Hipertensão | 38 (79) | 18 (75) | 20 (83) | 0,477 |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 18 (38) | 9 (38) | 9 (38) | 1,000 |
| Dislipidemia | 31 (65) | 16 (67) | 15 (62) | 0,763 |
| Excesso de peso | 37 (77) | 18 (75) | 19 (79) | 0,731 |
| DAC na família | 28 (58) | 15 (62) | 13 (54) | 0,558 |
| Tabagismo | | | | 1,000 |
| Fumante | 6 (13) | 3 (14) | 3 (11) | |
| Ex-fumante | 30 (62) | 15 (63) | 15 (63) | |
| Nunca fumou | 12 (25) | 6 (23) | 6 (26) | 0,638 |
| Ativ. física | | | | |
| Sedentarismo | 30 (62) | 15 (62) | 15 (62) | |
| Ativ. leve | 10 (21) | 6 (26) | 4 (16) | 0,638 |
| Ativ. média | 8 (17) | 3 (12) | 5 (22) | |
| Perfil clínico, n (%) | | | | |
| DAC | 43 (90) | 19 (79) | 24 (100) | 0,018 |
| AVC | 7 (14) | 5 (21) | 2 (8) | 0,220 |
| DAP | 7 (14) | 5 (21) | 2 (8) | 0,220 |
| Medicação em uso, n (%) | | | | |
| Anticoagulantes | 44 (92) | 20 (83) | 24 (100) | 0,037 |
| Antihipertensivos | 47 (98) | 23 (96) | 24 (100) | 0,312 |
| Hipolipemiantes | 35 (73) | 15 (63) | 20 (83) | 0,104 |
| Hipoglicemiante | 19 (40) | 9 (38) | 10 (42) | 0,768 |

Siglas e abreviações. Ativ.: atividade; DAC: doença arterial coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; DAP: doença arterial periférica.

As características demográficas, fatores de risco, o perfil clínico e a medicação em uso dos pacientes estão descritos na Tabela 1. A média de idade foi 59,2 ± 0,57 anos, sem diferença significativa entre os grupos. Doença arterial coronariana (DAC) foi o critério de inclusão mais frequente, com 90% entre a população, sendo que 100% do grupo “ID maior” foi composto por indivíduos com DAC ($p=0,018$).

Tabela 2. Antropometria, pressão arterial e valores bioquímicos basais dos pacientes por grupo de índice de dessaturação.

| | Total (n = 48) | Índice de dessaturação (ID) | | p-valor |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|---------|
| | | ID menor (n = 24) | ID maior (n = 24) | |
| Antropometria | | | | |
| Peso (Kg) | 77,2 ± 12,9 | 76,9 ± 14,4 | 77,6 ± 11,4 | 0,851 |
| Altura (m) | 1,61 ± 0,09 | 1,60 ± 0,09 | 1,62 ± 0,92 | 0,407 |
| IMC (Kg/m ²) | 29,69 ± 4,25 | 30,00 ± 5,16 | 29,38 ± 3,17 | 0,618 |
| CP (cm) | 38,7 ± 3,1 | 38,3 ± 3,0 | 39,0 ± 3,2 | 0,446 |
| CC (cm) | 101,3 ± 10,4 | 102,3 ± 12,3 | 100,3 ± 8,2 | 0,526 |
| Pressão arterial | | | | |
| Sistólica (mmHg) | 127 ± 20 | 127 ± 24 | 127 ± 14 | 0,989 |
| Diastólica (mmHg) | 80 (76 - 80) | 80 (72 - 89) | 80 (76 - 80) | 0,720 |
| Bioquímica | | | | |
| Glicemia (mg/dL)* | 105 (95,5 - 120,7) | 104 (91 - 113) | 105 (97 - 122) | 0,387 |
| Hemoglobina glicada (%)* | 6,2 (5,6 - 6,8) | 6,2 (5,6 - 6,5) | 6,1 (5,6 - 6,9) | 0,772 |
| Colesterol total (mg/dL) | 160 ± 37 | 156 ± 32 | 163 ± 41 | 0,516 |
| HDL (mg/dL) | 40 ± 12 | 43 ± 13 | 37 ± 11 | 0,078 |
| LDL (mg/dL) | 89 ± 28 | 88 ± 25 | 91 ± 32 | 0,782 |
| VLDL (mg/dL) | 29 ± 13 | 24 ± 9 | 35 ± 14 | 0,003 |
| Triglicerídios (mg/dL) | 148 ± 66 | 121 ± 46 | 176 ± 72 | 0,003 |
| PCR (mg/dL)* | 0,18 (0,10 - 0,46) | 0,17 (0,09 - 0,48) | 0,24 (0,12 - 0,53) | 0,732 |

Siglas e abreviações. IMC: índice de massa corporal; CP: circunferência do pescoço; CC: circunferência da cintura; HDL: *high density lipoprotein* LDL: *low density lipoprotein* VLDL: *very low density lipoprotein*; Kg: quilograma; m: metros; cm: centímetro; mmHg: milímetros de mercúrio; mg: miligrama; dL: decilitro; PCR: proteína-C reativa.

Dados apresentados em média ± desvio padrão.

* mediana e intervalo interquartil.

Em relação aos dados antropométricos e pressóricos, não houve diferença significativa entre os grupos. Dentre os dados bioquímicos no momento basal,

detectamos maior concentração de VLDL e triglicéridios no grupo “ID maior”, com valor p de 0,003 para ambos. Quanto ao HDL, houve uma tendência em ser mais concentrado no grupo “ID menor” ($p=0,078$) (Tabela 2). O consumo basal estimado de nutrientes está apresentado na Tabela 3. Não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 3. Valores basais do consumo de nutrientes dos pacientes por grupo de índice de dessaturação.

| | Total (n = 48) | Índice de dessaturação (ID) | | p-valor |
|---------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|---------|
| | | ID menor (n = 24) | ID maior (n = 24) | |
| Caloria (kcal) | 1438 ± 724 | 1443 ± 763 | 1432 ± 701 | 0,962 |
| Proteína (g) | 64 ± 39 | 65 ± 41 | 62 ± 38 | 0,828 |
| % de proteína | 17 ± 5 | 17 ± 5 | 17 ± 5 | 0,587 |
| Carboidrato (g) | 185 ± 85 | 185 ± 87 | 186 ± 85 | 0,960 |
| % de carboidrato | 53 ± 12 | 52 ± 12 | 54 ± 13 | 0,678 |
| Lipídio (g) | 51 ± 33 | 50 ± 35 | 51 ± 32 | 0,941 |
| % de lipídios | 31 ± 8 | 31 ± 8 | 30 ± 8 | 0,999 |
| AGS (g) | 15 ± 11 | 15 ± 12 | 15 ± 11 | 0,900 |
| AGM (g) | 15 ± 9 | 14 ± 8 | 16 ± 9 | 0,544 |
| AGP (g) | 13 ± 9 | 14 ± 10 | 13 ± 7 | 0,894 |
| Omega3 (g)* | 0,9 (0,5 - 1,7) | 0,9 (0,6 - 1,2) | 1,2 ± 0,9 | 0,980 |
| Omega6 (g)* | 7,9 (5,8 - 12,8) | 7,6 (5,6 - 12,6) | 8,6 (6,7 - 13,5) | 0,779 |
| Colesterol (mg) | 187 ± 157 | 181 ± 143 | 193 ± 172 | 0,788 |
| Gordura trans (g)* | 0,03 (0,02 - 0,04) | 0,03 (0,02 - 0,5) | 0,03 (0,00 - 0,04) | 0,402 |
| Fibra (g) | 20 ± 11 | 20 ± 10 | 21 ± 12 | 0,666 |
| Sódio (mg) | 2478 ± 1370 | 2443 ± 1239 | 2513 ± 1516 | 0,862 |
| Cálcio (mg) | 497 ± 365 | 431 ± 363 | 563 ± 362 | 0,216 |
| Ferro (mg) | 6,4 ± 4,0 | 6,4 ± 4,0 | 6,4 ± 4,1 | 0,956 |
| Potássio (mg) | 1898 ± 851 | 1775 ± 812 | 2022 ± 889 | 0,321 |

Siglas e abreviações. AGS: ácido graxo saturado; AGM: ácido graxo monoinsaturado; AGP: ácido graxo poliinsaturado; kcal: quilocalorias; g: gramas; mg: miligramas.

Dados apresentados em média ± desvio padrão.

* mediana e intervalo interquartil.

A Tabela 4 apresenta a comparação temporal e entre grupos, de variáveis associadas a risco cardiovascular. Para os pacientes que compõem o grupo “ID menor”, houve aumento da média de colesterol total ($p=0,033$), do VLDL ($p=0,006$) e

dos triglicerídios ($p=0,006$), aos 6 meses de seguimento em comparação aos valores basais. No grupo “ID maior”, o IMC apresentou aumento significativo ($p=0,040$). Na interação “grupo X tempo”, o IMC foi a única variável com significância estatística, indicando que enquanto no grupo ID menor houve tendência de diminuição do IMC médio, no grupo ID maior observou-se aumento desta média ($p=0,043$).

Tabela 4. Interação dos grupos de índice de dessaturação nos momentos basal e seguimento de 6 meses (média e desvio padrão).

| | ID menor (n = 22) | | | ID maior (n = 19) | | | |
|---------------------------------|-------------------|--------------|--------------------|-------------------|-------------|--------------------|--------------------|
| | Basal | 6 meses | p^* | Basal | 6 meses | p^* | p^{**} |
| IMC (Kg/m ²) | 30,1 ± 5,3 | 29,9 ± 5,0 | 0,277 | 29,1 ± 3,1 | 29,5 ± 3,3 | 0,040 ⁺ | 0,043 ⁺ |
| CC (cm) | 102,5 ± 12,8 | 101,3 ± 11,4 | 0,088 | 100,3 ± 8,9 | 100,5 ± 7,9 | 0,658 | 0,086 |
| CP (cm) | 38,5 ± 2,9 | 38,6 ± 3,0 | 0,987 | 39,1 ± 3,2 | 39,4 ± 3,0 | 0,314 | 0,397 |
| PAS (mmHg) | 127 ± 25 | 126 ± 22 | 0,823 | 128 ± 15 | 131 ± 17 | 0,663 | 0,519 |
| PAD (mmHg) | 82 ± 14 | 78 ± 8 | 0,210 | 80 ± 10 | 80 ± 12 | 0,917 | 0,351 |
| Gli (mg/dL) | 112 ± 42 | 112 ± 62 | 0,401 | 129 ± 63 | 120 ± 39 | 0,432 | 0,499 |
| HbGli (%) | 6,7 ± 2,1 | 6,6 ± 2,1 | 0,561 | 6,4 ± 1,4 | 6,7 ± 1,3 | 0,459 | 0,238 |
| CoIT (mg/dL) | 157 ± 32 | 174 ± 43 | 0,033 ⁺ | 158 ± 31 | 166 ± 44 | 0,239 | 0,252 |
| HDL (mg/dL) | 44 ± 13 | 44 ± 10 | 0,578 | 36 ± 7 | 38 ± 7 | 0,419 | 0,564 |
| LDL (mg/dL) | 89 ± 26 | 98 ± 34 | 0,117 | 85 ± 25 | 83 ± 30 | 0,844 | 0,148 |
| VLDL (mg/dL) | 24 ± 9 | 31 ± 14 | 0,006 ⁺ | 36 ± 15 | 38 ± 12 | 0,306 | 0,532 |
| TAG (mg/dL) | 121 ± 45 | 158 ± 74 | 0,006 ⁺ | 180 ± 76 | 205 ± 87 | 0,198 | 0,387 |
| PCR (mg/dL) | 0,66 ± 1,61 | 0,56 ± 1,19 | 0,542 | 0,34 ± 1,42 | 0,27 ± 0,27 | 0,408 | 0,420 |

Siglas e abreviações. IMC: índice de massa corporal; CP: circunferência do pescoço; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Gli: glicemia; HbGli; hemoglobina glicada; CoIT; colesterol total; HDL: *high density lipoprotein*; LDL: *low density lipoprotein*; VLDL: *very low density lipoprotein*; TAG: triglicerídio; PCR: proteína-C reativa; Kg/m²: quilograma por metro ao quadrado; cm: centímetro; mmHg: milímetro de mercúrio; mg: miligrama; dL: decilitro.

* p -valor calculado a partir do teste de Wilcoxon para variáveis relacionadas.

** p -valor calculado a partir do teste ANOVA para interação grupo X tempo.

⁺ valores considerados significativos ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, encontramos uma associação entre maiores índices de dessaturação delta-9 e concentrações séricas de VLDL e triglicerídios, além de uma associação positiva entre IMC e ID9 elevado após 6 meses de acompanhamento clínico nutricional.

Em tempos de busca por novas formas de tratamento para doenças cardiovasculares (DCV), a esteroil-CoA dessaturase (SCD) vem conquistando espaço nas bancadas de pesquisa a fim de entendermos melhor sua ação. Esta enzima tem sido estudada quanto ao seu gene (LEE et al, 2004; MIYAZAKI et al, 2004; RABKIN, LODHA, 2009; DOBRZYN et al, 2010; DOBRZYN et al, 2012) ou a sua atividade enzimática (ATTIE et al, 2002; WARENSJÖ et al, 2009; KLAWITTER et al, 2014; HARDING et al, 2015;) estimada pelo índice de dessaturação delta-9 (ID9), o qual pode ser calculado pela razão entre os ácidos graxos oleico e esteárico (18:1n9/18:0) nos tecidos.

O presente estudo foi uma coorte composta por 48 indivíduos com doença aterosclerótica que fazem acompanhamento ambulatorial para prevenção secundária de DCV. Nossos pacientes mostraram altas prevalências de fatores de risco como, hipertensão (79%), diabetes (38%), dislipidemia (65%), excesso de peso (77%) e o fato de fumarem ou já terem fumado cigarros (75%) (Tabela 1). Em estudo domiciliar realizado no Distrito Federal (DF) sobre fatores de risco em adultos, 49% da amostra estava com excesso de peso, mais de 30% apresentaram valores não controlados de pressão arterial e mais de 20% apresentaram hipertrigliceridemia ou hipercolesterolemia. (YOKOTA et al, 2007). Os valores aumentados de fatores de risco no nosso estudo, em relação ao estudo realizado no DF, são esperados devido a nossa amostra ser composta por indivíduos que já tem DCV instalada. Outro estudo brasileiro realizado com indivíduos que já apresentaram eventos clínicos de doença aterosclerótica, apresentou prevalências semelhantes ao nosso estudo, com 79% de hipertensos, 35% de diabéticos, 61% de tabagistas e 26% de hipercolesterolêmicos (CABRAL et al, 2012).

O papel da SCD na função cardíaca em humanos ainda não foi investigado

diretamente, somente através das razões entre ácidos graxos monoinsaturados e saturados, dentre elas, o ID9 (18:1n9/18:0) (DOBRYN et al, 2015). No presente estudo, utilizamos o ID9 como variável independente para verificar a associação entre atividade de SCD (estimada pelo ID9) e variáveis que caracterizam risco para DCV nesta população. Nossos dados evidenciaram que pacientes com ID9 elevado apresentam concentrações séricas elevadas de VLDL e TAG ($p=0,003$), corroborando com ATTIE e cols. (2002) e DO e cols. (2011). Não houve qualquer associação entre o ID9 e valores séricos de glicemia, hemoglobina glicada, proteína-C reativa, colesterol total e LDL (Tabela 2).

Vários autores tem enfatizado que a maior atividade da SCD favorece o armazenamento de gordura corporal (DOBRZYN et al, 2008; HODSON, FIELDING, 2013), enquanto a ausência desta enzima resultaria em maior gasto energético e redução da adiposidade corporal (NTAMBI et al, 2002; SAMPATH, NTAMBI, 2014). Portanto, no nosso estudo, era de se esperar que houvesse uma associação entre medidas antropométricas (peso, IMC, CC e CP) e atividade da SCD estimada pela razão 18:1n9/18:0. Entretanto, apesar que não haver diferença entre os grupos “ID menor” e “ID maior” na análise de dados basais, é importante destacar os valores aumentados dessas variáveis nesta população, representando acúmulo de tecido adiposo corporal, um dos fatores de risco para o agravamento da doença aterosclerótica (SMITH et al, 2011). De acordo com WHO (1995), o valor considerado adequado para IMC de adultos é de até 24,9kg/m² e, de acordo com Peláez e colaboradores (2000), até 26,9kg/m² para idosos.

Na Tabela 3 apresentamos o consumo de nutrientes em média e desvio padrão entre os grupos de análise. Na nossa análise, não encontramos associação entre consumo de carboidratos e ID9, apesar de alguns autores relatarem uma

associação positiva entre eles (ATTIE et al, 2002; KLAWITTER et al, 2014; HARDING et al, 2015). O consumo de gordura saturada e monoinsaturada também não se associou ao ID9 neste estudo. Entretanto, sabe-se que a quantidade de ácidos graxos séricos não é um reflexo exato do consumo, devido a ocorrência da biossíntese no organismo (NTAMBI, 1999; COLLINS et al, 2010). O consumo de sódio, em média, de 2478mg foi superior ao máximo de 2000mg recomendados pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010). Contudo, devido variações de adição de sal nos alimentos, o consumo calculado pelo sistema eletrônico Nutriquant® pode ter subestimado ou superestimado a real ingestão de sódio. Outros micronutrientes (cálcio, ferro e potássio) apresentaram médias baixas de consumo. O plano alimentar DASH, considerado eficaz no controle da pressão arterial, estimula o consumo de laticínios desnatados, frutas e hortaliças como fontes destes micronutrientes (SACKS et al, 2001).

Ao analisar a variação de fatores que expressam risco cardiovascular entre o momento basal e os 6 meses de seguimento, discriminada por grupo de ID9, houve aumento significativo do colesterol total, do VLDL e dos triglicerídios no grupo “ID menor”. No grupo “ID maior”, houve aumento significativo do IMC e na análise de interação grupo X tempo foi confirmado o aumento do IMC no grupo com ID9 maior (Tabela 4). Não foram encontrados estudos prospectivos com comparações entre massa corpórea e ID9. Contudo, Warensjö e cols. (2009), em estudo transversal, encontrou uma associação positiva entre IMC e ID9 de ácidos graxos livres do sangue ($p < 0,05$). Apesar de não ter sido realizado no presente estudo, uma análise de composição corporal talvez permitisse confirmar ou explicasse a possível relação entre IMC maior no grupo com ID9 maior. Também não encontramos correlação entre a mudança no IMC aos 6 meses com consumo maior de nutrientes, estimado

pelo R24h. Entretanto, os dados de consumo apresentam limitações inerentes do instrumento utilizado e podem não ser fidedignos do consumo real destes pacientes (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009). A associação encontrada no presente estudo deve ser confirmada em estudo futuro.

Nosso estudo apresenta limitações que podem ter interferido nos resultados encontrados. O pequeno tamanho da amostra afetou o poder dos testes estatísticos aplicados e mascarou possíveis associações. Não interferimos no tratamento medicamentoso dos pacientes, de modo que pôde ter havido inconstância no tratamento e variação dos resultados bioquímicos e pressóricos. O instrumento para avaliação do consumo nutricional utilizado foi o R24h, o qual, *per se*, apresenta vantagens e limitações. Este foi um método rápido, mais prático que questionários de frequência alimentar, porém o R24h é mais sensível a variações diárias de alimentos consumidos e favorece a autocrítica por refletir o dia anterior à consulta (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009).

Neste estudo, encontramos que o índice de dessaturação delta-9, calculado pela razão entre os ácidos graxos sanguíneos oleico e esteárico (18:1n9/18:0), foi associado com doença arterial coronariana, altos níveis de VLDL e triglicerídios e aumento de IMC aos 6 meses. Os resultados deste estudo permitem concluir que o ID9 está associado com variáveis que expressam risco cardiovascular e os valores aumentados de ID9 podem associar-se com aumento de IMC após 6 meses neste grupo de pacientes.

Conflito de interesse: os autores declaram não haver conflitos de interesse.

7 CONCLUSÕES

Foi possível estimar a atividade da stearyl-CoA desaturase através do índice de dessaturação delta-9 calculado pela razão entre os ácidos graxos plasmáticos oleico e esteárico.

No momento basal, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos de menor e maior ID9 quanto às variáveis antropométricas e de consumo de nutrientes. Quanto às variáveis clínicas, o grupo com maior ID9 teve maior prevalência de doença arterial coronariana e uso de medicação anticoagulante. Este grupo também foi associado a maiores concentrações séricas de VLDL e triglicerídios.

Após 6 meses de acompanhamento clínico nutricional, houve aumento significativo de VLDL e triglicerídios no grupo com menor ID9, enquanto que, no grupo com maior ID9, houve aumento significativo de índice de massa corporal (IMC). Na análise de interação “grupo X tempo”, o grupo com ID9 maior apresentou aumento significativo no IMC.

Referências

Attie AD, Krauss RM, Gray-Keller MP, Brownlie A, Miyazaki M, Kastelein JJ, Lusis AJ, Stalenhoef AFH, Stoehr JP, Hayden MR, Ntambi JM. Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. *J. Lipid Res.* 2002. 43: 1899–1907.

Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *European Heart Journal Supplements* (2005) 7 (Supplement F), F4–F8.

Bene H, Lasky D, Ntambi JM. Cloning and characterization of the human stearoyl-CoA desaturase gene promoter: transcriptional activation by sterol regulatory element binding protein and repression by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284:1194–8.

Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Epidemiología básica*. 2 Ed. Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, 2008.

Brown JM, Chung S, Sawyer JK, Degirolamo C, Alger HM, et al. (2008) Inhibition of stearoyl-coenzyme A desaturase 1 dissociates insulin resistance and obesity from atherosclerosis. *Circulation* 118: 1467–1475.

Brunner E, Langer F. Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. *Biometrical Journal* 2000; 42:663-675.

Cabral NL, Franco S, Longo A, Moro C, et al. The Brazilian Family Health Program and Secondary Stroke and Myocardial Infarction Prevention: A 6-Year Cohort Study. *Am J Public Health.* 2012 December; 102(12): e90–e95.

Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(2Supl.2): 1-59.

Collins JM, Neville MJ, Hoppa MB, Frayn KN. De novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase are coordinately regulated in the human adipocyte and protect against palmitate-induced cell injury. *J Biol Chem* 2010; 285:6044–52.

Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health* 1951; 41(3):279-81.

Do HJ, Chung HK, Moon J, Shin MJ. Relationship between the estimates of desaturase activities and cardiometabolic phenotypes in Koreans. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 49:131–5.

Dobrzyn A, Dobrzyn P, Lee SH, Miyazaki M, Cohen P, Asilmaz E, et al. Stearoyl-CoA desaturase-1 deficiency reduces ceramide synthesis by downregulating serine palmitoyltransferase and increasing beta-oxidation in skeletal muscle. *Am J Physiol*

Endocrinol Metab 2005; 288:E599–607.

Dobrzyn P, Bednarski T, Dobrzyn A. Metabolic reprogramming of the heart through stearoyl-CoA desaturase. *Progress in Lipid Research* 57 (2015) 1–12

Dobrzyn P, Dobrzyn A, Miyazaki M, Ntambi JM. Loss of stearoyl-CoA desaturase 1 rescues cardiac function in obese leptin-deficient mice. *J Lipid Res* 2010; 51:2202–10.

Dobrzyn P, Ntambi JM, Dobrzyn A. Stearoyl-CoA desaturase: a novel control point of lipid metabolism and insulin sensitivity. *Eur J Lipid Sci Technol* 2008; 110:93–100.

Dobrzyn P, Pyrkowska A, Jazurek M, Dobrzyn A. Increased availability of endogenous and dietary oleic acid contributes to the upregulation of cardiac fatty acid oxidation. *Mitochondrion* 2012; 12:132–7.

Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1343–1351.

Dziewulska A, Dobrzyn P, Jazurek M, Pyrkowska A, Ntambi JM, Dobrzyn A. Monounsaturated fatty acids are required for membrane translocation of protein kinase C- θ induced by lipid overload in skeletal muscle. *Mol Membr Biol* 2012; 29:309–20.

Ebbesson SO, Lopez-Alvarenga JC, Okin PM, et al. Heart rate is associated with markers of fatty acid desaturation: the GOCADAN study. *Int J Circumpolar Health*. 2012;71:17343.

Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation: a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2006; 27(1):15-20.

Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(5): 617-624.

Folch J, Less M, Stanley SGH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226:497-509.

Food and Nutrition Board: Institute of Medicine. Dietary reference intakes: guiding principles for nutrition labeling and fortification. Washington DC: National Academy Press, 2003.

Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ Research* 2006, doi:10.1136.

Framingham Heart Study. Disponível em:

<<https://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php>>. Acesso em: 26 jul. 2015.

Galante, AP. Desenvolvimento e validação de um método computadorizado para avaliação do consumo alimentar, preenchido por indivíduos adultos utilizando a Web, Universidade de São Paulo - Ano de Obtenção: 2007.

Hamilton RJ, Hamilton S, Press IRL. Lipid analysis: A practical approach. Oxford, 1992.

Hammer S, van der Meer RW, Lamb HJ, Schar M, de Roos A, Smit JW, Romijn JA. Progressive caloric restriction induces dose- dependent changes in myocardial triglyceride content and diastolic function in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 497–503.

Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352(16):1685-95.

Harding SV et al. Desaturation index versus isotopically measured de novo lipogenesis as an indicator of acute systemic lipogenesis. *BMC Research Notes* 2015; 8:49

Heath RB, Karpe F, Milne RW, Burdge GC, Wootton SA, Frayn KN. Selective partitioning of dietary fatty acids into the VLDL TG pool in the early postprandial period. *J Lipid Res* 2003; 44:2065–2072.

Hercberg S, Castetbon K, Czernichow S, Malon A, Mejean C, Kesse E, Touvier M, Galan P. The Nutrinet-Sante Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status. *BMC public health* 2010; 10:242.

Herdy AH, López-Jimenez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, Carvalho T; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz Sul-Americana de Prevenção e Reabilitação Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(2Supl.1): 1-31.

Hodson L, Fielding BA. Stearoyl-CoA desaturase: rogue or innocent bystander? *Prog Lipid Res* 2013; 52:15–42.

Jonato Prestes, Marco Bucci, Christiano Bertoldo Urtado, Fabiola Gaio Caruso, Marcelo Pereira, Claudia Regina Cavaglieri. *Metabolismo Lipídico: Suplementação e Performance Humana. SAÚDE REV.* 206; 8(18): 49-54

Klawitter J, Bek S, Zakaria M, et al. Fatty acid desaturation index in human plasma: comparison of different analytical methodologies for the evaluation of diet effects. *Anal Bioanal Chem* 2014; 406:6399–6408

Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S, for the INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial

infarction in Latin America The INTERHEART Latin American Study. *Circulation* 2007; 115:1067-74.

Lee SH, Dobrzyn A, Dobrzyn P, Rahman SM, Miyazaki M, Ntambi JM. Lack of stearoyl-CoA desaturase 1 upregulates basal thermogenesis but causes hypothermia in a cold environment. *J Lipid Res* 2004; 45:1674–82.

Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005; 111(25):3481-8.

Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, Kris-Etherton P, Harris WS, Howard B, Karanja N, Lefevre M, Rudel L, Sacks F, Van Horn L, Winston M, Wylie-Rosett J.. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006: a Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006; 114:82-96.

Listenberger LL, Han X, Lewis SE, Cases S, Farese RV Jr, Ory DS, Schaffer JE. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3077–3082.

Lopaschuk, GD, Ussher, JR, Folmes, CD, Jaswal, JS, Stanley, WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010; 90:207–258.

Lüscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003; 108(12):1655-61.

Ma J, Folsom AR, Shahar E, Eckfeldt JH. Plasma fatty acid composition as an indicator of habitual dietary fat intake in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:564e71.

MacDonald ML, van Eck M, Hildebrand RB, Wong BW, Bissada N, et al. Despite antiatherogenic metabolic characteristics, SCD1-deficient mice have increased inflammation and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 341–347.

Manabu T. Nakamura and Takayuki Y. Nara. Structure, function, and dietary regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ desaturases. *Annu. Rev. Nutr.* 2004; 24:345–76.

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11):e442.

Micha R, Kalantarian S, Wirojratana P, Byers T, Danaei G, Elmadfa I, Ding E, Giovannucci E, Powles J, Smith-Warner S, Ezzati M, Mozaffarian D; Global Burden of Diseases, Nutrition and Chronic Disease Expert Group. Estimating the global and regional burden of suboptimal nutrition on chronic disease: methods and inputs to the analysis. *European journal of clinical nutrition* 2012; 66:119-29.

Ministério da Saúde. Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e Distrito Federal, 2002-2003. Rio de Janeiro: INCA, 2004.

Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Brasília, DF. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/abril/15/PPT-Vigitel-2014-.pdf>>. Acesso em: 20/06/2015

Ministério da Saúde/SVS – Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c08.def>>. Acesso em: 06 jun. 2014.

Miyazaki M, Dobrzyn A, Man WC, Chu K, Sampath H, Kim HJ, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent and -independent mechanisms. *J Biol Chem* 2004; 279:25164–71.

Miyazaki M, Jacobson MJ, Man WC, Cohen P, Asilmaz E, Friedman JM, et al. Identification and characterization of murine SCD4, a novel heart-specific stearyl-CoA desaturase isoform regulated by leptin and dietary factors. *J Biol Chem* 2003; 278:33904–11.

Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. *Circulation* 2011; 123:2870-91.

Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, Lan H, Kendziorski CM, Yandell BS, et al. Loss of stearyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:11482–6.

Ntambi JM. Regulation of stearyl-CoA desaturase by polyunsaturated fatty acids and cholesterol. *J. Lipid Res.* 1999; 40:1549–1558.

Oliveira GHM; Farmer JA. Novos fatores de risco cardiovasculares. *Rev. SOCERJ* 2003; 16(3):183–193.

Peláez M, Palloni A, Albala JC, Ham-Chande R, Hennis A, Lebrão ML, et al. Survey on Aging, Health and Wellbeing. Geneva: Pan American Health Organization (PAHO/WHO), 2000.

Peter A, Weigert C, Staiger H, Rittig K, Cegan A, Lutz P, et al. Induction of stearyl-CoA desaturase protects human arterial endothelial cells against lipotoxicity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295:E339–49.

Petersson H, Basu S, Cederholm T, Risérus U. Serum fatty acid composition and indices of stearyl-CoA desaturase activity are associated with systemic inflammation: longitudinal analyses in middle-aged men. *Br J Nutr.* 2008; 99(6):1186-9. Epub 2007 Dec 6.

Piegas LS, Avezum A, Pereira JC, Neto JM, Hoepfner C, Farran JA, Ramos RF, Timerman A, Esteves JP; AFIRMAR Study Investigators. AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. *Am Heart J* 2003; 146: 331-8.

Rabkin SW, Lodha P. Stearic acid-induced cardiac lipotoxicity is independent of cellular lipid and is mitigated by the fatty acids oleic and capric acid but not by the PPAR agonist troglitazone. *Exp Physiol*. 2009; 94(8):877-87.

Ramrakha PS, Hill J. *Oxford handbook of cardiology*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006.

Ratnayake WMN. Overview of methods for the determination of trans fatty acids by gas chromatography, silver-ion thin layer chromatography, silver-ion liquid chromatography and gas chromatography/mass spectrometry. *J AOAC Int* 2004; 87 (2): 523-539.

Riserus U, Arnlöv J, Berglund L. Long-term predictors of insulin resistance: role of lifestyle and metabolic factors in middle-aged men. *Diabetes Care* 2007; 30:2928–33.

Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol. Ther.* 1999; 83: 217-244.

Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-26.

Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*, v. 344, p. 3–10, 2001.

Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:317–40.

Sampath H, Ntambi JM. Role of stearoyl-CoA desaturase-1 in skin integrity and whole body energy balance. *J Biol Chem* 2014; 289:2482–8.

Santos RD, Gagliardi ACM, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100(1Supl.3):1-40.

Sinner DI, Kim GJ, Henderson GC, Igal RA (2012) Stearoyl-CoA Desaturase-5: A Novel Regulator of Neuronal Cell Proliferation and Differentiation. *PLoS One* 2012; 7(6):e39787.

Smith Jr SC, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124:2458-2473.

Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1):1-51.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2005; 84(supl. 1): 1-28.

Szczepaniak LS, Victor RG, Orci L, Unger RH. Forgotten but not gone: the rediscovery of fatty heart, the most common unrecognized disease in America. *Circulation Research* 2007; 101:759-767

Vance JE, Vance DE (Ed.). *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. Elsevier, 2004.

Vedala A, Wang W, Neese RA, Christiansen MP, Hellerstein MK. Delayed secretory pathway contributions to VLDL- triglycerides from plasma NEFA, diet, and de novo lipogenesis in humans. *J Lipid Res* 2006; 47:2562–2574.

Warensjö E, Rosell M, Hellenius ML, et al. Associations between estimated fatty acid desaturase activities in serum lipids and adipose tissue in humans: links to obesity and insulin resistance. *Lipids in Health and Disease* 2009; 8:37

Warensjö E, Sundström J, Vessby B, et al. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:203–9.

Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18):1837-47.

World Health Organization (WHO). *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. Geneva, 2014.

World Health Organization (WHO). *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry*. (Technical Report Series, 854). Geneve, 1995.

Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(4 supl.1):1-36.

Yokota RTC et al. Prevalência de fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis em duas regiões do Distrito Federal. *Comun. ciênc. saúde* 2007; 18(4):289-296.

Zengin E, Bickel C, Schnabel RB, Zeller T, Lackner K-J, Rupprecht H-J, et al. Risk Factors of Coronary Artery Disease in Secondary Prevention—Results from the AtheroGene—Study. *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0131434. doi:10.1371/journal.

APÊNDICES

APÊNDICE II – FORMULÁRIO PARA REGISTRO DE DADOS

| DADOS BASAIS | |
|---|--|
| Identificação <input type="text"/> <input type="text"/> n° do centro | <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> n° do paciente |
| Iniciais do paciente <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| DATA <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| 1. Antropometria | |
| Peso 1(Kg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> | Altura (m.) <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| Peso 2(Kg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> | IMC (Kg/m ²) <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> |
| Peso médio(kg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> | |
| Circunferência da cintura 1 (cm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> | |
| Circunferência da cintura 2 (cm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> | |
| Circunferência da cintura média (cm) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> | |
| 1. Aferição da pressão arterial | |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| Pressão arterial diastólica (mhg) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| 3. Exames bioquímicos | |
| Colesterol total (mg/dl) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| LDL colesterol (mg/dl) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| HDL colesterol (mg/dl) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| Triglicérides (mg/dl) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| Glicemia de jejum (mg/dl) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> | |
| 4. Medicação | |
| Anticoagulantes | |
| AAS <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Clopidogrel <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Prasugrel <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Ticagrelor <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Warfarina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Outro anticoagulante <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Especificar: _____ | |
| Anti hipertensivos | |
| Beta-bloqueadores <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Diurético tiazídico <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Inibidor de ECA <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Bloq. receptor Angiotensina II <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Bloqueador de Renina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Antagonista de canais de cálcio <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Antilipemiantes e estatina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Hipoglicemiantes | |
| Metformina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Insulina <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Outro hipoglicemiante oral <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | |
| Especificar: _____ | |
| Observações: | |

CRF preenchido por: _____ Data: _____

DADOS BASAIS

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

5. Características clínicas

Hipertensão arterial Sim Não

Diabetes Mellitus Sim Não

Dislipidemia Sim Não

História familiar de DAC Sim Não

Fumante Ex-fumante Nunca fumou

Com que idade começou a fumar

Números de cigarros/dia

Com que idade parou de fumar

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

6. Fator Atividade Física

- Sedentário
- Atividade leve
- Atividade média
- Atividade alta

CRF preenchido por: _____ Data: _____

VISITA CLÍNICA DE 6 MESES

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

DATA //

Compareceu à visita? Sim Não

Se não, qual a razão?

Óbito Esquecimento

Óbito Cardiovascular Internação

Desistência

Data do óbito ___/___/___

1. Medicação

Anticoagulantes

AAS Sim Não

Clopidogrel Sim Não

Prasugrel Sim Não

Ticagrelor Sim Não

Warfarina Sim Não

Outro anticoagulante Sim Não

Especificar _____

Anti hipertensivos

Beta-bloqueadores Sim Não

Diurético tiazídico Sim Não

Inibidor de ECA Sim Não

Bloq. receptor Angiotensina II Sim Não

Bloqueador de Renina Sim Não

Antagonista de canais de cálcio Sim Não

Antilipemiantes e estatina Sim Não

Hipoglicemiantes

Metformina Sim Não

Insulina Sim Não

Outro hipoglicemiante oral Sim Não

Especificar: _____

2. Eventos clínicos

Parada cardíaca Sim Não Ordem

Data /

Infarto do miocárdio Sim Não Ordem

Data /

AVC Sim Não Ordem

Data /

Amputação Sim Não Ordem

Data /

Angina Sim Não Ordem

Data /

Revascularização do miocárdio Sim Não Ordem

Data /

CRF preenchido por: _____ Data: _____

VISITA CLÍNICA 6 MESES

Identificação
n° do centro

n° do paciente

Iniciais do paciente

3. Antropometria

Peso 1(Kg) , IMC (Kg/m²) ,

Peso 2(Kg) ,

Peso médio(kg) ,

Circunferência da cintura 1 (cm) ,

Circunferência da cintura 2 (cm) ,

Circunferência da cintura média (cm) ,

4. Aferição da pressão arterial

Pressão arterial sistólica (mmHg)

Pressão arterial diastólica (mhg)

5. Exames bioquímicos

Colesterol total (mg/dl)

LDL colesterol (mg/dl)

HDL colesterol (mg/dl)

Triglicérides (mg/dl)

Glicemia de jejum (mg/dl)

6. Características clínicas

Parou de fumar? Sim Não

Números de cigarros/dia

Frequência de exposição a outras pessoas fumando

Mantida Reduzida

Observações:

CRF preenchido por: _____ Data: _____

ANEXOS

ANEXO I – RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS

V Diretriz de Dislipidemia do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013)

TABELA 1 - Recomendações dietéticas para a redução da hipercolesterolemia

| | Preferir | Consumir com moderação | Ocasionalmente em pouca quantidade |
|---------------------------------|--|--|---|
| Cereais | Grãos integrais | Pão refinado, arroz e massas, biscoitos, cereais açucarados | Pães doces, bolos, tortas, croissants |
| Vegetais | Vegetais crus e cozidos | | Vegetais preparados na manteiga ou creme |
| Legumes | Todos, incluindo soja e proteína de soja | | |
| Frutas | Frescas ou congeladas | Frutas secas, geleia, compotas, sorvetes | |
| Doces e adoçantes | Adoçantes não calóricos | Mel, chocolates, doces | Bolos e sorvetes |
| Carnes e peixes | Peixe magro e oleoso, frango sem a pele | Cortes de carne bovina magra, carne de porco, frutos do mar | Salsichas, salames, toucinho, costelas, vísceras |
| Alimentos lácteos e ovos | Leite e iogurte desnatados, clara de ovos | Leite semidesnatado, queijos brancos e derivados magros | Queijos amarelos e cremosos, gema de ovo, leite e iogurte integrais |
| Molhos para temperar e cozinhar | Vinagre, ketchup, mostarda, molhos sem gordura | Óleos vegetais, margarinas leves, molhos de salada, maionese | Manteiga, margarinas sólidas, gorduras de porco e trans, óleo de coco |
| Nozes e sementes | | Todas | Coco |
| Preparo dos alimentos | Grelhados, cozidos e no vapor | Assados e refogados | Fritos |

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005)

QUADRO 1 - Composição do plano alimentar recomendado para a síndrome metabólica

| Calorias e Macronutrientes | Ingestão recomendada |
|---|---|
| Calorias Totais para reduzir o peso em 5% a 10% e prevenir recuperação. | |
| CARBOIDRATOS O total de porções diárias desse grupo de alimentos varia de acordo com o VCT do plano alimentar prescrito. Considerando que uma porção de carboidratos corresponde a uma fatia de pão de fôrma, ou meio pão francês, ou uma escumadeira rasa de arroz ou de macarrão, ou uma batata média, ou meia concha de feijão, por exemplo, mulheres com IMC > 27 kg/m ² e sedentárias poderão receber apenas seis porções/dia, enquanto homens ativos com peso normal poderão ingerir até 11 porções/dia. | 50% – 60% das calorias totais |
| FIBRAS Selecionar alimentos integrais ou minimamente processados com baixo índice glicêmico. | 20 g – 30 g/dia |
| GORDURA TOTAL Devem ser evitados alimentos gordurosos em geral como carnes gordas, embutidos, laticínios integrais, frituras, gordura de coco, molhos, cremes e doces ricos em gordura e alimentos refogados e temperados com excesso de óleo ou gordura. | 25% – 35% das calorias totais |
| ÁCIDOS GRAXOS SATURADOS (AGS) Incluem os ácidos graxos saturados (C8-C16) e os ácidos graxos <i>trans</i> . Recomendar até 7% se LDL-colesterol for > 100mg/dL. | < 10% das calorias totais |
| ÁCIDOS GRAXOS POLIINSATURADOS (AGPI) Incluem os ácidos graxos ômega-3 os quais são encontrados em peixes como salmão, sardinha, cavala e arenque. | até 10% das calorias totais |
| ÁCIDOS GRAXOS MONOINSATURADOS (AGMI) O azeite de oliva possui 77% de AGMI e seu consumo é predominante na dieta Mediterrânea. | até 20% das calorias totais |
| COLESTEROL Alguns indivíduos com LDL-colesterol >100 mg/dL podem se beneficiar com uma ingestão diária de colesterol de 200mg/dia ^{9,55} (A, 1A). | < 300 mg/dia |
| PROTEÍNA Corresponde a duas porções pequenas de carne magra/dia, que podem ser substituídas pelas leguminosas (soja, grão de bico, feijões, lentilha, etc) e duas a três porções diárias de leite desnatado ou queijo magro. O consumo de peixes deve ser incentivado por sua riqueza em ácidos graxos n-3. Os ovos também podem ser utilizados como substitutos da carne, respeitando-se o limite de duas gemas/semana, em função do teor colesterol. Excessos proteicos devem ser evitados. | 0,8 g a 1,0 g/kg peso atual/dia ou 15% |

IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010)

QUADRO 2 - Como recomendar uma dieta ao estilo DASH

| |
|---|
| Escolher alimentos que possuam pouca gordura saturada, colesterol e gordura total. Por exemplo, carne magra, aves e peixes, utilizando-os em pequena quantidade. |
| Comer muitas frutas e hortaliças, aproximadamente de oito a dez porções por dia (uma porção é igual a uma concha média). |
| Incluir duas ou três porções de laticínios desnatados ou semidesnatados por dia. |
| Preferir os alimentos integrais, como pão, cereais e massas integrais ou de trigo integral. |
| Comer oleaginosas (castanhas), sementes e grãos, de quatro a cinco porções por semana (uma porção é igual a 1/3 de xícara ou 40 gramas de castanhas, duas colheres de sopa ou 14 gramas de sementes, ou 1/2 xícara de feijões ou ervilhas cozidas e secas). |
| Reduzir a adição de gorduras. Utilizar margarina light e óleos vegetais insaturados (como azeite, soja, milho, canola). |
| Evitar a adição de sal aos alimentos. Evitar também molhos e caldos prontos, além de produtos industrializados. |
| Diminuir ou evitar o consumo de doces e bebidas com açúcar. |

TABELA 2 - Algumas modificações de estilo de vida e redução aproximada da pressão arterial sistólica

| Modificação | Recomendação | Redução aproximada na PAS |
|---------------------------|--|---|
| Controle de peso | Manter o peso corporal na faixa normal (índice de massa corporal entre 18,5 a 24,9 kg/m ²) | 5 a 20 mmHg para cada 10 kg de peso reduzido |
| Padrão alimentar | Consumir dieta rica em frutas e vegetais e alimentos com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas e totais. Adotar dieta DASH | 8 a 14 mmHg |
| Redução do consumo de sal | Reduzir a ingestão de sódio para não mais que 2 g (5 g de sal/dia) = no máximo 3 colheres de café rasas de sal = 3 g + 2 g de sal dos próprios alimentos | 2 a 8 mmHg |

ANEXO II – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto no CEP: **193/12**

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


Pesquisadora Responsável: Meg Schwarcz Hoffmann

Data de Entrada: 28/10/12

Com base na Resolução 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética em pesquisa com seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto **193/12** com o título: “Efeito do Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor na redução de eventos e fatores de risco na prevenção secundária para doença cardiovascular: um ensaio clínico”, analisado na 1ª Reunião Ordinária, realizada no dia 29 janeiro de 2013.

A pesquisadora responsável fica, desde já, notificada da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 19 de fevereiro de 2013.


Prof. Natália Monsore
Coordenador do CEP-FS/UnB

ANEXO III – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO DIETA CARDIOPROTETORA 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.

O Brasil é um país tropical, muito rico em alimentos considerados saudáveis, como frutas, verduras, legumes e grãos. Elaborar uma dieta cardioprotetora que valorize os alimentos brasileiros e respeite as diferenças culturais entre as regiões do Brasil pode ser fundamental para diminuir estas doenças.

É por isso que estamos propondo uma pesquisa para avaliar o efeito de uma dieta, elaborada com nossos alimentos típicos que possa ter efeito comprovado na redução de doenças cardíacas e também do colesterol, as gorduras no sangue, glicemia, o açúcar do sangue, a pressão alta e a obesidade.

Por não termos ainda essa resposta é que o(a) senhor(a) esta sendo convidado(a) a participar dessa pesquisa sobre a dieta.

COMO É O ESTUDO?

O estudo tem duração de 12 meses. No início do estudo, o(a) senhor(a) passará por um sorteio, no qual poderá entrar em um dos dois grupos do estudo.

- Se for sorteado para o grupo A, o(a) senhor(a) será atendido por um nutricionista.
 - Serão 4 encontros pessoalmente onde será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre 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 o Programa Alimentar Brasileiro Cardioprotetor.
 - Além dessas visitas pessoalmente, o senhor também receberá ligações de pesquisadores do centro coordenador, mensalmente para acompanhar sua saúde (por exemplo, se o(a) senhor(a) mudou a medicação) e esclarecer dúvidas da dieta.
 - Os exames de sangue serão solicitados apenas 3 vezes durante o estudo. Uma vez no início (1º mês), outra no meio (6º mês) e outra no final (12º mês).
- Se for sorteado para o grupo B, o(a) senhor(a) será atendido por um nutricionista ou profissional da saúde devidamente treinado.
 - Serão 3 encontros pessoalmente, onde será medido seu peso, a circunferência da sua cintura, e também serão feitas perguntas sobre o que o(a) senhor(a) comeu no dia anterior à consulta.
 - Depois de fazer todas as perguntas, o nutricionista ou profissional da saúde fará orientação da sua alimentação.
 - Além dessas visitas pessoalmente, o senhor também receberá ligações de pesquisadores do centro coordenador, no 3º e no 9º mês, para acompanhamento da sua saúde (por exemplo, se o(a) senhor(a) mudou a medicação) e para esclarecer dúvidas da alimentação.

- Os exames de sangue serão solicitados apenas 3 vezes durante o estudo. Uma vez no início (1º mês), outra no meio (6º mês) e outra no final (12º mês).

OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Também não sofrerá nenhum risco em participar, já que 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.

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.

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

Investigador responsável: Meg Schwarcz Hoffmann – Fone 91655451 ou 34485362

Investigador: Átala Safira Silva Ribeiro – 8114-7495 ou 3546-7495

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília: Fone 31071947

COMO PARTICIPAR?

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

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

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

Nome do Paciente: _____

(ou representante legal)

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

(ou representante legal)

Investigador: _____

Assinatura: _____ **Data:** _____