

ANA PAULA REZENDE COSTA

**Impacto da ingestão de sódio na resposta adaptativa inflamatória,
oxidativa e vasomotora e na recorrência em curto e longo prazo
de eventos cardiovasculares em pacientes com infarto do
miocárdio**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de Brasília para obtenção
do Título de Mestre

Orientador: Prof.Dr. Andrei Carvalho Sposito

Brasília, 2010

Dedicatória

À **minha família**, pelo amor incondicional, compreensão, dedicação e cuidados extremamente preciosos

de Oliveira, L. P. S.
assistente de planejamento
Andre Japiassú, Anselmo
Osório, Dr.ª Simone Ferraz

coordenador de planejamento
coordenador de planejamento
coordenador de planejamento
coordenador de planejamento

Agradecimentos

A **Deus**, pelo dom da vida e proteção diária

Ao **Prof. Dr. Andrei Sposito**, orientador, guia e amigo, exemplo de profissional e pesquisador, por seu incentivo, dedicação, confiança e parceria ao trilhar novos caminhos científicos

Aos alunos e pesquisadores que pacientemente continuam o trabalho de pesquisar e assistir aos pacientes da Coorte Brasília, **Alexandre, Alison, Ana Laura, André Hideo, Andre Japiassú, Andréa, Antônio, Augusto, Bruno, Daniel, Dr. Joalbo, Dr. José Carlos, Dr. Osório, Dr.^a Simone, Fernando, Filipe, Frank, Guilherme, Juliana, Lauro, Luiza, Marco Antônio, Naiara, Natalie, Riobaldo, Sérgio, Tiago, Uelver**

Aos **pacientes**, objetivo maior de toda atividade científica

índice

Lista de Siglas	III
Lista de Tabelas	VI
Lista de Figuras	VII
1. Resumo	1
2. Abstract	3
3. Introdução	5
4. Objetivos	9
5. Revisão de Aspectos Relevantes ao Tema da Dissertação	11
5.1. A doença arterial coronariana.....	12
5.1.1. Epidemiologia.....	12
5.1.2. Fisiopatogenia.....	14
5.2. O papel da alimentação como fator de risco cardiovascular.....	19
5.3. Sódio e doença cardiovascular.....	20
5.3.1. O papel do sódio e sua regulação no organismo.....	20
5.3.2. Consumo de sódio.....	24
5.3.3. Fisiopatogenia pelo sódio.....	26
a) Pressão arterial e Fibrose.....	26
b) Estresse oxidativo e Disfunção endotelial.....	29
c) Inflamação.....	34
d) Mortalidade.....	38
5.3.4. Efeitos da redução do consumo de sódio.....	38
5.3.5. Potenciais efeitos deletérios da restrição do consumo de sódio	41
6. Métodos	44
6.1. Casuística.....	45
6.2. Delineamento do Estudo.....	45
6.3. Avaliação Experimental.....	46
6.4. Análises Bioquímicas.....	47
6.5. Tratamento Intra-Hospitalar.....	48
6.6. Acompanhamento e tratamento ambulatorial.....	48

6.7. Desfechos Clínicos.....	49
6.8. Avaliação Antropométrica.....	50
6.9. Avaliação do Consumo Alimentar.....	52
6.10. Métodos Estatísticos.....	54
7. Resultados.....	55
7.1. Características demográficas, antropométricas e metabólicas.....	56
7.2. Características relacionadas ao evento de admissão no estudo, a manifestação do IAM.....	59
7.3. Características de consumo alimentar.....	60
7.4. Consumo de sódio e características demográficas, antropométricas e metabólicas, de manifestação do IAM e de consumo alimentar.....	61
7.5. Consumo de sódio e características inflamatórias.....	64
7.6. Consumo de sódio e impacto hemodinâmico estimado pelo ecocardiograma no 30° dia após o IAM.....	66
7.7. Consumo de sódio e ocorrência de eventos cardiovasculares.....	66
8. Discussão.....	71
8.1. Aspectos Gerais.....	72
8.2. Características do IAM.....	77
8.3. Consumo alimentar.....	79
8.4. O consumo de sódio como fator de risco cardiovascular.....	82
8.5. Limitações.....	90
8.6. Perspectivas Futuras / Recomendações.....	92
9. Conclusões.....	95
10. Referências.....	97
Apêndice.....	114

Lista de Siglas

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
AI	Angina Instável
ANCOVA	Análise de Covariância
ASC	Área de Superfície Corpórea
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNP	Peptídeo Natriurético do tipo B
CA	Circunferência abdominal
CK-MB	Creatino-Fosfoquinase Fração MB
DAC	Doença Arterial Coronariana
DATASUS	Banco de Dados do Sistema Único de Saúde
DCV	Doença Cardiovascular
DF	Distrito Federal
DM	Diabete Melito
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DRI	Ingestão Dietética de Referência
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FRICAS	Fatores de Risco para Infarto do Miocárdio no Brasil
GRACE	<i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb	Hemoglobina
HBDF	Hospital de Base do Distrito Federal
HDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HOMA-2B	<i>Homeostasis Model Assessment</i> - função da célula beta
HOMA-2S	<i>Homeostasis Model Assessment</i> - sensibilidade à insulina
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta <i>Performance</i>
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IAMCSST	IAM com supradesnivelamento do segmento ST

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM-1	Moléculas de adesão intercelular
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IFN-γ	Interferon- γ
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IMC	índice de Massa Corporal
INTERSALT	Estudo internacional sobre a excreção de sódio e a pressão arterial
IOM/FNB	Instituto de Medicina / <i>Food and Nutrition Board</i>
IP-10	Proteína-10 induzida por interferon- γ
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MAPK-p38	Proteína quinase que ativa a mitose-p38
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MS	Ministério da Saúde
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotideo fosfatase
NFκB	Fator nuclear kappa das células do tipo beta
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PCR	Proteína C Reativa
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
QFCA	Questionário de Frequência de Consumo Alimentar
RANTES	<i>Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted</i>
RNM	Ressonância Magnética
SES/DF	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
SM	Síndrome Metabólica
SMILE	<i>Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation</i>
SST	Segmento ST

TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TGF-β	Fator de crescimento e transformação do tipo Beta
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral do tipo Alfa
VCAM-1	Moléculas de adesão vascular
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WHO	<i>World Health Organization</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características demográficas da população estudada.....	56
Tabela 2. Características antropométricas e metabólicas da população estudada.....	58
Tabela 3. Características relacionadas ao Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).....	60
Tabela 4. Consumo alimentar na admissão.....	61
Tabela 5. Características demográficas segundo o consumo de sódio.....	62
Tabela 6. Características antropométricas e metabólicas segundo o consumo de sódio.....	62
Tabela 7. Características relacionadas ao IAM segundo o consumo de sódio.....	63
Tabela 8. Características de consumo alimentar segundo o consumo de sódio.....	64
Tabela 9. Características inflamatórias segundo o consumo de sódio.....	65
Tabela 10. Regressão de Cox para avaliar o papel independente do consumo de sódio na ocorrência de eventos cardiovasculares.....	7Q

Lista de Figuras

Figura 1. Delineamento da coorte.....	46
Figura 2. Sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores segundo o consumo de sódio.....	67
Figura 3. Sobrevida livre de infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal segundo o consumo de sódio.....	68
Figura 4. Sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores em 30 dias segundo o consumo de sódio.....	69

11.1.1.1

etocantilug...

com... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

... ..

1. Resumo

As doenças cardiovasculares ocupam uma posição de destaque na saúde pública pela forte associação com o aumento da mortalidade e pela sua expansão marcante nos países em desenvolvimento. As mudanças no estilo de vida dos brasileiros e seu impacto na prevalência dos fatores de risco para doenças cardiovasculares permanecem pouco conhecidos. Dentre os componentes alimentares, a associação entre o consumo de sal e a manifestação de eventos cardiovasculares é a menos explorada até o momento. O objetivo do presente estudo é avaliar a associação entre o consumo de sódio e a resposta inflamatória, o estresse oxidativo, a resposta endotelial e hemodinâmica e a incidência de morte ou eventos cardiovasculares recorrentes em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Trata-se de uma coorte prospectiva de pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST que, além da avaliação médica, coleta de exames bioquímicos, realização de ecocardiograma, foram submetidos a uma criteriosa avaliação nutricional, com coleta de dados de antropometria e consumo alimentar. Foram estudados 299 pacientes com idade média de 59 anos. O consumo de sódio esteve positivamente associado a uma maior mortalidade e recorrência de eventos em curto e longo prazo, bem como a pronunciados estresse oxidativo e resposta inflamatória e hemodinâmica. Não houve alteração significativa da resposta endotelial entre os grupos de maior e menor consumo de sódio. Os resultados sugerem que uma redução do consumo de sódio populacional deve ser considerada uma prioridade para a saúde pública.

echoed the same...
data of the...
with the...
...

Defendant...
...
...
...

2. Abstract

Cardiovascular diseases occupy a prominent position in public health from the strong association with increased mortality and its remarkable expansion in developing countries. Changes in lifestyle of the Brazilians and their impact on the prevalence of risk factors for cardiovascular disease remain largely unknown. Among the dietary components, the association between salt consumption and manifestation of cardiovascular events is less explored so far. The aim of this study is to evaluate the association between sodium intake and inflammatory response, oxidative stress, endothelial and hemodynamics responses and the incidence of death or recurrent cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. This is a prospective cohort of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation that, beyond the medical evaluation, collection of biochemical tests, echocardiography, underwent a thorough nutritional assessment, with data of food consumption and anthropometry. We studied 299 patients with mean age of 59 years. Sodium intake was positively associated with higher mortality and recurrent events in short and long term as well as the pronounced oxidative stress and inflammatory and hemodynamics response. There was no significant change in the endothelial response between groups of higher and lower sodium intake. The results suggest that a reduction in population sodium intake should be considered a priority for public health.

3. Introdução

As doenças crônicas degenerativas representam atualmente um problema de saúde pública em rápida expansão nos países em desenvolvimento. Dentre essas, as doenças cardiovasculares (DCV) ocupam uma posição de destaque pela forte associação com o aumento da mortalidade [1]. De fato, conforme informações do Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS) sobre *causa mortis*, atualmente, um em cada três brasileiros deverá morrer de doença cardiovascular durante sua vida. Até 2040, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de mortes por infarto agudo do miocárdio (IAM) deverá aumentar em 250% no Brasil, nos tornando líder mundial na incidência dessa doença.

Além da magnitude global desta epidemia, sua expansão tem sido mais marcante nos países em desenvolvimento. Este aumento preferencial da DCV em regiões em desenvolvimento pode resultar de três fatores: (i) do retardo histórico desses países quando comparados aos já desenvolvidos com relação à expansão das DCV, (ii) da redução da mortalidade por causas infecto-parasitárias com consequente aumento da expectativa de vida, e (iii) das mudanças do estilo de vida e mudanças sócio-econômicas associadas à urbanização, conduzindo a uma maior prevalência de fatores de risco para DCV [2],

Assim, embora seja ainda possível, é pouco provável que o que está ocorrendo no Brasil seja puro reflexo do nosso atraso na aquisição de hábitos dos países desenvolvidos. Enquanto a perspectiva para DCV no Brasil é a aceleração de sua incidência, em países desenvolvidos como

nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência de DCV tem reduzido nas últimas duas décadas. A evolução de hábitos e costumes pode não ser a mesma e, certamente, não se estabelece sobre as mesmas bases constitucionais da sociedade. Exemplo disso é o achado de obesidade em desnutridos no Brasil segundo o relatório do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O acréscimo dos novos hábitos pode ter consequências distintas na nossa população.

As mudanças no estilo de vida dos brasileiros e seu impacto na prevalência dos fatores de risco para DCV permanecem pouco conhecidos. O conhecimento que tem sido utilizado para ações preventivas sobre os fatores de risco para DCV provém de estudos realizados em países desenvolvidos na América do Norte e Europa Ocidental. Não é, portanto, totalmente seguro, nem perfeitamente aceitável, fazer extrapolações para a população brasileira dos resultados obtidos primariamente nesses países. Não só a prevalência dos fatores de risco pode diferir significativamente, como também o impacto de cada fator em uma determinada população pode ser etnicamente distinto. Adicionalmente, os fatores protetores para DCV podem ser diferentes, promovendo, assim, impactos clinicamente dissimilares [3],

Diversos estudos epidemiológicos, desde a coorte de Framingham [4], têm fornecido uma visão sobre os hábitos de vida envolvidos na etiologia da DCV. Dentre esses hábitos e suas consequências se destacam a obesidade e o consumo de uma dieta rica em calorias,

gorduras saturadas, colesterol e sal. A dieta por sua vez também está presente na etiologia das dislipidemias, obesidade, diabetes melito (DM), hipertensão arterial (HAS); todos estes estritamente relacionados a um maior risco cardiovascular [5, 6].

A associação entre o consumo de sal e a manifestação das DCV é, dentre as causas componentes nutricionais do complexo causal da aterogênese, a menos explorada até o presente. Potencialmente, sua associação pode se dar direta ou indiretamente por um conjunto de mecanismos. Muitos estudos têm mostrado que o sódio é um fator de risco cardiovascular independente da pressão arterial (PA), e pode estar relacionado à hipertrofia ventricular, fibrose tecidual, rigidez da parede arterial, aumento de atividade pró-inflamatória e morbimortalidade cardiovascular. Nos pacientes com IAM, o papel da ingestão de sódio na evolução intra-hospitalar ou nos primeiros meses permanece desconhecido. Nesse contexto, buscamos nesse estudo, explorar as implicações da ingestão de sódio nos meses anteriores ao IAM na resposta inflamatória aguda, vasomotora e, enfim, na evolução clínica em curto e longo prazo.

4.1. Primário

Avaliar a associação entre o consumo de sódio e a incidência de morte ou eventos cardiovasculares recorrentes em pacientes com IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST).

4.2. Secundários

- a. Avaliar a associação do consumo de sódio com a resposta inflamatória, estimada pelos níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR), interleucina 2 (IL-2) e fator de necrose tumoral do tipo alfa (TNF- α) na fase aguda do IAMCSST.
- b. Avaliar a associação do consumo de sódio com o estresse oxidativo, estimado pelos níveis plasmáticos de isoprostana na fase aguda do IAMCSST.
- c. Avaliar a associação do consumo de sódio com a resposta endotelial, estimada pelos níveis plasmáticos dos metabólitos do óxido nítrico (NO), nitrato e nitrito, na fase aguda do IAMCSST, e pela função endotelial no trigésimo dia após o IAMCSST.
- d. Avaliar a associação do consumo de sódio com a resposta hemodinâmica, estimada pelos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético do tipo B (BNP) na fase aguda e volume atrial esquerdo no trigésimo dia após o IAMCSST.

5. Revisão de Aspectos Relevantes ao Tema da Dissertação

5.1. A doença arterial coronariana

5.1.1. Epidemiologia

A DCV mata, anualmente, mais pessoas do que várias causas conjuntas de morte, sendo responsável, juntamente com outras doenças não transmissíveis, por quase 60% da mortalidade em todo o mundo e 45% da morbilidade global. Além disso, mundialmente é a principal causa de morte entre as pessoas com mais de 60 anos e a segunda causa entre os indivíduos na faixa etária de 15 a 59 anos [7]. Dados do perfil de mortalidade no Brasil indicam que as doenças do aparelho circulatório representam a primeira causa de morte no país [1, 8-11]. De acordo com projeções para o ano 2020, a DCV permanecerá como causa principal de mortalidade e incapacitação [2],

A morbi-mortalidade associadas à DCV tornam-na como o maior problema de saúde pública, com altos custos para os países. Aproximadamente 850 mil americanos e 15 milhões de pessoas em todo o mundo morrem anualmente de DCV [12, 13].

Durante os últimos 30 anos, os países em desenvolvimento apresentaram grandes mudanças no perfil de saúde pública, fato que os emparelharam aos países desenvolvidos em relação ao aumento de mortalidade e morbidade por DCV. Mudanças no estilo de vida estão intimamente associadas com o crescimento econômico e a urbanização, acoplados com a redução na mortalidade infantil e por doenças agudas. Como consequência da

redução recente da mortalidade por DCV nos países desenvolvidos e seu inverso nos países em desenvolvimento, 80% do problema global da DCV agora ocorre nos países em desenvolvimento [14], onde mais de um bilhão de pessoas irão morrer no século XXI em decorrência dessa doença [15].

No Brasil, o número de mortes associadas à doença vem crescendo no decorrer dos anos. Em 1930 as DCV eram responsáveis por apenas 11,8 % das mortes nas capitais do país; em 1996 este percentual era de 27,4%.

Segundo dados do Ministério da Saúde (MS), a mortalidade proporcional causada pelas DCV cresce progressivamente com a elevação da faixa etária no Brasil, representando o significativo percentual de 15,3% dos óbitos de adultos jovens entre os 20 e 49 anos de idade, embora a faixa com 50 anos ou mais de idade seja a primordialmente atingida. O mesmo se observa com a taxa de mortalidade por 100.000 habitantes. A taxa geral é de 158,91 óbitos por 100.000 habitantes. No entanto, quando separadas por faixas etárias, percebe-se uma grande discrepância entre os vários grupos etários, como por exemplo: para a faixa até 14 anos a taxa de mortalidade é de 4,57 óbitos para cada 100.000 habitantes; na faixa entre 20 e 49 anos essa taxa é de 673,34 óbitos por 100.000 habitantes; porém, na faixa etária da população de 50 anos e mais, essa taxa sobe para 2.554,7 óbitos por 100.000 habitantes.

Exemplos do impacto do adequamento dos hábitos dietéticos na mortalidade por DCV têm sido consistentemente demonstrados. Em particular, o exemplo de Karelia do Norte na Finlândia demonstra que a mudança dos hábitos populacionais pode mudar a expectativa de vida de uma inteira população em cerca de uma década e a redução da mortalidade por DCV em cerca de 80% [16]. No Brasil, um programa dessa natureza só será possível se antes conhecermos as implicações das características nutricionais da nossa população, amplamente diversificada em comparações com os demais países e mesmo em comparações entre suas regiões, com a DCV.

5.1.2. Fisiopatogenia

A aterosclerose é uma doença que inicia no período gestacional [17] e progride continuamente durante todas as fases da vida [18].

Histologicamente, a doença é representada por ateromas ou lesões ateroscleróticas que formam espessamentos assimétricos na camada íntima arterial, podendo se manifestar clinicamente por rupturas, causando trombose, ou abaulamentos para a luz vascular, causando estenose arterial. No interior da lesão ou ateroma, se distingue um núcleo repleto de lipídeos cuja antigenicidade e resposta imuno-inflamatória definirão a velocidade de progressão e sua modulação fenotípica [19].

As lesões, formadas por acúmulos lipídicos e por células inflamatórias de origem sanguínea, têm origem parcialmente conhecida, sendo que três hipóteses são preponderantes:

(a) hipótese da resposta à lesão endotelial: a disfunção endotelial causada pelos fatores de risco estimula a migração de leucócitos para sua reparação e aumenta a permeabilidade às lipoproteínas circulantes. A combinação da atividade inflamatória local e do excesso de lipoproteínas favorece a fagocitose e a formação de macrófagos repletos de lipídeos, conhecidos como células esponjosas. Portanto, a lesão e a reparação da parede arterial favorecem a associação da permeabilidade às lipoproteínas com a ativação inflamatória e, assim, a aterogênese;

(b) hipótese resposta à retenção das lipoproteínas na camada íntima: é determinante no surgimento do ateroma. Retidas, as lipoproteínas formam microagregados e são rapidamente fagocitados por macrófagos e células musculares lisas, formando as células esponjosas;

(c) hipótese da modificação oxidativa: pressupõe que as lipoproteínas em suas formas nativas não são aterogênicas. Nesta teoria, a oxidação lipídica é o evento inicial que induzirá o aumento da eletronegatividade das lipoproteínas, permitindo seu reconhecimento pelos receptores dos macrófagos. É possível que este processo aconteça em dois tempos. No primeiro tempo, uma

oxidação lipídica de menor intensidade e, portanto, incapaz de modificar a eletronegatividade, produz fosfolípidos bioativos que estimulam as células endoteliais a expressarem moléculas quimiotáticas para monócitos e linfócitos T. Num segundo tempo, a migração de leucócitos e amplificação da atividade inflamatória local leva a produção de espécies reativas de oxigênio, aumentando o grau de oxidação das lipoproteínas retidas na íntima.

Neste entendimento, principiam a aterogênese alguns fatores de risco como a hipercolesterolemia, a HAS, o DM e o tabagismo que são capazes de induzir ativação focal de células endoteliais em artérias de médio e largo calibre.

As células endoteliais ativadas expressam citocinas quimiotáticas, tais como as moléculas de adesão vascular (VCAM-1), adesão intercelular (ICAM-1), a E-selectina, a *“monocyte chemoattractant protein-1”* (MCP-1), a proteína *“regulated on activation, normal T cell expressed and secreted”* (RANTES), a proteína-10 induzida por interferon- γ (IP-10) e a fractalina. Monócitos aderem preferencialmente a esses sítios e então migram para o espaço intimal onde são ativados em macrófagos [19].

O colesterol excedente derivado das lipoproteínas fagocitadas é transportado para outras células e lipoproteínas através da ação dos transportadores *“ATP-binding cassette”* (ABC) A1 e G1. A atividade inflamatória, no entanto, inibe a expressão do ABCA1 e ABCG1,

favorecendo o acúmulo de colesterol no citosol e a formação de células esponjosas [19].

Os linfócitos T, representando a parte adaptativa da resposta imuno-inflamatória, migram igualmente para o espaço intimal através de estímulos quimiotáticos. No entanto, sua ativação resulta da combinação da interação com antígenos específicos. São vários os antígenos capazes de ativar os linfócitos T. Cerca de 10% dos linfócitos T presentes em placas ateroscleróticas humanas reconhecem a LDL oxidada como antígeno específico. Os linfócitos T predominantes na aterogênese secretam interferon- γ (IFN- γ), TNF- α , entre outras citocinas, e ativam os macrófagos [19].

Macrófagos ativados, por sua vez, produzem as interleucinas, desencadeando a resposta de fase aguda com suas manifestações endócrinas, metabólicas, hematológicas, imunológicas e neurológicas. São exemplos destas reações: a leucocitose, ativação do sistema complemento, produção hepática de proteínas de fase aguda, aumento da trombogênese e da atividade simpática, febre, inapetência, sonolência e outras. O objetivo da reação de fase aguda é ampliar a eficácia da resposta imuno-inflamatória local, entretanto, a excessiva produção de mediadores inflamatórios pode ter efeitos negativos. Além disso, por ser inespecífica, a reação de fase aguda estimula a resposta inflamatória de forma generalizada, atingindo simultaneamente o estímulo desencadeante e outros, como as placas ateroscleróticas e doenças auto-imunes. Assim,

pulsos de atividade da reação de fase aguda podem gerar uma intensificação da aterogênese e da modulação para o fenótipo instável, inflamatório, da doença.

O progressivo acúmulo de células esponjosas, restos celulares e de lipídeos oxidados gera o ateroma na sua forma madura. Células musculares lisas migram da camada média e produzem proteínas da matriz extracelular, como o colágeno, contribuindo para a expansão e estabilização do ateroma. Este processo transforma a placa com núcleo antigênico e células inflamatórias em fibrose e, posteriormente, em calcificação. Desta forma, a placa instável se estabiliza, porém, podendo ainda progredir volumetricamente e causar estenose.

Contudo, a persistência das características pró-inflamatórias na placa leva à degradação da matriz extracelular através de enzimas proteolíticas produzidas por macrófagos. A fragilização da membrana basal leva à ruptura e comunicação do núcleo do ateroma à luz vascular. A neovascularização intimal pode contribuir para a progressão do volume do ateroma. Além disso, é uma via de entrada para a penetração dos leucócitos no interior do ateroma, ampliando a atividade inflamatória.

A ruptura da lâmina celular endotelial que encobre a placa comumente ocorre em lesões pouco ou não estenóticas, mas com intensa atividade inflamatória. Este fato justifica o valor preditivo de marcadores da atividade inflamatória para eventos coronarianos

agudos; lembrando que a progressão da lesão aterosclerótica não é linear ou previsível [20].

A prevenção da aterosclerose baseada em evidências científicas robustas se restringe ao controle dos fatores de risco e à redução da colesterolemia numa intensidade proporcional ao risco de manifestação de eventos cardiovasculares.

Um aumento nas células musculares lisas e no colágeno promove um fenótipo de placa estável, que previne a ruptura ou erosão e, conseqüentemente, a manifestação de um evento coronariano agudo. Por outro lado, a placa com intensa atividade inflamatória é muito instável e de maior risco para as manifestações agudas. Como consequência, o tratamento da aterosclerose visa à transformação de uma placa altamente inflamatória em uma placa mais estável ou calcificada.

5.2. O papel da alimentação como fator de risco cardiovascular

Alguns fatores de risco apresentam um maior impacto no desenvolvimento da DCV, especialmente relacionados à dieta e à atividade física [21]. Sedentarismo [22], tabagismo [23], obesidade [24] e vários aspectos da alimentação também podem causar diretamente a DCV ou os seus fatores de risco. A HAS, um dos maiores fatores de risco para a DCV [25] é intimamente associada à obesidade [26], sedentarismo [27], ingestão de álcool [28] e consumo de sódio [29].

A relação entre fatores dietéticos e a DCV tem sido grande foco de pesquisa na área da saúde, em grande parte pelo potencial de intervenção populacional, não necessariamente individualizada e de baixo custo. Mais recentemente há que se ressaltar a importância dos estudos de coorte e dos estudos clínicos aleatorizados, que têm demonstrado o papel das mudanças nutricionais em grandes populações e por um longo período de tempo [30].

Vários estudos de intervenções nutricionais demonstraram a redução de DCV e mortalidade [16, 31-36]. Entre as intervenções nutricionais, a redução da ingestão de sódio figura entre as que demonstraram potencial em reduzir mortalidade cardiovascular, conforme detalhamento abaixo.

5.3. Sódio e doença cardiovascular

5.3.1. O papel do sódio e sua regulação no organismo

O sódio é o principal cátion do fluido extracelular [37]. Várias secreções intestinais, tais como a bile e o suco pancreático contêm quantidades substanciais de sódio. Seus níveis plasmáticos estão entre 135 e 145 mEq/litro, representando aí 70% do sódio corporal total. Ele tem funções fisiológicas primordiais tais como: manutenção do volume plasmático circulante e do equilíbrio ácido-básico, auxílio na condução dos impulsos nervosos e controle da contração muscular. Além disso, o sódio é essencial para a despolarização periódica do nó-sinusal (possibilitando a função marcapasso do

coração), na absorção de glicose e no transporte de várias substâncias pelo intestino [38, 39].

A fonte de sódio para o organismo é exclusivamente a alimentação. O sódio da dieta é habitualmente absorvido completamente pelo sistema gastrointestinal, tendo, conseqüentemente, sua absorção proporcional ao consumo. Após ser absorvido é carregado para os rins, onde ele é filtrado e retorna para o sangue para manter níveis apropriados [38, 39].

Entre 90 e 95% da perda normal de sódio ocorre através da urina. O restante é perdido nas fezes e pelo suor. Normalmente, a quantidade de sódio excretada diariamente é igual à quantidade ingerida. Somente quando existe algum problema na regulação dos níveis de sódio circulantes é que aparecem os distúrbios conhecidos como hipernatremia (excesso de sódio plasmático) ou hiponatremia (valores de sódio plasmático inferiores à normalidade) [39].

O controle da excreção de sódio é relacionado à pressão de natriurese, uma condição intrinsecamente relacionada à hemodinâmica renal, especificamente à circulação medular no rim. Esses mecanismos são complexos e não completamente compreendidos. Porém, dois possíveis mecanismos podem ser considerados: (1) o modelo físico, no qual o aumento da pressão hidrostática intersticial no rim ocasiona a reabsorção de sódio e (2) o mecanismo bioquímico, onde o controle dos transportadores de sódio é regulado pela pressão de perfusão renal [40].

O rim regula a excreção de sódio de acordo com as necessidades do organismo, sob a influência primordial da tríade renina, angiotensina e aldosterona. As variações da volemia e das concentrações de sódio e potássio são os principais estímulos responsáveis pela secreção de aldosterona. A hipovolemia desencadeia uma cascata de mecanismos para reduzir a excreção de sódio pela urina. Com isso, ela estimula receptores de volume no aparelho justaglomerular do rim para que secretem renina. A seguir, a renina promove a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I que, por sua vez, é convertida, pelos pulmões, em angiotensina II. A aldosterona é então secretada pelo córtex da supra-renal em resposta à ação da angiotensina II. A aldosterona é o principal regulador dos níveis normais de sódio. A baixa concentração de sódio pode também agir diretamente sobre a supra-renal, estimulando-a na secreção de aldosterona. O estímulo que predomina sobre a secreção de renina é a volemia, mais que a hiponatremia ou variações de potássio. A aldosterona, após realizar o seu papel, é inativada pelo fígado [41-43].

A hipernatremia resultante da ação excessiva da aldosterona é logo contraposta pelos osmorreceptores dos núcleos supra-ópticos, que liberam o hormônio antidiurético, determinado a retenção de água nos túbulos distais e coletores. A regulação do sódio também é influenciada pelo hormônio natriurético e pelo BNP, que estimulam a excreção renal de água e sódio. A hipervolemia vascular também

suprime a aldosterona e o hormônio antidiurético, em consequência, há grande perda de sódio e água pela urina. Outros fatores como a PA, a endotelina e o NO produzidos pelo endotélio, a resistência vascular renal e alterações da composição do plasma podem também influenciar a reabsorção de sódio [43].

Ao se estudar o efeito do sódio não se pode ignorar a classificação dos indivíduos quanto à sensibilidade ao sal, que é definida como uma variação pronunciada na PA com relação direta à quantidade de sal presente na dieta, que pode ser ocasionada por alguns mecanismos como anormalidades na regulação renal do sódio, no sistema renina-angiotensina-aldosterona, no sistema nervoso simpático e no transporte do eletrólito pelas membranas [44-47]. A sensibilidade ao sódio está presente em metade da população adulta hipertensa [48] e em mais de 80% dos hipertensos acima de 60 anos [49]. Os indivíduos sensíveis ao sódio estão mais suscetíveis às DCV, aterosclerose, hipertrofia do ventrículo esquerdo, disfunção endotelial e microalbuminúria [50, 51]. A sensibilidade ao sódio é um forte preditor de mortalidade, tanto em hipertensos como em normotensos [52]. A avaliação da sensibilidade ao sódio é importante, pois está associada a um aumento dos níveis circulantes de marcadores de aterosclerose, responsáveis por um aumento na inflamação vascular [53].

O aumento do consumo de sal leva a uma expansão no volume plasmático e aumenta o débito cardíaco. Em pessoas saudáveis ou

resistentes ao sódio, essas mudanças são compensadas por uma redução proporcional da resistência periférica total via regulação da microcirculação endotélio-dependente, bem como os níveis de PA são mantidos. Em paralelo, outros ajustes compensatórios mediados pelo endotélio ocorrem, incluindo um aumento na produção renal de NO e na pressão de perfusão renal, equilibrando a redução na reabsorção tubular de sódio por um mecanismo que reduz angiotensina II, endotelina e aldosterona, o que leva à restauração do balanço normal de sódio e do volume plasmático [40].

Estes mecanismos adaptativos permitem com que mesmo que existam grandes variações na ingestão diária de sódio, a sua concentração plasmática não é substancialmente alterada. Idealmente, o sódio corpóreo total poderia identificar mais claramente o consumo. No entanto, até o presente, essa medida permanece inacessível. Assim, a avaliação do consumo de sódio permanece o modelo experimental de escolha.

5.3.2. Consumo de sódio

O consumo elevado de sódio tem sido denominado como “a doença da vida moderna”, onde as mudanças no estilo de vida da sociedade contribuem para o seu desenvolvimento: o indivíduo não tem mais tempo de preparar a sua própria refeição e, por isso, aumenta o consumo de *fast foods*, que contém quantidades elevadas desse eletrólito [54].

Nos países desenvolvidos, estimativas confiáveis sobre o consumo de sódio indicam que sua ingestão tende a ultrapassar frequentemente o limite máximo recomendado, que é de 2.300mg de sódio/dia ou aproximadamente 5,8g de sal/dia [55]. A maior parte desse sódio é proveniente de alimentos industrializados. Nos países em desenvolvimento, as informações sobre o consumo de sódio ainda são escassas em face da complexidade envolvida na avaliação de sua ingestão pelos indivíduos [56].

Muitas populações em todo o mundo apresentam consumo de sal acima de 5,8g/dia (2.300mg de sódio/dia), sendo que em muitos países do ocidente esse consumo chega próximo a 10g/dia (4.000mg de sódio/dia) e na Europa ocidental e na Ásia ultrapassam 12g/dia (4.800 mg de sódio/dia) [7].

No Brasil, segundo dados de orçamento familiar coletados pelo IBGE nos anos 2002/2003, a quantidade de sódio disponível para consumo foi de 4.500mg/pessoa/dia, portanto, quase duas vezes superior ao consumo máximo recomendado [55]. Em nenhuma região brasileira a disponibilidade de sódio foi menor que 3.500mg/pessoa/dia. A menor disponibilidade de sódio, encontrada nos domicílios urbanos da região Centro-Oeste, superou um pouco mais de 50% o consumo máximo recomendado [55, 57]. Há que se destacar que a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) refere-se aos dados de disponibilidade domiciliar e não de consumo efetivo, além disso, não se considerou o consumo de alimentos ingeridos fora

do lar, o que subestima este resultado, visto que se admite que as refeições realizadas nestas condições tendem a apresentar um maior teor de sódio [58].

5.3.3. Fisiopatogenia pelo sódio

a) Pressão arterial e Fibrose

Várias evidências demonstram os efeitos deletérios de um alto consumo de sal, desde um aumento da PA a eventos inflamatórios. No ano 1700 AC já era registrado: "*if large amounts of salt are taken the pulse will stiffen and harden*" [59]. De fato, um alto consumo de sal está associado ao desenvolvimento da doença aterosclerótica e ao aumento no risco de DCV e acidente vascular cerebral (AVC) [7].

Existe uma vasta literatura mostrando o efeito do alto consumo de sal na elevação da PA e, com isso, no aumento do risco cardiovascular. Além disso, estudos aleatorizados têm mostrado que uma dieta com pequena quantidade de sal reduz tanto a PA como o risco cardiovascular [60].

O consumo de sódio tem influência direta no aumento da pressão arterial sistólica (PAS), porém, nenhuma relação existe ao se considerar a pressão arterial diastólica (PAD). É por este motivo que o sódio pode ser considerado um preditor consistente de eventos cardiovasculares [61].

Embora muitos estudos tenham enfatizado que o efeito patogênico do sal seria por sua habilidade em elevar a PA [62, 63],

outros estudos mostraram a existência de diferentes efeitos, tais como lesão do tecido cardíaco, bem como a promoção da hipertrofia do órgão [62, 64]. De fato, alguns estudos têm demonstrado que dietas ricas em sal levam à hipertrofia ventricular mesmo sem uma elevação significativa na PA [65, 66].

O sódio tem sido relacionado à HAS há muitos anos. Inicialmente, pensava-se que o aumento de volume sanguíneo, induzido pela retenção de sódio seria o principal mecanismo para o desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda. Recentemente, várias evidências demonstram que o consumo de sal por si só, mesmo sem causar HAS ou aumento de volume sanguíneo, pode ser deletério, resultando em um remodelamento cardíaco, fibrose e hipertrofia do ventrículo esquerdo [67, 68].

Um estudo demonstrou, em pacientes recém diagnosticados com HAS, uma correlação entre o consumo elevado de sódio e um prejuízo na função diastólica do ventrículo esquerdo, que não foi atribuída à hipertrofia ventricular esquerda (pois se manifestou antes desta) ou à mudança na pré-carga ou pós-carga cardíacas [69]. Em consistência com esse achado, evidências recentes demonstraram que a fibrose miocárdica se inicia antes mesmo da hipertrofia podendo causar disfunção diastólica e sintomas cardíacos.

Em paralelo, estudos indicam que o sódio tem ação direta na resposta fibrótica tecidual. A importância do sódio por si só como um mediador da fibrose tecidual foi sugerida por estudos onde, apesar

da infusão de aldosterona, a privação de sal foi responsável por prevenir a deposição de colágeno nas artérias coronárias [70]. A fibrose nas artérias miocárdicas é um importante componente do processo de remodelamento vascular cardíaco, e é comumente observada em vários modelos onde existe dano vascular, tal como na HAS.

Estudo clínico realizado por Yu *et al.* (1998) mostrou que o consumo elevado de sal não somente aumenta a PA, mas também leva a outros efeitos deletérios, tais como hipertrofia e fibrose cardíacas, vascular e renal, sendo demonstrado que o possível mecanismo patogênico responsável por estes resultados seria um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de crescimento e transformação do tipo beta (TGF- β) [71].

O TGF- β é um potente indutor da transição celular de epitelial para mesenquimal, um processo que recentemente tem sido considerado como ponto chave no desenvolvimento de doenças fibróticas. Nessas doenças, a transição celular resulta na transdiferenciação de células epiteliais em miofibroblastos, que invadem o interstício pela transgressão da membrana basal e expandem a matriz extracelular. Um estudo realizado em ratos demonstrou que o consumo elevado de sódio induz essa transdiferenciação, por meio de uma super produção de TGF- β [72]. Outro estudo também demonstrou que o consumo de sódio também

pode estar relacionado ao aumento da expressão gênica do TGF- β (3, ocasionando fibrose cardíaca e renal [73].

Diante disso, demonstra-se que o elevado consumo de sódio pode ser deletério à função cardíaca por alguns possíveis mecanismos relacionadas à fibrose: (i) o desenvolvimento da fibrose intersticial cardíaca determinando a rigidez ventricular e causando disfunção sistólica e diastólica [74] e finalmente ao desenvolvimento da insuficiência cardíaca sintomática [75]; (ii) a fibrose de artérias intramiocárdicas reduzindo a perfusão tecidual, é (iii) a fibrose renal que pode criar um ciclo vicioso com a elevação da PA, progressão da fibrose renal e lesão às funções renal e cardíaca [76].

Especula-se também que o sódio pode modificar a função condutora não só das pequenas, mas também das grandes artérias, independente do simples e mecânico efeito da distensão pela pressão. Em resposta ao aumento do consumo de sódio, muitos estudos (em humanos e em animais) mostram alterações específicas da estrutura e função de condução arterial, independente da idade, mudanças na PA e presença de aterosclerose [77].

O NO é uma molécula importante derivada do endotélio vascular. O estresse oxidativo é determinado pelo balanço entre a geração de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido, e o sistema de defesa antioxidante, moléculas quelantes ou redutoras, como a superóxido-dismutase. Ele contribui para a patogênese da

b) Estresse oxidativo e Disfunção endotelial

O estresse oxidativo é determinado pelo balanço entre a geração de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido, e o sistema de defesa antioxidante, moléculas quelantes ou redutoras, como a superóxido-dismutase. Ele contribui para a patogênese da

DCV, especialmente se associado à HAS, aterosclerose e hipercolesterolemia [78-80]. Um dos efeitos adversos do consumo de uma dieta rica em sal inclui o estresse oxidativo induzido pelo aumento da PA, concomitantemente com o aumento da expressão local de angiotensina II e endotelina I [81, 82]. Como é conhecido, a HAS exerce um papel importante na patogênese da aterosclerose, por acelerar a disfunção endotelial, o que já está bem estabelecido em homens e em modelos animais [83, 84]. Porém, uma dieta elevada em sódio pode afetar diretamente a formação de ânions superóxidos, independente da PA. O ânion superóxido é um radical derivado do oxigênio naturalmente formado predominantemente pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatase-oxidase (NADPH-oxidase); ele reage rapidamente com NO e produz peroxinitrito e peroxinitroso, que são tóxicos para a célula endotelial. Um estudo em animais demonstrou que o aumento do estresse oxidativo relacionado ao consumo de sal esteve acompanhado pela super-regulação da NADPH-oxidase no córtex renal e um consequente aumento de ânion superóxido [85].

O NO é uma molécula importante derivada do endotélio vascular, que tem funções de vasodilatação, anti-agregante de plaquetas e anti-inflamatória (inibindo a adesão das células inflamatórias na superfície das grandes artérias); exercendo um papel crítico na manutenção da PA e na resistência vascular. Mudanças na sua produção estão associadas com hipertrofia da

musculatura lisa vascular e disfunção endotelial. A deficiência na enzima NO sintase leva à disfunção endotelial, aumenta o estresse oxidativo cardíaco e promove o desenvolvimento de HAS com o aumento de risco para aterosclerose. Uma dieta rica em sódio pode diminuir a biodisponibilidade de NO por ser diretamente responsável pelo desacoplamento da enzima NO sintase, o que resulta na contração arterial e hipóxia tecidual [83, 86-88]. Menos intensamente, a dieta rica em sódio também diminui a produção de NO [89],

Em um estudo realizado em animais, foi demonstrado que a dieta rica em sódio aumenta em 50% a produção de superóxido vascular, independente da presença de dislipidemia, promovendo aterosclerose. Porém, em animais dislipidêmicos, o alto consumo de sal potencializa o estresse oxidativo vascular [90]. Também foi demonstrado em animais que o aumento do consumo de sódio induz ao aumento do estresse oxidativo vascular e renal, independente do consumo de gordura [89].

O NO é essencial para a homeostase do vaso sanguíneo por atuar no relaxamento da musculatura lisa vascular. Já foi demonstrado que um menor consumo de sal modula melhor a síntese de NO, atribuindo esse efeito a uma redução na produção de dimetilarginina assimétrica (ADMA). A ADMA é um inibidor da enzima óxido nítrico sintase. Estudos mostram que os níveis de ADMA diminuem após a restrição de sal. Por outro lado, níveis elevados de

ADMA estão correntemente associados à disfunção endotelial e à aterosclerose, podendo ser considerada um importante fator de risco cardiovascular [91, 92].

O consumo elevado de sódio pode levar a alterações na função microvascular que geralmente não estão relacionadas a mudanças na PA. Um estudo recente realizado em ratos demonstrou que um alto consumo de sódio promove um aumento da atividade oxidante, diminui a disponibilidade de NO e prejudica a dilatação do endotélio; sugerindo que a geração de ânion superóxido proveniente da enzima NO sintase tenha um papel importante nesse processo [93]. Além disso, um consumo elevado de sódio leva a inibição do transportador de L-arginina na medula renal, o que prejudica a geração de NO [94].

A disfunção endotelial é caracterizada pela diminuição da capacidade de relaxamento vascular por alteração de receptores nas células endoteliais, aumentando o risco de eventos ateroscleróticos; um endotélio intacto possui uma boa vasodilatação e mantém íntegras as suas propriedades antiagregantes, anti-inflamatórias e aniproliferativas. Clinicamente, a disfunção endotelial ocorre antes que qualquer outra lesão em órgãos-alvo ocorra ocasionada pela HAS. Estudos realizados em animais sugerem que uma dieta rica em sódio pode indiretamente induzir à disfunção endotelial por mecanismos intermediários relacionados ao estresse oxidativo, especialmente pela elevação da isoprostana, um

marcador sensível e confiável do estresse oxidativo [85, 95, 96]. Quando indivíduos hipertensos e normotensos são submetidos a uma dieta com pouco sal não é observado o aumento da isoprostana, mesmo com a injeção aguda de angiotensina II [97].

Já foi demonstrado que a inflamação e a infecção podem estar relacionadas à disfunção endotelial, uma manifestação sistêmica que ocorre em todos os estágios da aterosclerose, até mesmo em fases iniciais [98]. A disfunção endotelial causa a deterioração do fluxo sanguíneo, espasmos nos vasos e prejudica os mecanismos de resistência à trombose. Portanto, a inflamação na parede do vaso pode causar não apenas a ruptura da placa, mas a disfunção endotelial, causando uma deterioração do relaxamento endotelial, o que pode exacerbar o baixo fluxo e predispor à isquemia e aterotrombose [99, 100].

Um estudo realizado em humanos mostrou que um aumento no consumo de sódio a níveis comumente consumidos na dieta ocidental leva a um aumento na velocidade da onda de pulso, além do aumento da PA, mesmo que independente desta. Os mecanismos que possivelmente poderiam levar às mudanças da função da parede arterial seriam o estresse oxidativo e a inflamação, mediadores da disfunção endotelial. Reafirmando que o alto consumo de sódio pode contribuir para a alteração na flexibilidade da parede vascular [101].

A oxidação da LDL ocorre na placa aterosclerótica e induz a formação de anticorpos contra a LDL oxidada. A produção desses anticorpos pode refletir o aumento da capacidade oxidativa no vaso devido à inflamação. Esses anticorpos têm sido relacionados ao risco para o infarto do miocárdio [102, 103].

O BNP é predominantemente secretado pelo átrio no coração normal e pelos ventrículos quando há falência cardíaca na resposta ao estresse [104]. Um estudo realizado em indivíduos saudáveis e com insuficiência cardíaca compensada mostrou que o BNP plasmático variou significativamente de acordo com as mudanças no consumo de sódio nos dois grupos; sendo demonstrada a duplicação do valor do BNP ao se comparar a dieta com alto conteúdo de sódio com a dieta com baixo teor de sódio [105].

c) Inflamação

A redução de eventos cardiovasculares associados com a redução do consumo de sal sugere que o consumo de sódio na dieta típica ocidental pode ser altamente inflamatório. Durante os últimos 20 anos, as evidências têm apontado para uma evidência causal entre citocinas pró-inflamatórias e o processo de aterosclerose. Embora a maioria dos estudos seja realizada em ratos deficientes em apolipoproteína-E (geneticamente suscetíveis à hipercolesterolemia), dados em humanos são consistentes com o

conceito de que muitas citocinas têm papéis críticos na formação da placa inflamatória na parede arterial [106].

Alguns estudos demonstram também que o elevado consumo de sódio não aumenta a retenção de líquidos e sim induz o sódio a migrar para o espaço intravascular e exercer os seus efeitos deletérios, o que demonstra que as consequências patológicas do consumo elevado de sal não são unicamente dependentes da regulação do volume de líquidos corporais [107]. Em vários tecidos e órgãos, com a exceção do rim, a osmolaridade extracelular é menor que a osmolaridade do plasma. Vários estudos demonstram que expor a célula a condições hiperosmóticas leva ao dano celular, fosforilação de proteínas intracelulares e aumento da produção de citocinas inflamatórias. A inflamação é caracterizada pela produção de mediadores inflamatórios que permitem a migração de leucócitos, especialmente células mononucleares, como neutrófilos e macrófagos. Um estudo demonstrou que a hiperosmolaridade mensurada no fluido inflamatório promove a duplicação da meia-vida do macrófago. Portanto, a hiperosmolaridade, que pode ser ocasionada pelo elevado consumo de sal, pode ser um fator importante de sobrevivência para os macrófagos que estão presentes na inflamação; gerando um ciclo vicioso no processo inflamatório [108].

A inflamação da parede do vaso devido à ação das citocinas pró-inflamatórias é um dos mecanismos da aterogênese. Foi demonstrado que um maior consumo de sódio leva à produção de

espécies reativas de oxigênio, ativação de fatores transcricionais e fosforilação da proteína quinase que ativa a mitose-p38 (MAPK-p38); esta última, por sua vez, estimula a expressão gênica e síntese de citocinas pró-inflamatórias, tais como Interleucina-1 (IL-1), TNF- α e Interleucina-8 (IL-8). Além disso, uma acumulação de sódio no espaço extracelular pode ser um mecanismo de ativação de macrófagos, que desencadearão o dano à parede endotelial [106]. Portanto, uma possível ligação entre o consumo de sal, inflamação e aterogênese pode ser o mecanismo molecular.

Também foi demonstrado que o consumo elevado de sódio pode estimular a ativação do fator nuclear kappa das células do tipo beta (NF- κ B) nas células tubulares proximais, o que resulta em um aumento na produção de um grande número de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, a inflamação induzida pelo consumo de sal também pode ser causada pelo aumento local no estresse oxidativo e pela atividade da angiotensina II [109].

A DCV é considerada uma doença potencialmente inflamatória. O início da inflamação na parede do vaso acelera a progressão da aterosclerose e desestabiliza as placas, cuja ruptura causa aterotrombose. Como evidência desse fato, vários fatores inflamatórios têm sido relacionados à progressão da DCV. A PCR é um marcador da inflamação sistêmica, infecção e dano tecidual; e a sua concentração é correlacionada com a presença e gravidade da aterosclerose e o risco para eventos cardiovasculares agudos [19,

110]. A PCR é produzida no fígado pelas duas principais citocinas mediadoras: IL-1 e interleucina-6 (IL-6) [111,112].

Em um estudo realizado com mulheres durante 24 anos foi demonstrado que um menor consumo de sal esteve significativamente associado a menores níveis de PCR e IL-6, o que reduziu o risco para DCV [113].

Foi observada uma associação linear entre o consumo de sódio e elevação da PCR, porém, esta associação pode ter sido influenciada pelo índice de Massa Corporal (IMC), considerado um fator de confusão. Porém, os autores não excluíram a possibilidade de, ao se fazer uma regressão multivariada para ajustar esse fator de confusão, o resultado poderia ser uma subestimação do efeito do consumo de sódio na inflamação sistêmica, devido a uma maior imprecisão na medição do sódio se comparado ao IMC [114],

Dados provenientes de um estudo de base populacional mostraram que o consumo de sódio está associado com a inflamação sistêmica e a coagulação sanguínea que, por sua vez, também está associada com a inflamação sistêmica [115].

O primeiro estudo duplo-cego aleatorizado recentemente realizado mostrou que a adoção de uma dieta pobre em sódio por seis semanas não mostrou efeito na inflamação sistêmica ou coagulação sanguínea. Porém, os autores foram categóricos ao afirmar que uma intervenção mais longa poderia demonstrar

resultados diferentes, pois é plausível afirmar que o consumo de sódio tem atividade pró-inflamatória [116].

Alguns linfócitos circulantes, tais como CD4 e CD8, também estão envolvidos na reação inflamatória durante os episódios de angina instável (AI) [117].

d) mortalidade

Em animais, foi determinado que uma dieta com conteúdo elevado em sódio pode levar rapidamente a um alto nível de mortalidade. Essa mortalidade é frequentemente associada com a redução da capacidade de distensão das artérias carótida e aorta, o que aumenta consideravelmente quando a dieta com alto consumo de sal se inicia em idades mais jovens [118-120].

Também em humanos foi determinado que um consumo elevado de sódio aumenta os riscos de mortalidade por DCV [121], independente do excesso de peso [122].

5.3.4. Efeitos da redução do consumo de sódio

Em populações primitivas que consumiam uma dieta que continha menos de 1.200mg de sódio por dia, os níveis de PA não se modificavam com o aumento da idade [118].

Estima-se que, entre 25 e 55 anos de idade, uma diminuição de apenas 1,300mg na quantidade de sódio consumida diariamente se traduziria em redução de 5mmHg na PAS ou de 20% na prevalência

de HAS. Além disso, haveria uma substancial redução da mortalidade por doenças coronarianas (9%), representando 150.000 vidas salvas anualmente em todo o mundo [12].

Nos EUA, apesar da recomendação para se consumir menos de 2.300mg de sódio ou 5,8g de sal por dia, a média de consumo diário de sódio era de 10.400mg para os homens e de 7.300mg para as mulheres nos anos de 2005 e 2006, quantidades mais elevadas que em anos anteriores [123]. Na população americana, a redução populacional no consumo de sal em 3g/dia (1.200mg de sódio/dia) pode reduzir o número anual de novos casos de DCV de 60.000 a 120.000 e de IAM de 54.000 a 99.000 [123]. E mesmo uma redução modesta de 1 g de sal por dia (400mg de sódio/dia) já seria responsável pela redução nas taxas anuais de eventos cardiovasculares e na mortalidade associada aos mesmos (com novos casos de DCV sendo diminuídos de 20.000 a 40.000 e de IAM de 18.000 a 35.000) [123], vários estudos têm demonstrado que uma

Estudos com uma maior duração, 10 a 15 anos, demonstraram o efeito deletério do consumo elevado de sódio em longo prazo, onde foi determinado que uma redução no consumo desse mineral desencadeia redução de eventos cardiovasculares e mortalidade [124]. Muitos países, incluindo o Japão, Portugal, Finlândia e Reino

Ao comparar este efeito do impacto do menor consumo de sódio na redução dos eventos cardiovasculares, o resultado se torna similar em magnitude ou mesmo mais importante do que as intervenções

na redução da obesidade, tabagismo, prevenção primária com estatinas e tratamento farmacológico da HAS. Por exemplo, uma redução no consumo de sal de 3g/dia (1.200mg de sódio/dia) teria aproximadamente o mesmo efeito nas taxas de DCV assim como uma redução de 50% na taxa de tabagismo, 5% na redução do IMC entre adultos obesos ou o uso de estatinas para tratar pessoas em risco baixo ou intermediário de eventos cardiovasculares [123].

Diante de tudo isso, sociedades profissionais, incluindo a "American Medical Association", a "American Heart Association", a "American Society of Hypertension" e a "World Health Organization", têm reforçado as orientações mundiais para que a população reduza o consumo de sal [123].

A recomendação da saúde pública americana para a redução do consumo de sódio de 9-12g/dia para 5-6g/dia tem um grande efeito na redução da PA e, conseqüentemente no risco cardiovascular, porém, vários estudos têm demonstrado que uma redução de 3g no consumo individual atual, modesta para os padrões de consumo, teria um maior benefício no controle dos fatores de risco cardiovasculares, tanto para hipertensos como para normotensos [125].

Muitos países, incluindo o Japão, Portugal, Finlândia e Reino Unido têm conseguido reduzir o consumo de sal pela população utilizando uma combinação de estratégias: regulação do teor de sódio contido em alimentos processados, rotulagem de comidas

processadas e prontas para o consumo, educação nutricional e parceria com as indústrias de alimentos [126]. A redução individual voluntária do consumo de sal é pouco eficaz na redução populacional de consumo desse nutriente, portanto, estratégias abrangentes de redução do teor de sódio presente nos alimentos industrializados e nos alimentos preparados em restaurantes são mais interessantes, visto que 75% do consumo diário de sal provêm desses alimentos [127, 128]. O custo-benefício dessa estratégia leva a drásticas reduções no número de infartos do miocárdio, podendo salvar milhares de vidas e bilhões de dólares [129].

5.3.5. Potenciais efeitos deletérios da restrição do consumo de sódio

Alguns estudos também demonstram que a redução rígida do consumo de sódio pode estar associada a um aumento na incidência de eventos cardiovasculares, possivelmente explicados pela ativação do sistema renina-angiotensina, pelo aumento da concentração plasmática de lipídios e de marcadores inflamatórios, resistência periférica à insulina e hipertrigliceridemia [130-135].

É conhecido que a angiotensina II pode influenciar a aterogênese por seus efeitos pró-inflamatórios ou por aumentar o estresse oxidativo [136-138]. Porém, a regulação do efeito oxidativo provocado pela angiotensina II e pelo sódio podem ser diferentes, como por exemplo, a angiotensina II estimula a enzima superóxido-

dismutase na mitocôndria, enquanto o sódio inibe [85, 139]. O que demonstra claramente que tanto a angiotensina II quanto o sódio podem estimular o estresse oxidativo, porém, por mecanismos moleculares diferentes. Além disso, pacientes com a atividade plasmática da renina reduzida têm uma tendência a diminuir o estresse oxidativo quando é reduzido o sódio. O que sugere que quando o sistema renina-angiotensina não está ativo, o sódio pode ser o maior determinante do estresse oxidativo [140].

Além disso, a angiotensina II induz a formação de uma placa instável, caracterizada por células inflamatórias, enquanto o sódio induz a formação de uma placa mais estável, rica em colágeno [141].

O grande paradigma é que um elevado consumo de sódio levaria à supressão dos níveis de angiotensina II, enquanto um baixo consumo de sódio faria o inverso. Porém, alguns dados da literatura sugerem que embora os níveis sistêmicos de angiotensina II sejam suprimidos por uma dieta rica em sódio, os níveis vasculares locais de angiotensina II podem simultaneamente ser estimulados. Portanto, a angiotensina II e o sódio também podem ter efeitos sinérgicos que aceleram o processo aterogênico, pelo aumento no estresse oxidativo, na inflamação ou ambos [141].

Além disso, alguns dados demonstram que os efeitos deletérios da angiotensina II são dependentes do consumo de sódio [118, 119].

Outros estudos também demonstraram que o consumo elevado de sódio por si só aumenta o estresse oxidativo [90],

Assim sendo, embora já exista um vasto volume de estudos, o consumo ideal de sódio permanece em discussão. Pelo impacto social e populacional do seu controle, conforme mencionado acima, o tema permanece objeto de intensos estudos. Nos pacientes na fase aguda ou nos meses que seguem o IAM, a vaso-regulação, a atividade inflamatória, a fibrose vascular e miocárdica e a remodelação ventricular com hipertrofia compensatória das áreas preservadas são elementos com relevância ainda mais acentuada quando comparado aos demais indivíduos. Por isso, acreditamos que a investigação do efeito da ingestão de sódio nessa população seja prioritária. Apesar destes argumentos, inexitem estudos que antecedam o presente trabalho, hora apresentado para avaliação de mérito para o título de mestre pela Universidade de Brasília.

4. Métodos

devido à sua natureza de estudo de caso, não foram avaliados os efeitos de longo prazo da intervenção. Além disso, a amostra não foi selecionada aleatoriamente, o que pode limitar a generalização dos resultados. Apesar disso, o estudo contribuiu para a compreensão da realidade nutricional e de saúde pública em uma comunidade específica, fornecendo dados valiosos para a formulação de políticas e programas de intervenção. A metodologia utilizada, embora não seja experimental, foi adequada para o objetivo de descrever e analisar a situação atual da comunidade. A escolha de um estudo de caso foi justificada pela necessidade de uma análise aprofundada e contextualizada de um determinado grupo populacional. A inclusão em uma amostra não aleatória não invalida os resultados, desde que a amostra seja representativa e a metodologia seja adequada. A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e a obtenção do consentimento livre e esclarecido dos participantes são aspectos fundamentais que garantem a ética e a validade do estudo.

Delineamento do estudo

Conforme Figura 1, o estudo foi idealizado e realizado como uma pesquisa **6. Métodos** prospectiva na qual a avaliação nutricional, antropométrica, consumo alimentar, e a sua associação com os desfechos de saúde foram delineados a priori.

Este estudo foi conduzido em uma comunidade localizada no Distrito Federal (DF), Brasil. A amostra foi composta por indivíduos residentes na comunidade durante o período de estudo. Os participantes foram recrutados através de visitas domiciliares e foram informados sobre o objetivo do estudo e os procedimentos a serem realizados. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos no estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição responsável.

6.1. Casuística

A população estudada é composta de participantes da Coorte Brasília. Nesta coorte, pacientes consecutivos com IAMCSST atendidos no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) desde junho de 2006 são arrolados. São critérios de inclusão: (i) menos de 24 horas desde o início dos sintomas de IAM, (ii) supradesnivelamento do segmento ST, (iii) comprovação de necrose miocárdica pela elevação da Creatino-Fosfoquinase Fração MB (CK-MB) e troponina, e (iv) ausência de dificuldades cognitivas que impossibilitem a resposta verbal aos questionários. A razão da escolha desse tipo de IAM foi relacionada à acuidade diagnóstica para a inclusão em menos de 24 horas. O estudo foi aprovado pela comissão de ética da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES/DF) e todos os pacientes incluídos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, autorizando a realização do estudo.

6.2. Delineamento do estudo

Conforme Figura 1, o estudo foi idealizado e realizado como uma coorte prospectiva na qual a avaliação nutricional, antropométrica e de consumo alimentar, e a sua associação com os desfechos clínicos foram delineados a priori.

Delineamento

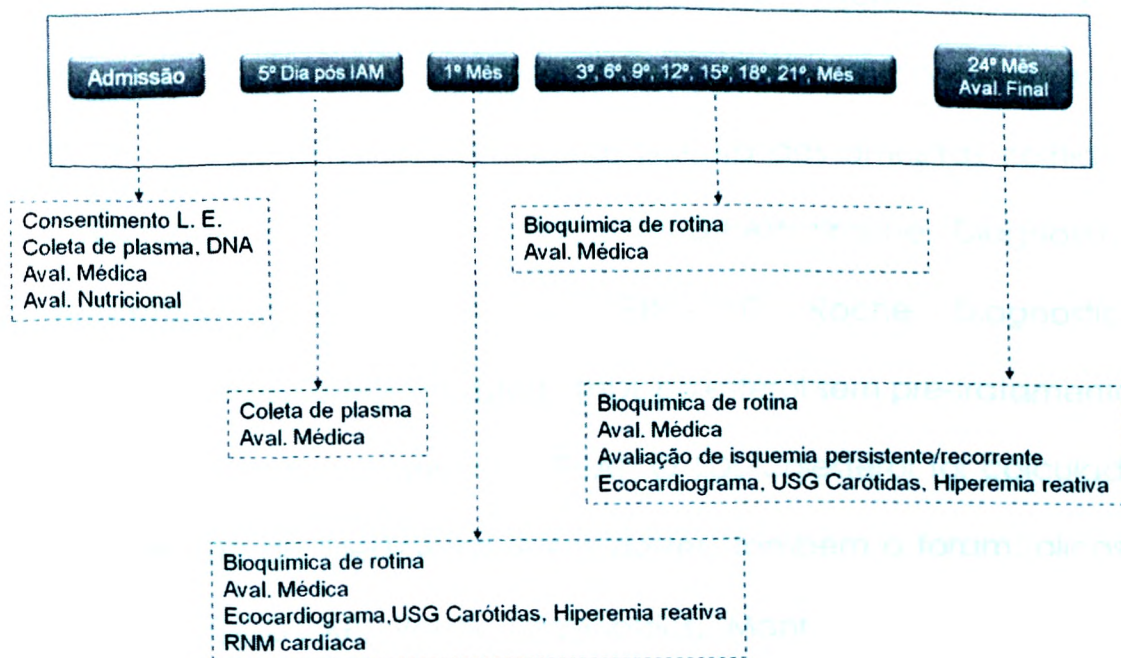


Figura 1. Delineamento da Coorte

6.3. Avaliação experimental

Na avaliação admissional foram realizados: (i) avaliação antropométrica e de consumo alimentar, (ii) avaliação clínica e (iii) coletas de sangue para análises bioquímicas.

Na admissão e no quinto dia de internação foi colhido sangue e centrifugado para separação de plasma em Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético (EDTA) e do creme leucocitário para extração do Ácido Desoxirribonucléico (DNA). Nas visitas diárias, foram levados em consideração: o estadiamento clínico conforme classificação de Killip, as medicações utilizadas e o surgimento de eventos isquêmicos recorrentes.

6.4. Análises bioquímicas

Após coleta, o sangue foi centrifugado em EDTA a 5° C, 4500 rpm por 15 minutos para separação do plasma e creme leucocitário. Amostras de plasma e do creme leucocitário foram congeladas a -80° C para posterior análise. Numa alíquota das amostras colhidas, foram dosados colesterol total (CHOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), triglicérides (GPO-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA) e HDL colesterol (HDL colesterol sem pré-tratamento, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA). O LDL colesterol foi calculado Pela fórmula de Friedewald. Além destes, também o foram: glicose (Glucose GOD-PAP, Roche Diagnostics, Mannheim, EUA), insulina (Roche Diagnostics, Mannheim, USA), peptídeo-C (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) e a hemoglobina glicada, que foi determinada por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), por método comercialmente disponível (Variant II, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, EUA). O *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) foi utilizado para estimar a função da célula beta (%B) - HOMA2B, determinado com base no peptídeo-C - e a sensibilidade à insulina (%S) - HOMA2S, determinado com base na insulina plasmática. [142].

A PCR foi determinada por método de alta sensibilidade, a imunonefelometria (Cardiophase, Dade Behring, Marburg, EUA), a IL-2 (Fluorokine® MAP Human IL-2 Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN,

USA) e o TNF- α (Fluorokine® MAP Human TNF- α Kit, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Ao invés de se avaliar a produção de NO, foram mensurados os níveis plasmáticos dos metabólitos nitrato e nitrito por um analisador de quimiluminescência do NO (model NOA, Sievers Instruments, Boulder, CO, USA) após a redução com ácido vanádio (III) cloreto.

O estresse oxidativo durante os primeiros cinco dias do IAM foi estimado pela medida dos níveis plasmáticos de isoprostana-8 (EIA kit, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA).

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG), apresentada em mL/min/1,73m² foi calculada pelo “*Modification of Diet in Renal Disease*” (MDRD) [143].

6.5. Tratamento intra-hospitalar

Avaliação médica e análises das amostras de sangue foram realizadas após a admissão hospitalar. Os tratamentos realizados foram integralmente decididos pelo médico da unidade de emergência sem qualquer influência dos pesquisadores.

6.6. Acompanhamento e tratamento ambulatorial

Trinta dias após o evento coronariano, os pacientes retornaram para avaliação médica e orientação terapêutica no ambulatório; oportunidade em que também realizaram o ecocardiograma e a ressonância magnética (RNM) cardíaca. A dose de estatina foi

ajustada para reduzir o LDL colesterol para um nível abaixo de 100mg/dL ou para atingir a dose máxima. A adição de ezetimiba ou fibratos foi utilizada quando necessário para atingir a meta do LDL colesterol ou para aumentar o nível de lipoproteína de alta densidade (HDL) colesterol para um nível acima de 40mg/dL ou triglicérides inferiores a 150mg/dL.

Foram realizadas orientações gerais quanto ao estilo de vida, dieta, tabagismo, atividade física regular e perda de peso para todos os pacientes. As prescrições no acompanhamento dos pacientes também incluíram captopril ou losartan para HAS ou para pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <40%, metformina e glibenclamida para o controle glicêmico; aspirina 100 mg/dia associado a clopidogrel 75 mg/dia para pacientes submetidos à angioplastia coronária percutânea; e terapia anti-isquêmica quando clinicamente indicado (propranolol e dinitrato de isossorbida, isoladamente ou em combinação).

6.7. Desfechos clínicos

Foram excluídos os pacientes que tiveram morte intra-hospitalar imediata em decorrência do IAM atual, pois não conseguiram completar as fases de admissão na pesquisa (questionários, coleta de sangue, entre outros). O desfecho primário considerado foi morte súbita definida como morte não traumática ou ocorrida inesperadamente 24 horas após o aparecimento dos sintomas, IAM

fatal ou não fatal e AI confirmada com hospitalização e cineangiocoronariografia. Como desfecho secundário foi considerado a recorrência de IAM fatal ou não fatal.

6.8. Avaliação antropométrica

Na avaliação nutricional segundo a antropometria foram avaliados peso, altura, circunferência abdominal (CA) e pregas cutâneas (tricipital, bicipital, supra-ílica e subescapular). O peso foi aferido com a utilização de uma balança digital portátil (MS 160, Marte Balanças e Aparelhos de Precisão, São Paulo, SP), com o indivíduo posicionado em pé, no centro da balança, sem sapatos e com a menor quantidade de vestimenta possível. A altura foi coletada com o indivíduo em pé, com a linha da visão perpendicular ao corpo, sem sapatos, com os calcanhares juntos e o peso distribuído em ambos os pés, costas retas e os braços estendidos ao lado do corpo, utilizando-se o antropômetro. A partir dos dados de peso e altura foi obtido o IMC em Kg/m², calculado pelo peso (em quilogramas) dividido pela altura (em metros) ao quadrado, e classificado de acordo com a recomendação da OMS [144]. A área de superfície corpórea (ASC) foi calculada pela fórmula: $ASC (m^2) = 0,007184 \times (Altura (cm))^{0,725} \times (Peso (kg))^{0,425}$ [145]. A CA foi medida com o paciente em pé, utilizando uma fita métrica não extensível, que circundou o indivíduo no ponto médio entre a última costela e a crista ílica, cuja leitura foi realizada no momento

da expiração. Para classificação de risco cardiovascular foi utilizada a recomendação da OMS [144].

As pregas cutâneas foram avaliadas em triplicata, do lado direito do corpo, com a utilização de um adipômetro (WCS Plus®, Cardiomed, Curitiba, PR) para o cálculo do percentual de gordura corporal segundo o método de Durnin e Womersley [146]. Nessa técnica, a composição corporal é estimada utilizando-se a somatória de quatro pregas cutâneas: bicipital, tricipital, subescapular e supra-ílica. Para a obtenção da prega cutânea tricipital, o braço direito estava flexionado em direção ao tórax, formando um ângulo de 90°, onde foi localizado e marcado o ponto médio entre o acrômio e o olécrano. Após este passo, foi solicitado ao indivíduo que ficasse com o braço estendido ao longo do corpo com a palma da mão voltada para a coxa, sendo separada levemente a prega do braço, desprendendo-a do tecido muscular e aplicado o adipômetro formando um ângulo reto. Para a prega cutânea bicipital, o indivíduo deveria estar com a palma da mão voltada para fora, onde foi marcado o local da medida (1 cm acima do local marcado para a prega tricipital), foi segurada a prega verticalmente e aplicado o adipômetro. Para a obtenção da prega cutânea subescapular, foi marcado o local logo abaixo do ângulo inferior da escápula, levantada a prega 1 cm abaixo desse ângulo de tal forma que se pudesse observar um ângulo de 45° entre esta e a coluna vertebral, aplicando-se o adipômetro, estando o

indivíduo com os braços e ombros relaxados. A prega cutânea supra-ílica foi coletada formando-se na linha média axilar, com o dedo indicador logo acima da crista-ílica, na posição diagonal [147].

Para a avaliação de adequação do percentual de gordura corporal segundo sexo e idade foi utilizada a classificação de Pollock e Wilmore [148].

6.9. Avaliação do consumo alimentar

Para a coleta de dados de consumo alimentar foi utilizado um questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA) desenvolvido para a população adulta do Distrito Federal (DF), validado por Ribeiro *et al.* [149] adaptado para a população em estudo (Apêndice). Neste questionário, o indivíduo deveria relatar como foi o seu consumo dos alimentos em questão durante os últimos noventa dias. O questionário avaliou o consumo alimentar de 62 itens alimentares, divididos em 10 grupos (leite e derivados, ovos e carnes, óleos, petiscos e enlatados, cereais e leguminosas, hortaliças e frutas, sobremesas e doces, bebidas, produtos *diet* e *light* e temperos). O item temperos avaliava as quantidades de sal e óleo consumidas mensalmente pela família. Foram avaliadas sete frequências de consumo (uma vez por dia, duas ou mais vezes por dia, uma vez por semana, duas a quatro vezes por semana, cinco a seis vezes por semana, uma a três vezes por mês e raro/nunca). Para

estimar a porção diária consumida, a porção total do alimento consumida (em gramatura) era multiplicada por um dos seguintes valores, conforme a frequência de consumo do mesmo: uma vez por dia=1; duas ou mais vezes por dia=2; uma vez por semana=0,14; duas a quatro vezes por semana=0,42; cinco a seis vezes por semana=0,7; uma a três vezes por mês=0,07; e raro/nunca=0. As porções alimentares em medidas caseiras foram padronizadas entre os avaliadores com a ajuda do Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos [150]. As medidas caseiras dos alimentos consumidos coletadas foram transformadas em gramaturas com a utilização da Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras [151].

O consumo alimentar foi quantificado segundo dados de composição de alimentos da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) - versão 2 [152], a partir da qual foi calculado, além do consumo de sódio alimentar, o consumo energético (em kilocalorias); a participação calórica de carboidratos, proteínas, gordura saturada, monoinsaturada e poliinsaturada; o consumo de colesterol (em mg), fibras (em g), cálcio (em mg) e potássio (em mg). Quando os itens de macro e/ou micronutrientes mencionados não estavam disponíveis na tabela de referência utilizada, foram consultadas fontes adicionais para o cálculo da composição de nutrientes [151, 153, 154] ou mesmo o rótulo de alimentos (exclusivamente para os refrigerantes).

6.10. Métodos estatísticos

Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão para dados normalmente distribuídos ou mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos. As variáveis categóricas foram comparadas por meio do teste qui-quadrado. As análises de correlação foram realizadas pelo teste de Pearson, variáveis paramétricas, ou Spearman, variáveis não paramétricas. A análise de covariância (ANCOVA) foi utilizada para avaliar as diferenças entre as variáveis mensuradas ajustando para idade e gênero. Pré-requisitos para os modelos ANCOVA (linearidade, normalidade da distribuição e igualdade de variância) foram verificados, utilizando-se histogramas, gráficos de probabilidade e de resíduos.

As curvas atuariais para o desfecho primário foram concebidas considerando IAM fatal e não fatal, AI e morte súbita durante todo o acompanhamento e somente nos primeiros 30 dias de evolução. A curva atuarial para o desfecho secundário foi concebida considerando IAM fatal e não fatal durante todo o acompanhamento. O método de comparação das curvas foi o de Kaplan-Meier com o teste de LogRank para significância. Valores de P inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram realizadas usando-se SPSS para Windows versão 16.0.

7.1. Características demográficas, antropométricas e metabólicas

Conforme a Tabela 1, nos 299 pacientes estudados houve predomínio do gênero masculino e alta frequência de sedentarismo, de HAS e de tabagismo. Dos pacientes com DM, 15% desconheciam ser portadores da doença. A história familiar ou antecedentes pessoais para doença arterial coronariana (DAC) também foram frequentes.

Quanto à faixa etária, a idade média foi de 59 ± 11 anos (intervalo de 30 a 87 anos), sendo que para os homens foi de 58 ± 11 anos e para as mulheres foi de 60 ± 10 anos. Entre todos os participantes, 11% tinham idade < 45 anos e 5% > 80 anos. A renda familiar variou em cem vezes entre o menor e o maior valor (R\$ 150,00 a R\$15.000,00). A mediana de escolaridade foi de 5 anos de estudo, sendo que a escolaridade ≤ 4 anos estava presente em 48% e apenas 11% tinham 12 anos ou mais de estudo.

Tabela 1. Características demográficas da população estudada

N	299
Idade (anos)	59 ± 11
Sexo Masculino (%)	75
Escolaridade (anos de estudo)	5 (3 - 11)
Renda familiar (reais)	900 (900 - 2400)
Antecedentes pessoais de IAM (%)	11
História Familiar para DAC (%)	37
DM em tratamento ou Hb glicada (HbA1c) > 6,5 (%)	20
Tabagismo (%)	37
Sedentarismo (%)	54
HAS (%)	58

DAC = Doença Arterial Coronariana; DM = Diabetes Melito; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; Hb = Hemoglobina; IAM = Infarto Agudo do Miocárdio.

Variáveis paramétricas (média \pm desvio-padrão).

Variáveis não-paramétricas: mediana (percentil 25 - percentil 75).

De acordo com a Tabela 2, observa-se uma alta frequência de SM (47%) conforme os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF) utilizados pela IV Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose [155]. Entre os pacientes com DM, a frequência de Síndrome Metabólica (SM) foi mais elevada (54%) que entre os pacientes sem a doença (45%).

O IMC foi inferior a 25kg/m² em 29,5% e superior a 30kg/m² em 25,5% dos pacientes estudados. Nas mulheres, 44% tinham IMC inferior a 25kg/m² e 21% acima de 30kg/m². Entre os homens, 37% tinham IMC inferior a 25kg/m² e 19% acima de 30kg/m².

Ao se avaliar o percentual de gordura corporal segundo a idade, apenas 17,2% dos homens e 9,0% das mulheres apresentaram uma classificação considerada dentro dos valores aceitáveis para uma boa composição corporal (classificação excelente, boa e média), sendo que 56,9% dos homens e 74,3% das mulheres apresentaram a pior classificação de percentual de gordura corporal (classificação muito ruim).

O valor médio de CA foi de 96cm, com uma diferença significativa entre os sexos (p=0,03), sendo uma média de 97±13cm para as mulheres e de 94±11cm para os homens. Apenas 8% das mulheres apresentaram CA inferior a 80cm e 34% inferior a 88cm. Entre os homens, 37% apresentaram CA inferior a 94cm e 70% inferior a 102cm.

A média de triglicérides desta população (160mg/dL) esteve acima do valor considerado como normal (150mg/dL), de forma semelhante à glicemia de jejum (141mg/dL; <100mg/dL). Quanto ao HDL (39mg/dL), este se apresentou em valores inferiores aos considerados adequados (>40mg/dL para homens e >50mg/dL para mulheres) [155].

Apenas 0,7% dos pacientes apresentaram TFG inferior a 20 mL/min/1,73m² e 6,3%, inferior a 40 mL/min/1,73m².

Tabela 2. Características antropométricas e metabólicas da população estudada

N	299
índice de massa corpórea (IMC) (kg/m ²)	27 ±4
Circunferência abdominal (CA) (cm)	96 ± 13
Percentual de gordura corporal (%)	34 ±7
SM (%)	47
Colesterol total (mg/dL)	191 ±50
LDL colesterol (mg/dL)	121 ±44
HDL colesterol (mg/dL)	39 ± 11
Triglicérides (mg/dL)	160 ± 120
Glicemia (mg/dL)	141 ±68
Hb Glicada (%)	6,5 ± 1,7
Uréia (mg/dL)	40 ± 19
Creatinina (mg/dL)	1,15 ±0,36
Taxa Filtração Glomerular (mL/min/1,73m ²)	70(57-84)
HOMA2-S (%)	66 ±55
HOMA2-B (%)	137 ±89

Hb = Hemoglobina; HDL = Lipoproteína de Alta Densidade; HOMA2-B = índice Homeostasis Model Assessment - função da célula beta; HOMA2-S = índice Homeostasis Model Assessment - sensibilidade à insulina; LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; SM = Síndrome Metabólica.

Variáveis paramétricas (média ± desvio-padrão).

7.2. Características relacionadas ao evento de admissão no estudo, a manifestação do IAM

Na Tabela 3 estão dispostas as características relacionadas à manifestação e tratamento do IAM. Observa-se que 86% dos pacientes tiveram uma manifestação de baixa gravidade (Killip I) e somente 6% de alta gravidade (Killip III e IV). As médias da PAS e PAD e da frequência cardíaca (FC) confirmam a estabilidade hemodinâmica na maioria dos pacientes estudados. De fato, somente 8% dos pacientes tiveram PAS abaixo de 100mmHg e 15% FC acima de 100bpm.

O tempo entre o início dos sintomas de IAM e a chegada ao hospital ou início da terapia de reperfusão foi em média inferior a 4 horas, o que é considerado ideal. Em consistência com esses achados, na avaliação de 30 dias após o IAM, 54% dos pacientes tiveram FEVE superior a 50% e somente em 17% valor inferior a 40%. A maioria dos pacientes arrolados foi tratada com terapia de reperfusão (80%), angioplastia primária ou trombólise com tenecteplase, e a utilização das demais medicações indicadas para estes pacientes apresentaram padrões comparáveis aos centros de referência nacionais e internacionais e seguiu as recomendações da III Diretriz sobre Tratamento do IAM [156].

Tabela 3. Características relacionadas ao Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)

N	299
Pressão arterial sistólica na admissão (PAS) (mm Hg)	135 ±33
Pressão arterial diastólica (PAD) (mm Hg)	85 ±21
Frequência cardíaca (FC) (bpm)	76 ± 17
Pico de CK-MB (mg/dL)	253 ± 259
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo em 30 dias (%)	50 ± 12
Tempo entre sintomas e chegada ao hospital (minutos)	193 ±254
Gravidade do IAM conforme escala de Killip	
• I (%)	86
• II (%)	8
• III (%)	3
• IV (%)	3
Uso de angioplastia primária [%]	18
Trombólise (%)	62
Uso de estatina (%)	69
Uso de betabloqueadores (%)	64
Uso de bloqueadores de canais de cálcio (%)	3
Uso de bloqueadores de receptores de angiotensina (%)	2
Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (%)	54
Uso de ácido acetilsalicílico (%)	95
Uso de heparina (%)	38
Uso de heparina de baixo peso molecular (%)	50
Uso de diuréticos (%)	11
Uso de inibidor da glicoproteína 2b/3a (%)	6
Uso de clopidogrel (%)	58

CK-MB= Fração MB da creatinina fosfoquinase; IAM= Infarto Agudo do Miocárdio. Variáveis paramétricas (média ± desvio-padrão).

7.3. Características de consumo alimentar

As características gerais de consumo alimentar da população estudada estão apresentadas na Tabela 4. Todas essas variáveis tiveram uma apresentação não paramétrica.

O consumo calórico mediano dos pacientes foi de 2.340Kcal, com uma distribuição de participação calórica mediana de 18% para as proteínas, 51% para os carboidratos e 29% para os lipídeos. O consumo mediano de gordura saturada esteve no limite do recomendado (10%), mas o de colesterol (378mg) acima deste

(<300mg para população geral e <200mg para indivíduos com DAC) [155, 157]. O consumo de cálcio apresentou-se aquém do consumo recomendado (mediana de 57% de adequação de consumo) [158]. A mediana do consumo de fibras foi adequada (31 g) [155, 159].

Tabela 4. Consumo alimentar na admissão

Nutriente	Mediana (Percentil 25 - Percentil 75)
Energia (Kcal)	2.304 (1.703-3.258)
Proteínas (% calórico)	18 (15-22)
Carboidratos (% calórico)	51 (44-57)
Gordura Saturada (% calórico)	10 (8-12)
Gordura Monoinsaturada (% calórico)	9(7-11)
Gordura Poliinsaturada (% calórico)	4(3-7)
Colesterol (mg)	378 (238 - 590)
Fibras (g)	31 (21 -48)
Cálcio (mg)	657 (442-959)
Sódio (mg)	1.401 (911 -2.170)
Potássio (mg)	2.854 (2.088 - 3.785)

Variáveis não-paramétricas: mediana (percentil 25 percentil 75).

7.4. Consumo de sódio e características demográficas, antropométricas e metabólicas, de manifestação do IAM e de consumo alimentar

Ao se dividir a população estudada em dois grupos, =>1.200mg/dia ou <1.200mg/dia, ponto de corte escolhido para tornar os dados mais comparáveis com a literatura existente, especialmente visando a redução de risco cardiovascular [123], foram obtidos os resultados apresentados nas Tabelas 5 a 9. O grupo de pacientes com maior consumo de sódio foi composto por 139 pacientes e o grupo com menor consumo de sódio, por 160.

Os indivíduos que consumiam mais sódio ($\geq 1.200\text{mg}/\text{dia}$) eram mais novos, tinham maior escolaridade, usaram menos ácido acetilsalicílico (AAS) durante a internação e tinham o colesterol total mais elevado (Tabelas 5, 6 e 7).

Tabela 5. Características demográficas segundo o consumo de sódio

Características	$\geq 1.200\text{mg}/\text{dia}$	$< 1.200\text{mg}/\text{dia}$	p
Idade (anos)	57 \pm 10	61 \pm 11	0,002
Sexo Masculino (%)	76	71	0,300
Escolaridade (anos de estudo)	5 (3-11)	4 (3-8)	0,026
Renda Familiar (reais)	1.000(900-2400)	900 (900-2110)	0,17
Antecedentes pessoais de IAM (%)	11	8	0,600
História Familiar para DAC (%)	39	33	0,323
DM em tratamento ou Hb glicada (HbA1c) $>6,5$ (%)	20	19	1,000
Tabagismo (%)	39	36	0,700
Sedentarismo (%)	58	50	0,200
HAS (%)	54	65	0,070

DAC = Doença Arterial Coronariana; DM = Diabete Melito; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; Hb = Hemoglobina; IAM = Infarto Agudo do Miocárdio.

Variáveis paramétricas (média \pm desvio-padrão).

Variáveis não-paramétricas: mediana (percentil 25 - percentil 75).

Tabela 6. Características antropométricas e metabólicas segundo o consumo de sódio

Características	$\geq 1.200\text{mg}/\text{dia}$	$< 1.200\text{mg}/\text{dia}$	p
IMC (Kg/m ²)	27 \pm 5	27 \pm 4	0,327
CA (cm)	97 \pm 12	96 \pm 14	0,464
Percentual de gordura corporal (%)	33 \pm 6	35 \pm 6	0,083
SM (%)	49	43	0,567
Colesterol total (mg/dL)	196 \pm 53	183 \pm 45	0,021
LDL colesterol (mg/dL)	124 \pm 45	117 \pm 42	0,133
HDL colesterol (mg/dL)	39 \pm 12	39 \pm 10	0,643
Triglicérides (mg/dL)	167 \pm 117	149 \pm 124	0,197
Glicemia (mg/dL)	137 \pm 53	146 \pm 85	0,249
Hb glicada (HbA1c) (%)	6,4 \pm 1,3	6,7 \pm 2,1	0,335
TFG (mL/min/1,73m ²)	70 (59-84)	70(55-82)	0,36
HOMA2-S (%)	60 \pm 49	74 \pm 63	0,186
HOMA2-B (%)	138 \pm 74	137 \pm 108	0,946

CA = Circunferência Abdominal; Hb = Hemoglobina; HDL = Lipoproteína de Alta Densidade; HOMA2-B = Índice Homeostasis Model Assessment - função da célula beta; HOMA2-S = índice Homeostasis Model Assessment - sensibilidade à insulina; IMC = índice de Massa Corporal; LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; SM = Síndrome Metabólica; TFG = Taxa de Filtração Glomerular.

Variáveis paramétricas (média \pm desvio-padrão).

Variáveis não-paramétricas (mediana - percentil 25 - percentil 75).

Pelo escore de gravidade (Killip), observa-se que, no grupo de pacientes com menor consumo de sódio, um maior percentual deles apresentou uma classificação de baixo risco (Killip I). Já os pacientes que consumiam mais sódio, apesar da grande maioria também ser considerada de baixo risco, apresentaram uma maior distribuição nos escores II e III de gravidade, se comparado ao outro grupo (Tabela 7).

Tabela 7. Características relacionadas ao IAM segundo o consumo de sódio

Características	≥1.200mg/dia	<1.200mg/dia	p
Tempo entre sintomas e chegada ao hospital (minutos)	203 ± 276	179 ± 231	0,764
Gravidade pelo Killip			0,026
Killip I (%)	84	94	
Killip II (%)	9	4	
Killip III (%)	5	0	
Killip IV (%)	2	2	
PAS (mmHg)	136 ± 33	135 ± 31	0,831
PAD (mmHg)	87 ± 21	84 ± 19	0,194
FC (bpm)	76 ± 18	76 ± 16	0,871
FEVE (%)	49 ± 12	52 ± 12	0,330
Pico CK-MB (mg/dL)	244 ± 273	259 ± 237	0,632
Leucócitos (unidades/ml)	11.862 ± 4.260	11.119 ± 3.976	0,157
Monócitos (unidades/ml)	3,5 ± 2,8	3,6 ± 2,8	0,899
Angioplastia Primária (%)	17	19	0,600
Trombólise (%)	64	59	0,400
Uso de estatinas (%)	69	66	0,600
Uso de betabloqueadores (%)	66	63	0,700
Uso de bloqueadores de canais de cálcio (%)	4	1	0,150
Uso de bloqueadores de receptores de angiotensina (%)	2,7	2,3	1,000
Uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (%)	56	53	0,600
Uso de ácido acetilsalicílico (%)	91	97	0,006
Uso de heparina (%)	38	38	1,000
Uso de heparina de baixo peso molecular (%)	50	51	0,900
Uso de diuréticos (%)	8	11	0,500
Uso de inibidor da glicoproteína 2b/3a (%)	4,5	6,8	0,460
Uso de clopidogrel (%)	55	58	0,700

CK-MB = nível de creatina fosfoquinase; FC = frequência cardíaca; FEVE = fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo; IAM = Infarto Agudo do Miocárdio; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PAS = Pressão Arterial Sistólica.

Variáveis paramétricas (média ± desvio-padrão).

Em relação aos outros componentes da alimentação, houve uma diferença significativa em quase todos eles entre os dois grupos, sendo que quem consumia mais sódio também consumia mais calorias totais e ajustadas para ASC, e outros nutrientes (% calórico de gordura saturada e monoinsaturada; colesterol, fibras, cálcio e potássio). Além disso, quem consumiu mais sódio teve um menor consumo do % calórico de carboidratos (Tabela 8).

Tabela 8. Características de consumo alimentar segundo o consumo de sódio

Características	≥1.200mg/dia	<1.200mg/dia	P
Energia (Kcal)	2.833 (2.129-3.657)	1.716 (1.213-2.079)	0,000
Consumo energético/ASC (Kcal/m ²)	1681(1263-2118)	995(727- 1272)	0,000
Proteínas [% calórico)	18 (15-22)	19 (15--22)	0,651
Carboidratos [% calórico)	51 (44-56)	53 (46 --59)	0,013
Gordura Saturada [% calórico)	10 (8-13)	9(7- 11)	0,000
Gordura Monoinsaturada (% calórico)	10 (8-12)	8(7- 10)	0,000
Gordura Poliinsaturada (% calórico)	5 (3 - 6)	4(2- 9)	0,201
Colesterol (mg)	490 (316-668)	250 (169 -396)	0,000
Fibras (g)	34 (22-51)	28 (17--38)	0,010
Cálcio (mg)	779 (566-1.081)	505 (294 -694)	0,000
Potássio (mg)	3.217 (2.596-4.302)	2.232 (1.724 [^] - 2.960)	0,000

Variáveis não-paramétricas: mediana (percentil 25 - percentil 75).

ASC = Área de Superfície Corpórea.

7.5. Consumo de sódio e características inflamatórias

Como pode ser observado, os pacientes que consumiam mais sódio tiveram a Isoprostana, o BNP e a PCR mais elevados no 5º dia. Além disso, apresentaram também uma menor redução da Isoprostana e um maior aumento do BNP entre o 1º e o 5º dia (Tabela 9).

Não houve diferença significativa na função endotelial no 30º dia (p=NS) nem na biodisponibilidade de NO (nitrito/nitrato) no 1º e 5º dia de IAM entre os dois grupos de consumo de sódio.

A variação dos marcadores inflamatórios entre o 1º e o 5º dia, quanto ajustada para idade, sexo e nível basal respectivo, apresentou diferença significativa para Isoprostana (p=0,001) e TNF- α (p=0,000), e uma tendência à significância para IL-2 (p=0,07). Já a variação entre o 1º e o 5º dia de Nitrito/Nitrato (p=0,8) e PCR (p=0,3) não apresentou diferença significativa quando ajustada para as mesmas variáveis.

Tabela 9. Características inflamatórias segundo o consumo de sódio

Características	$\geq 1.200\text{mg}/\text{dia}$	$< 1.200\text{mg}/\text{dia}$	p
Nitrato/Nitrito DI (pmol/L)	17 (13 -23)	17 (12-22)	0,94
Nitrato/Nitrito D5 (jmol/L)	22 (14 -30)	21 (13-30)	0,88
Variação Nitrato/Nitrito (jmol/L)	4 (-1 a + 12)	3 (-2 a +10)	0,64
Isoprostana DI (pg/mL)	32 (22-47)	35(25-54)	0,36
Isoprostana D5 (pg/mL)	30(19-38)	22(18-30)	0,03
Variação Isoprostana (pg/mL)	-2(-13 a +8)	-7 (-33 a +5)	0,035
IL2D1 (pg/mL)	0,04 (0,04 - 1,9)	0,76 (0,04 - 2,2)	0,07
IL2 D5 (pg/mL)	5,8 (4 -9,3)	6,5 (4,1 - 11,3)	0,12
Variação IL2 (pg/mL)	4,6 (2-7,5)	5,4 (3,3-9,1)	0,16
TNF- α DI (pg/mL)	5,8 (0,2 -16)	2,3 (0,2- 12)	0,1
TNF- α D5 (pg/mL)	16,9 (4 -29)	9,9 (2,2-31,7)	0,1
Variação TNF- α (pg/mL)	6,2 (1,6- 14,3)	5,6 (1-17)	0,5
BNP DI (ng/mL)	0,2 \pm 0,2	0,2 \pm 0,1	0,477
BNP D5 (ng/mL)	0,7 \pm 1,7	0,4 \pm 0,3	0,045
Variação BNP (ng/mL)	0,5 \pm 1,7	0,2 \pm 0,3	0,048
PCR DI (mg/L)	0,6 (0,3 -1,3)	0,5 (0,3 - 1,4)	0,2
PCR D5 (mg/L)	4,1 (2- 10,2)	3,2 (1,5-6,5)	0,03
Variação PCR (mg/L)	2,8 (1,3 -7,5)	2 (0,9 - 4,9)	0,063

DI = Admissão.

D5 = 5º dia após a admissão.

BNP = Peptídeo Natriurético do tipo B; IL 2 = Interleucina 2; PCR= Proteína C reativa; TNF- α = Fator de Necrose Tumoral do tipo alfa.

Variáveis não-paramétricas: mediana (percentil 25 - percentil 75).

7.6. Consumo de sódio e impacto hemodinâmico estimado pelo ecocardiograma no 30º dia após o IAM

Os pacientes que tiveram maior ingestão de sódio apresentaram maior volume atrial esquerdo (49 ± 18 vs. 47 ± 17 , $p=0.0001$) numa análise ajustada para idade, gênero, A SC, antecedente de HAS, massa de IAM e volume diastólico final do ventrículo esquerdo. O volume diastólico final não foi diferente (52 ± 8 vs. 52 ± 7 ; $p=0,2$).

7.7. Consumo de sódio e ocorrência de eventos cardiovasculares

Ao longo do estudo foram observados os seguintes eventos: 12 casos de IAM não fatal, 26 casos de AI e 50 mortes súbitas. Do total de eventos apresentados é relevante ressaltar que 87% deles ocorreram dentro dos primeiros trinta dias de IAM.

Na Figura 2 observa-se a sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores (IAM fatal e não fatal, AI e morte súbita) segundo o consumo de sódio. Os pacientes que consumiam mais sódio tiveram uma menor sobrevida ao longo do tempo de acompanhamento da Coorte ($p=0,02$).

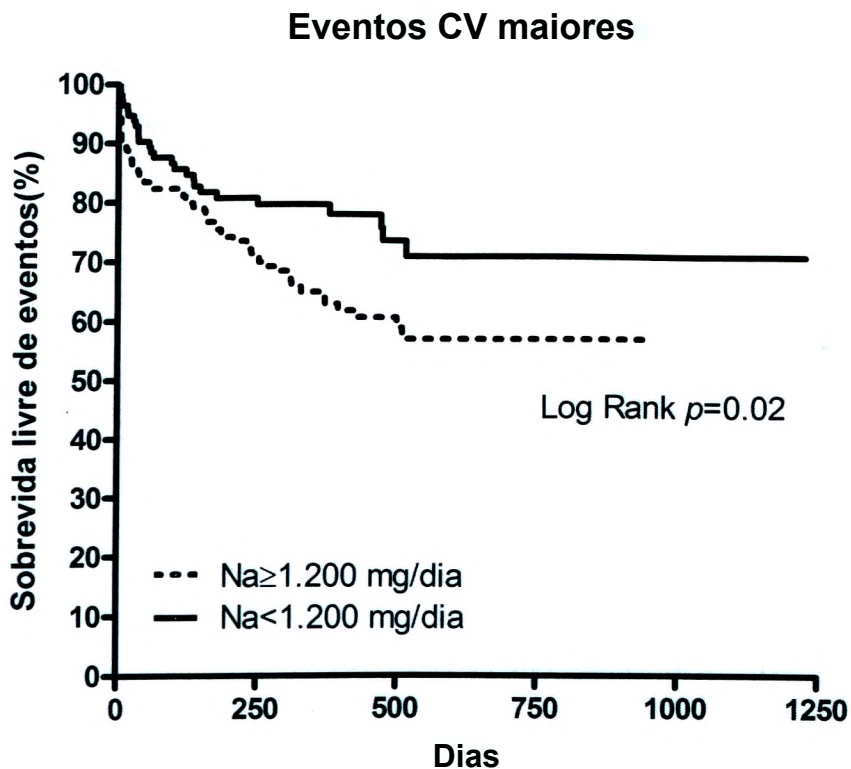


Figura 2. Sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores* segundo o consumo de sódio

* Eventos cardiovasculares maiores: infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal, angina instável e morte súbita.

Ao se avaliar apenas a ocorrência de infarto fatal e não fatal, a diferença entre os grupos torna-se ainda mais significativa ($p=0,01$), ou seja, quem consumia mais sódio apresentou uma maior recorrência do IAM, seja ele fatal ou não, ao longo do acompanhamento (Figura 3).

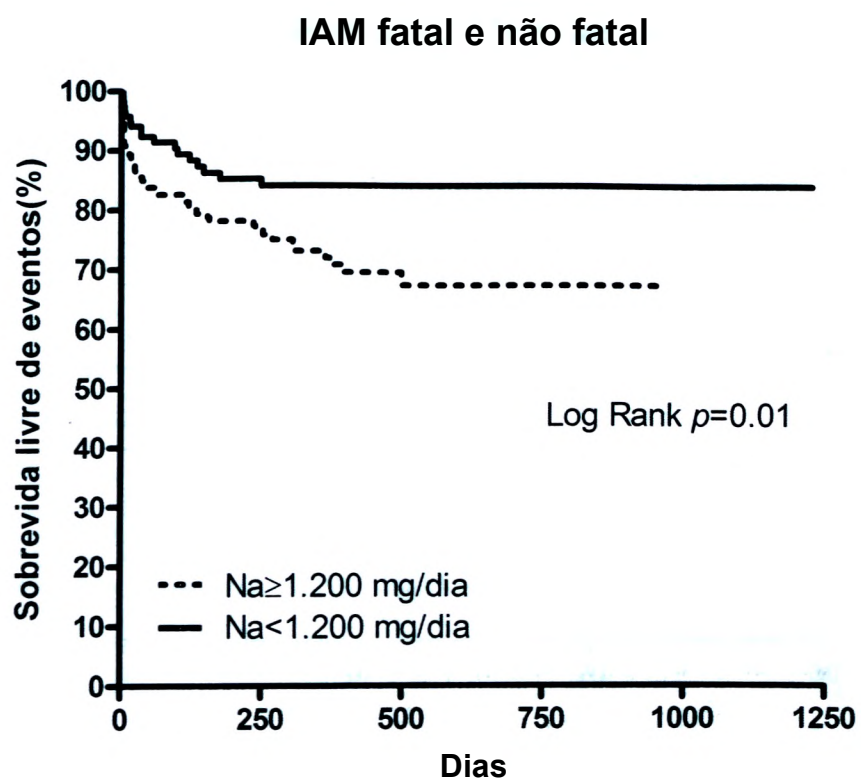


Figura 3. Sobrevida livre de infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal segundo o consumo de sódio

Também em relação à sobrevida em 30 dias, os pacientes que consumiam mais sódio tiveram uma menor sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores ($p=0,04$) (Figura 4).

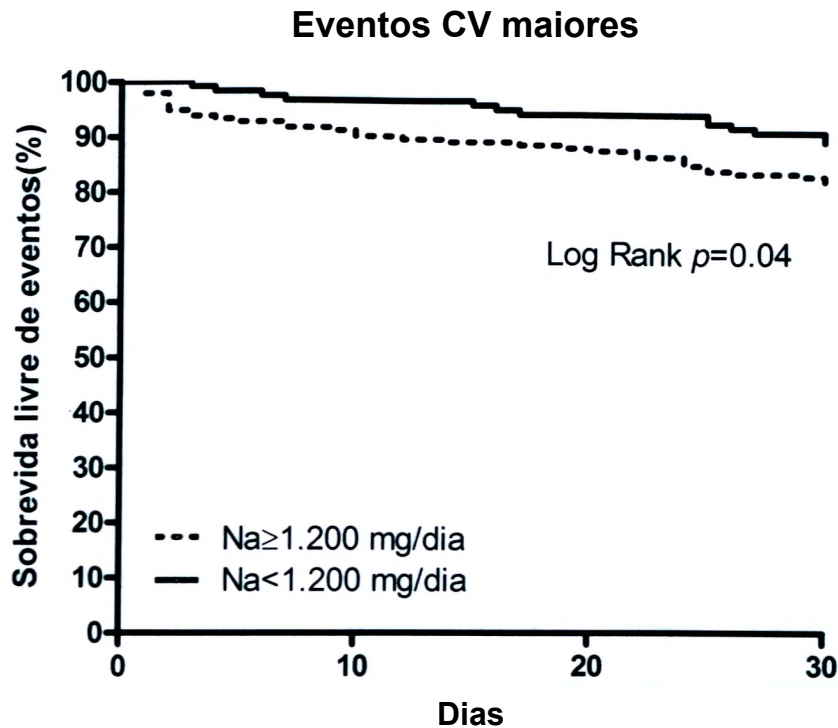


Figura 4. Sobrevida livre de eventos cardiovasculares maiores* em 30 dias segundo o consumo de sódio

* Eventos cardiovasculares maiores: infarto agudo do miocárdio fatal e não fatal, angina instável e morte súbita.

Na regressão de Cox para avaliar o papel independente da ingestão de sódio foi introduzido no modelo gênero masculino, idade, ingestão de sódio, gordura saturada, colesterol e potássio, CA, quantidade de calorias ajustada para a ASC, presença de DM e uso de AAS na internação.

Tabela 10. Regressão de Cox para avaliar o papel independente do consumo de sódio na ocorrência de eventos cardiovasculares

	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
				Lower	Upper
Gênero masculino	0,812	0,368	0,747	0,395	1,410
Idade (anos)	1,635	0,201	1,017	0,991	1,044
Consumo de sódio \geq 200 mg/dia	0,006	0,937	1,026	0,542	1,942
CA (cm)	0,074	0,786	0,997	0,977	1,018
Consumo energético/ASC (Kcal/m ²)	0,004	0,948	1,000	0,999	1,001
Consumo de gordura saturada (% calórico)	1,765	0,184	1,074	0,967	1,194
Consumo de colesterol (mg)	0,552	0,457	0,999	0,998	1,001
Consumo de potássio (mg)	0,350	0,554	1,000	1,000	1,000
Presença de DM	0,118	0,732	1,130	0,562	2,271
Uso de AAS	0,016	0,899	1,085	0,306	3,848

CA = Circunferência abdominal; ASC = Área de superfície corpórea; DM = Diabetes melito; AAS = Ácido acetilsalicílico.

Conforme a Tabela 10, não houve variável independente relacionada ao desfecho. No entanto, em análise de regressão linear, considerando como independente o consumo de sódio, foi observada forte colinearidade com as variáveis consumo energético em kcal ($p=0,01$) e consumo de gordura saturada e de colesterol ($p=0,001$).

8. Discussão

8.1. Aspectos gerais

A presença marcante de homens na população estudada (75%) não foi observada em registros de hospitais especializados como o Instituto do Coração da Universidade de São Paulo e o Instituto de Cardiologia Dante Pazzanese, que mostraram um percentual de 60 a 70% de presença de homens manifestando IAM [160, 161]. Estudos demonstram que as mulheres apresentam maior frequência de dor atípica [162], maior letalidade após o IAM [163, 164] e estão expostas a maiores erros diagnósticos [165, 166]. Como consequência, 50% dos IAM não são reconhecidos *versus* 33% nos homens [167].

A idade média dos pacientes foi de 59 anos, que se assemelha com a descrita nos serviços brasileiros acima referidos [160, 161], mostrando uma tendência nacional ao aparecimento da síndrome coronariana aguda próximo à faixa etária em que o indivíduo passa a ser considerado como idoso.

A frequência de tabagismo apresentou-se muito alta (37%). Dados de evolução do tabagismo no DF demonstram uma estabilização da prevalência deste hábito, sendo de 17,3% em 2004 e de 16,5% em 2009 [168, 169]. Os presentes resultados mostram que, de fato, o tabagismo, por estar presente em larga escala, pode atuar como fator de risco importante para a DCV na população estudada.

A prevalência de inatividade física ou sedentarismo (54%) foi inferior ao resultado encontrado para a população do DF (79,4%), de

acordo com os dados do VIGITEL - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico do ano de 2009 [169]. Porém, o MS foi mais rigoroso ao conceituar a atividade física e o sedentarismo. Enquanto na presente coorte foi considerado ativo o indivíduo que praticava pelo menos 30 minutos de atividade física três vezes por semana, para o MS só foram considerados não sedentários os indivíduos que praticavam atividades de intensidade leve ou moderada por pelo menos 30 minutos diários em 5 ou mais dias da semana ou atividades de intensidade vigorosa por pelo menos 20 minutos diários em 3 ou mais dias da semana. Resultados inferiores de sedentarismo foram encontrados em Pelotas (29,3%) e em São Paulo (8,35%) [170]. Esse resultado também evidencia que a alta frequência de sedentarismo neste grupo indica a possível atuação desse outro fator de risco importante para a DCV.

A frequência elevada de hipertensos na amostra (58%) supera a prevalência de hipertensos na população geral, que varia de 22% a 44% [171], além de superar também a prevalência na região Centro-Oeste, em torno de 36% [172] e no DF, de 21,2% de pessoas que referem o diagnóstico médico de HAS [169]. Porém, está em concordância com a prevalência da HAS em pacientes infartados, compreendida entre 31 a 59% [173]. Sendo a HAS um potente fator de risco para o IAM, sua prevalência na população de infartados é naturalmente maior que na população geral.

A prevalência de DM foi avaliada, no período de 1986 e 1988, em nove capitais brasileiras (Porto Alegre, São Paulo, Rio de Janeiro, Brasília, Salvador, Recife, João Pessoa, Fortaleza e Belém), através de medidas diretas de glicemias realizadas em domicílios sorteados ao acaso, dentro das mais rígidas normas da metodologia estatística. A prevalência, detectada na faixa etária de 30 a 69 anos, foi de 7,6% [174]. Utilizando a mesma metodologia, cerca de 10 anos após (1996/1997), foi realizado um estudo em Ribeirão Preto que determinou a prevalência 60% maior de DM que no estudo anterior (12,1%) [175]. No presente estudo, mais de 10 anos após o estudo de Ribeirão Preto, foi encontrada uma prevalência de DM 65% maior (20%). De acordo com dados do VIGITEL de 2009, 3,6% da população do DF refere ter o diagnóstico médico de DM [169]. Porém, é reconhecidamente elevado o número de portadores que desconhecem ter a doença. Neste estudo, dos portadores de DM, 15% desconheciam ter a doença, valor considerado baixo, pois o percentual geral da população que desconhece ser diabética oscila entre 40% e 60% ou até mais da população [176],

Quanto à SM, a prevalência na população em estudo foi de 47%. Não foram encontrados estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos da população brasileira. No entanto, estudos em diferentes populações, como a mexicana, a norte-americana e a asiática, revelam prevalências na população geral variando de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres [177-180].

Nos EUA, a prevalência de SM nos pacientes com IAM é de cerca de 40 a 50% [181]. No Brasil não existe informação sobre a prevalência de SM na população com IAM. O resultado encontrado é consistente com o aumento do risco de IAM entre os portadores da SM e deve ter também contribuído para a alta frequência de hipertensos no estudo.

Outro fator de risco importante para DCV é o excesso de peso [4]. Dados do VIGITEL de 2009 para população adulta do DF mostraram uma prevalência de 64% de eutrofia ($IMC < 25\text{Kg/m}^2$), sendo presente em 63% dos homens e 65% das mulheres; e de 9,3% de obesidade ($IMC \geq 30\text{Kg/m}^2$), sendo presente 6,9% dos homens e 11,5% das mulheres [169]. Os dados do presente estudo mostraram-se desfavoráveis quanto à avaliação do excesso de peso, pois a prevalência de eutrofia foi menos da metade (29,5%) do valor encontrado no estudo de referência e a prevalência de obesidade (25,5%) mais de duas vezes maior, tendo o mesmo comportamento entre os sexos.

Em relação ao percentual de gordura corporal, também foi apresentada uma frequência muito desfavorável em relação à pior classificação do percentual de gordura corporal (muito ruim), sendo que 56,9% dos homens e 74,3% das mulheres encontravam-se nesta faixa. O que evidencia que o excesso de peso demonstrado pelo IMC é confirmado como sendo realmente acúmulo de gordura corporal na população estudada. Além disso, pode-se observar

claramente a presença de “falsos magros” pelo IMC, já que a presença de percentual muito ruim de gordura corporal foi realmente elevada para ambos os sexos.

A CA é considerada o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal [182], Inexistem dados representativos da população brasileira para a variável em questão. Porém, um estudo realizado em uma cidade de Minas Gerais demonstrou que 42% das mulheres apresentavam CA acima de 88cm e 22,2% dos homens, acima de 102cm [183]. No presente estudo, os resultados encontrados foram piores, especialmente para o sexo feminino, pois 66% das mulheres apresentavam CA acima de 88cm e 30% dos homens, acima de 102cm.

A tríade IMC, % de gordura corporal e CA foram fatores de risco extremamente desfavoráveis encontrados no presente estudo, sendo indicativos da existência de um grande número de pacientes com excesso de peso e gordura corporal total e concentrada na região abdominal.

Nos pacientes estudados, as médias de Triglicérides (160mg/dL), HDL (39mg/dL) e glicemia (140mg/dL) demonstraram-se desfavoráveis, de acordo com os valores de referência (<150mg/dL; >40mg/dL para homens e >50mg/dL para mulheres; e <100mg/dL, respectivamente) [155]. A prevalência de insuficiência renal foi pequena na amostra estudada, sendo caracterizada por TFG <20mL/min/1,73m² em 0,7% e TFG <40mL/min/1,73m² em 6,3% dos

pacientes, demonstrando que a possível deficiência na excreção de sódio não influenciou os resultados encontrados.

Segundo os resultados do estudo de Framingham, nos EUA, os principais fatores de risco para DAC são: idade, sexo masculino, história familiar para a DAC, hipercolesterolemia, HAS e DM [184]. Com alguma diferença, no Brasil foi realizado o estudo “Fatores de Risco para Infarto do Miocárdio no Brasil” (FRICAS) para identificar a prevalência dos fatores de risco em pacientes com IAM. Foi conduzido em 20 centros médicos e identificou como principais fatores de risco: sedentarismo, hipercolesterolemia, HAS, DM, sobrepeso, tabagismo e história familiar para DAC [185]. Consistente com esses achados, na presente coorte foi encontrada uma importante prevalência desses fatores de risco cardiovasculares.

Ciente da elevada prevalência desses fatores de risco, a OMS propõe uma abordagem de prevenção e controle integrado, em todas as idades, baseada na redução dos seguintes fatores: HAS, tabagismo, inatividade física, dieta inadequada, obesidade e hipercolesterolemia [186].

8.2. Características do IAM

Quanto às características de gravidade da manifestação do IAM, observamos que 86% dos pacientes foram admitidos em classe funcional Killip I e apenas 6% em Killip III ou IV. Dados da literatura coincidem com esses achados. No estudo “*Survival of Myocardial*

Infarction Long-Term Evaluation" (SMILE) [187], dos 1.418 pacientes avaliados, 87% estavam em classe I de Killip. No "*Global Registry of Acute Coronary Events*" (GRACE) [188], 83% dos pacientes foram admitidos em classe I de Killip. A estabilidade hemodinâmica na maioria dos pacientes estudados foi confirmada pelas médias de PAS, PAD e FC. Em consistência com esses achados, dentre os pacientes que sobreviveram após os 30 dias de IAM, 54% apresentaram FEVE superior a 50% e somente 17% valor inferior a 40%.

Provavelmente, a seleção de pacientes admitidos com menos de 24 horas do início dos sintomas e, portanto, suscetíveis ao tratamento de reperfusão, tenha influenciado a baixa gravidade observada. Adicionalmente, o rápido atendimento hospitalar e a qualidade do tratamento empregado também podem ter contribuído para a boa evolução clínica. De fato, o tempo entre o início dos sintomas de IAM e a chegada ao hospital ou início da terapia de reperfusão foi em média inferior a 4 horas, o que é considerado ideal [156]. A agilidade da chegada dos pacientes pode estar relacionada às características da cidade que facilitam o acesso ao hospital. No entanto, como só foram incluídos pacientes com menos de 24 horas do início dos sintomas, é provável que o tempo até o atendimento esteja subestimado em relação à população geral.

Quanto ao tratamento farmacológico na admissão pós-IAM, o registro GRACE mostrou que a frequência do uso de AAS e beta-bloqueadores foi de 95% e 81%, respectivamente [188]. Na presente

Coorte, a frequência do uso de AAS foi também de 95% e o uso de beta-bloqueadores de 64%. Em geral, o tratamento dos pacientes da Coorte, apesar das limitações habitualmente relacionadas a hospitais públicos, equiparou-se aos de registros internacionais e seguiu as recomendações da III Diretriz Sobre Tratamento do IAM [156]. Contudo, é necessário considerar o viés de seleção pelos critérios de inclusão do estudo.

8.3. Consumo alimentar

O consumo calórico mediano (2.340Kcal), bem como a participação de macronutrientes na dieta (18% para as proteínas, 51% para os carboidratos e 29% para os lipídeos) apresentou-se dentro dos parâmetros ideais para a população adulta, segundo recomendações do Instituto de Medicina / *Food and Nutrition Board* (IOM/FNB) (10 a 35% para proteínas; 45 a 65% para carboidratos; e 20 a 35% para lipídeos) [159].

O consumo mediano de gordura saturada esteve no limite do recomendado (10%) e o de colesterol (378mg) acima deste (<300mg para população geral e <200mg para indivíduos com DAC) [155, 157]. Sabe-se que a gordura saturada e o colesterol estão intimamente relacionados ao processo de aterosclerose [189-191].

O consumo de cálcio apresentou-se aquém do consumo recomendado (57% de adequação de consumo) [158], o que é comumente observado na população brasileira [192, 193]. Uma

associação inversa entre o consumo de fibras e o risco cardiovascular está bem estabelecida [194]. No presente estudo, a mediana do consumo de fibras foi adequada (31 g) [155, 159],

A TACO, tabela de referência de composição de alimentos utilizada no presente estudo [152], não considera o sal adicionado aos alimentos consumidos após a cocção (como por exemplo arroz, carne, feijão, entre outros). Esta foi uma dificuldade metodológica muito importante encontrada no presente estudo. Porém, sabe-se que a subjetividade no preparo caseiro de receitas e mesmo o paladar influenciam a quantidade de sal adicionada ao alimento, o que torna difícil a quantificação do sódio nos produtos consumidos após o preparo. Além disso, a impossibilidade de se avaliar o sal adicionado à mesa e a composição em teor de sal dos alimentos consumidos fora do lar são fatores que agregam uma maior dificuldade na mensuração do real consumo de sódio em qualquer tipo de população, inclusive no presente estudo.

É sabido que só aproximadamente 12% do sódio consumido provêm de alimentos naturais, ao passo que aproximadamente 80% é resultante do processamento de alimentos, sendo que o remanescente é adicionado aos alimentos durante a cocção ou mesmo à mesa [128]. Os alimentos processados industrializados foram considerados no presente estudo, tais como embutidos, enlatados, petiscos, entre outros. Portanto, restou apenas o sódio adicionado às preparações caseiras ou consumidas fora do lar e o sal usado à

mesa. Avaliação que, como mencionado, é extremamente difícil de ser realizada. Fizemos uma tentativa a fim de avaliar o consumo de sal adicionado às preparações em casa, contemplando um item no QFCA que questionava sobre o consumo de sal pela família durante um mês. Porém, os pacientes que conseguiram responder a esta pergunta foram poucos, visto à própria dificuldade dos mesmos em avaliar o consumo familiar e até pela alta frequência de realização de refeições fora do lar. Portanto, como a avaliação deste item seria subestimada, optou-se por retirá-lo das análises. O mesmo aconteceu com o consumo familiar de óleo.

Entre os pacientes da coorte, o consumo mediano de sódio foi de 1.401 mg/dia, o que reflete exclusivamente o consumo de sódio intrínseco dos alimentos. Porém, ao se considerar o sódio adicionado às preparações (sódio extrínseco) há de se ressaltar que este valor seria ainda mais pronunciado.

A atual recomendação de consumo de sódio é de 1.500mg/dia para a população adulta com menos de 50 anos. Para as pessoas com idade entre 50 a 70 anos a recomendação é menor, de 1.300mg/dia, e para as pessoas com mais de 71 anos, de 1.200mg/dia. Sendo o nível máximo de ingestão estimado em 2.300mg/dia e não havendo diferença entre os sexos [55].

Portanto, o consumo de sódio da população em estudo está dentro das proximidades dos valores ideais de consumo, ao se considerar apenas o sódio intrínseco. Porém, ao se considerar que

este valor apresentado está subestimado, é correto afirmar que o consumo de sódio nessa população está em excesso, possivelmente até ultrapassando o nível máximo de ingestão.

8.4.0 consumo de sódio como fator de risco cardiovascular

Devido às dificuldades práticas de se avaliar por meio de estudos de intervenção os efeitos diretos e indiretos do consumo de sódio na mortalidade e morbidade, pelo alto custo e longa duração requeridos, os estudos de coorte são de grande importância nessa avaliação.

O consumo de alimentos fora do lar, especialmente de *fast foods*, foi um hábito introduzido na vida dos brasileiros no final do século passado. Admite-se que as refeições realizadas nestas condições tendem a apresentar um maior teor de sódio. As pessoas mais jovens, pela correria do dia-a-dia, exigida pelo mercado de trabalho, especialmente das pessoas com maior escolaridade, leva à maior indisponibilidade de tempo para a realização de refeições equilibradas, sugerindo um aumento do consumo de alimentos industrializados e cada vez mais frequente a realização das refeições fora do lar, na maioria das vezes compostas por *fast foods*. Por outro lado, é conhecido que as pessoas mais velhas tendem a preservar hábitos antigos da realização de refeições em casa, pelo aspecto sócio-cultural e pela afetividade relacionados a esse hábito [195, 196]. Os achados do presente estudo confirmam essas afirmativas,

pois os indivíduos que consumiam mais sódio ($>1.200\text{mg}/\text{dia}$) eram significativamente mais novos e tinham maior escolaridade.

Adicionalmente, os pacientes que consumiam mais sódio usaram menos ácido acetilsalicílico (AAS) durante a internação. É conhecido que a utilização de AAS reduz a mortalidade em 25% nos pacientes infartados [197], portanto, a menor mortalidade no grupo de menor consumo de sódio pode ter sido influenciada também pela maior utilização de AAS.

Muitas evidências indicam que existe uma dinâmica inter-relação entre o metabolismo do sódio e outras desordens metabólicas, tais como a resistência à insulina. Portanto, a retenção de sódio tem sido uma característica comum em pacientes com SM. Além disso, a hipercolesterolemia induz a retenção de sódio [40]. No presente estudo foi encontrado que pacientes que consumiam mais sódio tinham o colesterol total sanguíneo mais elevado. Diante disso, se a hipercolesterolemia induz a retenção de sódio, um consumo muito elevado do mesmo maximizaria os efeitos deletérios ocasionados pelo eletrólito.

Outro achado importante foi que os pacientes que consumiam uma menor quantidade de sódio apresentaram uma menor gravidade segundo o escore de Killip, especialmente ao se comparar a distribuição de gravidade entre os que consumiam mais sódio. Isso demonstra que um consumo de sódio elevado leva a uma

maior congestão pulmonar, tornando mais grave o quadro clínico desse paciente.

Vários estudos demonstraram uma forte relação entre o consumo de sódio e o consumo energético, de proteínas, gorduras, fibras e cálcio [198, 199]. E no presente estudo não foi diferente: foi demonstrado que quem consumia mais sódio também consumia mais calorias totais e ajustadas para a ASC, e outros nutrientes (% calórico de gordura saturada e monoinsaturada; colesterol, fibras, cálcio e potássio). Além disso, quem consumiu mais sódio teve um menor consumo de carboidratos em termos de % calórico, indicando que quando se restringe o consumo de sódio, o consumo de carboidratos tende a aumentar. Isso pode ser justificado porque as fontes alimentares mais ricas em sódio são predominantemente de origem animal, que possuem baixo teor de carboidratos. Portanto, uma redução do consumo desses alimentos ricos em sódio, resulta em um efeito rebote compensador para o aumento do consumo de alimentos ricos em carboidratos, que, por sua vez, são pobres em sódio.

Os efeitos do elevado consumo de sódio podem ser maximizados pelos efeitos importantes ocasionados por um maior consumo de calorias, gordura saturada, colesterol e cálcio, que também são reconhecidamente associados a aumento na ocorrência de eventos cardiovasculares [190, 191, 200, 201]. Por outro lado, os efeitos maléficos possivelmente ocasionados pelo elevado consumo de

sódio poderiam ser contrabalanceados pelo maior consumo de gordura monoinsaturada, fibras e potássio [122, 194, 202-204],

Os pacientes que consumiam mais sódio tiveram o BNP mais elevado no 5º dia, além de apresentarem uma variação mais pronunciada do BNP entre o 1º e o 5º dia; o que evidencia o mecanismo adaptativo do organismo para estimular a diurese para excretar o sódio que se encontra em excesso, objetivando manter normais os níveis de PA. Os resultados encontrados no 5º dia foram consistentes com um trabalho que demonstrou a duplicação do valor do BNP ao se comparar a dieta com alto conteúdo de sódio com a dieta com baixo teor de sódio [105].

A PCR, por ser um marcador da inflamação sistêmica, infecção e dano tecidual, sua concentração é correlacionada com a presença e gravidade da aterosclerose. Nos pacientes da coorte foi observada uma diferença significativa no grupo que consumia mais sódio, os quais tiveram um valor mais elevado de PCR no 5º dia.

Os pacientes que consumiam mais sódio tiveram a isoprostana mais elevada no 5º dia, bem como apresentaram uma menor redução da Isoprostana entre o 1º e o 5º dia, demonstrando que o estresse oxidativo reduziu bem mais em quem consumia menos sódio. Esse achado demonstra que uma dieta rica em sódio pode indiretamente induzir à disfunção endotelial, especialmente pela elevação da isoprostana.

Quanto ajustada para idade, sexo e nível basal respectivo, a variação dos marcadores inflamatórios entre o 1º e o 5º dia apresentou diferença significativa para Isoprostana ($p=0,001$) e TNF- α ($p=0,000$), e uma tendência à significância para IL-2 ($p=0,07$). Resultados consistentes com os achados da literatura que mostram que o consumo elevado de sódio pode desencadear efeitos inflamatórios, especialmente por estimular a síntese de citocinas pró-inflamatórias. Já a variação entre o 1º e o 5º dia de e PCR ($p=0,3$) não apresentou diferença significativa, quando ajustada para as mesmas variáveis.

O NO tem uma meia-vida de segundos *in vivo*, sendo rapidamente degradado para o nitrito (instável), que depois é convertido para nitrato (mais estável). Por isso, o NO é medido indiretamente pelos seus metabólitos nitrato/nitrito. O valor encontrado de Nitrato/Nitrito no 1º e no 5º dia, bem como a variação entre o 1º e o 5º dia não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos de consumo de sódio, mesmo quando ajustada para idade, sexo e nível basal respectivo.

Os pacientes que tiveram maior ingestão de sódio apresentaram maior volume atrial esquerdo (49 ± 18 vs. 47 ± 17 , $p=0,0001$) numa análise ajustada para idade, gênero, ASC, antecedente de HAS, massa de IAM e volume diastólico final do ventrículo esquerdo. O volume diastólico final não foi diferente (52 ± 8 vs. 52 ± 7 ; $p=0,2$). Várias evidências demonstram que o consumo de sódio por si só,

mesmo sem causar alteração na PA (fato também evidenciado no presente estudo), pode ser deletério, resultando em um remodelamento cardíaco, fibrose e hipertrofia do ventrículo esquerdo [67, 68].

Ao se avaliar a recorrência de eventos (IAM fatal e não fatal, AI e morte súbita), foi encontrado que quem consumia mais sódio teve uma menor sobrevida ao longo do tempo de acompanhamento da Coorte ($p=0,02$) e durante os 30 dias após o IAM ($p=0,04$). O que demonstra que não só os efeitos crônicos do elevado consumo de sódio se fazem presentes (fibrose, remodelamento cardíaco, entre outros), mas os efeitos agudos também o fazem (inflamação, má-adaptação hemodinâmica, estresse oxidativo, entre outros), levando a uma maior morbi-mortalidade.

Ao se avaliar apenas a ocorrência de infarto fatal e não fatal, a diferença entre os grupos torna-se ainda mais significativa ($p=0,01$), ou seja, quem consumia mais sódio apresentou uma maior recorrência do IAM, seja ele fatal ou não, ao longo do acompanhamento. Essa maior significância pode ser justificada pela maior subjetividade no diagnóstico da AI, que está mais sujeita a erros.

O tamanho da massa infartada pela RNM cardíaca não foi diferente entre os grupos ($p=NS$), o que demonstra que o aumento da mortalidade no grupo de maior consumo de sódio não foi por causa da extensão do IAM.

Na regressão de Cox para avaliar o papel independente da ingestão de sódio foi introduzido no modelo gênero masculino, idade, ingestão de sódio, gordura saturada, colesterol e potássio, CA, quantidade de calorias ajustada para a ASC, presença de DM e uso de AAS na internação. Não houve variável independente relacionada ao desfecho. No entanto, na análise de regressão linear, considerando como independente o consumo de sódio, foi observada forte colinearidade com as variáveis consumo energético em kcal ($p=0,01$) e consumo de gordura saturada e de colesterol ($p=0,001$). Esse resultado demonstra a dificuldade em se criar um modelo estatístico que isole exclusivamente a função do sódio como preditor de eventos cardiovasculares. Possivelmente com uma maior amostra essa dificuldade seria reduzida, com uma chance maior de discernimento entre as variáveis.

O consumo baseado em alimentos e não em suplementos pressupõe de todos os nutrientes são inter-relacionados entre si e com o consumo energético; tentativas de se reduzir o consumo de um único nutriente inevitavelmente resulta em mudanças na dieta por completo. Por isso, a restrição de sódio pode resultar em alterações no consumo de outros nutrientes, o que pode ser benéfico ou não. Parte do sódio consumido provém de carnes, grãos e produtos lácteos. Esses três grupos fornecem também a maioria do cálcio, ferro, magnésio e vitamina B6. Portanto, uma redução no consumo dos alimentos que são ricos em sódio pode resultar em uma

redução desses nutrientes benéficos. Porém, por outro lado, a redução do consumo desses alimentos leva a uma redução do consumo energético, gordura saturada e proteínas; o que pode ter o seu efeito positivo para a redução do risco cardiovascular [205].

O efeito isolado da redução do consumo de sódio dificilmente poderá ser determinado.

De acordo com os trabalhos encontrados, foi feita a análise de sete coortes prospectivas que examinaram a associação do consumo de sódio e o risco para a DCV. Foram encontrados resultados pouco consistentes: três estudos mostraram significantes associações entre sódio e risco cardiovascular [121, 122, 206], um mostrou uma relação inversa significativa [132] e três não demonstraram nenhuma associação [131, 207, 208]. Porém, esses estudos utilizaram diferentes métodos para mensurar a exposição ao sódio: dois usaram a excreção de sódio em 24 horas [206, 207], um usou um questionário de frequência de consumo de alimentos validado que considerou 35 itens de alimentos [122] e quatro utilizaram um simples recordatório alimentar de 24 horas [121, 131, 132, 208]. É importante ressaltar o quão mais completo foi o presente estudo, por avaliar o consumo alimentar por um QFCA composto por 62 itens alimentares.

Uma coorte prospectiva da população japonesa que, de forma semelhante a este estudo, avaliou o consumo de sódio por um QFCA, mostrou que um alto consumo de sódio de uma forma geral

tem uma associação com o aumento de risco para DCV e mortalidade [209].

8.5. Limitações

A primeira limitação encontrada se refere à dificuldade na escolha do método para avaliação dos efeitos do sódio na morbimortalidade dessa população. O ideal seria a mensuração do sódio corporal total, o que é reconhecidamente impossível, pois inexistem métodos para a avaliação do sódio intracelular. Portanto, como a totalidade do sódio presente no organismo provém exclusivamente da ingestão desse eletrólito [38, 39], era possível a utilização um dos seguintes métodos: (a) direto, pela estimativa do consumo de sódio pela avaliação do consumo alimentar ou (b) indireto, pela estimativa do consumo alimentar de sódio pela excreção do mesmo, já que a via renal é a principal via de excreção do excesso do eletrólito [39]. Daniels *et al.*, estudando a hipertrofia ventricular esquerda, demonstraram que o método direto de determinar o consumo de sódio utilizando as análises de consumo de alimentos, realizado por uma pessoa bem treinada, resultou em uma correlação mais próxima na estimativa do consumo real de sódio do que estimar o consumo pela excreção do mineral durante 24h [210]. Porém, outro estudo determinou que a estimativa do consumo de sódio por meio de QFCA mostrou-se como método mais fraco que a sua mensuração urinária [211]. Para tanto, o presente estudo utilizou o

QFCA para avaliação do consumo de sódio, pois, além dele, o objetivo era avaliar também o consumo energético e de outros nutrientes; porém, a maior preocupação resolvida no presente trabalho foi escolher o melhor e mais completo questionário que se adequasse à população em estudo.

Outra limitação já discutida anteriormente diz respeito à impossibilidade de se avaliar o consumo de sódio na sua totalidade devido à ausência justificada de dados completos nas tabelas de composição de alimentos, pela subjetividade no acréscimo de sal nas receitas caseiras e mesmo em produtos consumidos fora do lar e até mesmo do sal adicionado à mesa. Esse fator com certeza contribuiu para a subestimação dos resultados encontrados na presente pesquisa.

Como terceira limitação, pode ser citada a não separação dos indivíduos quanto à sensibilidade ao sódio. Os indivíduos sal sensíveis tendem a apresentar os efeitos relacionados ao sódio mais intensamente, devido à sua dificuldade na regulação da excreção do eletrólito. Porém, segundo informações do estudo internacional sobre a excreção de sódio e a pressão arterial (INTERSALT), a sensibilidade ao sal não pode explicar como populações inteiras divergem no aumento da PA e na prevalência de HAS, mostrando que o consumo de sódio está extremamente relacionado a essas ocorrências, mesmo em indivíduos não sensíveis [60].

Por último e talvez a mais complexa limitação deste estudo foi a dificuldade de criação de um modelo estatístico que isolasse o efeito do sódio, tornando-o independente de qualquer outra variável que pudesse confundir os resultados encontrados; mas ao mesmo tempo, sem subestimar o seu efeito (considerando todas as dificuldades nos métodos de avaliação de consumo do eletrólito, comparados a métodos mais precisos na avaliação de outras variáveis a serem acrescentadas no modelo). Porém, é inegável afirmar que quem consome mais sódio tem um maior consumo energético, consome mais gordura, colesterol, fibras, cálcio, entre outros. Portanto, o efeito exclusivo do sódio como preditor de morbi-mortalidade não foi possível ser determinado no presente trabalho. Provavelmente com a utilização de modelos matemáticos mais complexos criados exclusivamente para tal ou mesmo com o tamanho amostral aumentado seja possível essa avaliação.

8.6. Perspectivas futuras / Recomendações

Embora seja difícil a mensuração precisa do consumo de sal e a dificuldade em se aderir a uma dieta pobre em sal, várias meta-análises concluíram que a redução no consumo de sódio promove uma redução na PA e reduz o risco cardiovascular [212-215]. Os benefícios da redução no consumo de sal são semelhantes aos alvos já difundidos na saúde pública, tais como a redução do tabagismo, obesidade e níveis de LDL colesterol [123].

Algumas estratégias devem ser levadas em consideração para se reduzir a mortalidade e a morbidade cardiovascular após o IAM, tais como a adoção de uma dieta cardioprotetora, que colabore na redução da PA e do colesterol sanguíneo [32].

A relação entre o consumo de sódio e a PA, bem como o risco cardiovascular associado a esta relação, são positivos, contínuos e já estabelecidos. Portanto, é necessário reduzir o consumo populacional de sódio para salvar vidas.

Estudos observacionais têm demonstrado que menos sal não necessariamente significa menos sabor [216], Mas para isso, a mudança dos hábitos alimentares tem que estar pautada na realidade da vida moderna, onde as pessoas cozinham menos em casa, consomem a maior parte das refeições diárias fora do lar e compostas por alimentos processados.

A redução do consumo populacional de sódio pode ser difícil se não contar com a participação das indústrias nesse processo, particularmente porque 75-80% do consumo de sódio provêm do sal adicionado durante o processamento de alimentos. Uma das estratégias a serem utilizadas é de que a indústria seja estimulada a reduzir gradativamente a quantidade de sal adicionada aos alimentos processados, começando com 10-15% de redução, o que não é detectável pelo paladar dos consumidores, e continuar uma redução sustentável gradual. Essa estratégia já tem sido adotada no Reino Unido. De todas as mudanças dietéticas para tentar prevenir

as DCV, a redução no consumo de sódio parece ser a mais fácil de ocorrer, pois esta pode ser feita sem o conhecimento dos consumidores, mas requer a cooperação das indústrias de alimentos. Claramente, será de grande valia também a redução do consumo individual de sódio ao se cozinhar os alimentos, onde entra a importância da educação nutricional como política de saúde pública. Se a estratégia da redução do consumo de sódio para os níveis recomendados for alcançada em todo o mundo, isso trará grandes reduções na morbi-mortalidade por DCV.

Globalmente, a redução do consumo de sódio por toda a população é e deverá continuar sendo uma prioridade na saúde pública [217].

9. Conclusões

O presente trabalho mostrou a associação positiva entre o consumo de sódio e a ocorrência de morte e eventos cardiovasculares recorrentes em pacientes com IAMCSST, sendo significativa em curto e longo prazo.

O consumo elevado de sódio não levou a alterações significativas na disfunção endotelial, avaliada pelos metabólitos do NO na fase aguda e pela função endotelial no 30º dia após o IAM, mas esteve positivamente associado a:

- Elevada resposta inflamatória, especialmente pelos níveis avaliados de PCR, IL-2 e TNF- α ;
- Elevado estresse oxidativo, pelo nível plasmático de isoprostana;
- Elevada resposta hemodinâmica, expressa pelos níveis de BNP na fase aguda e volume atrial esquerdo no 30º dia após o IAM.

Diante dos resultados e das evidências científicas existentes, é imperativo que o consumo de sódio deve ser reduzido para que sejam minimizados os riscos cardiovasculares associados ao seu alto consumo.

Análises posteriores com uma maior amostra ou com modelos matemáticos complexos criados exclusivamente para o estudo deverão ser realizadas a fim de avaliar o exclusivo efeito de sódio na morbi-mortalidade cardiovascular nesse grupo de pacientes.

10. Referências

1. Barata, R., O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. *Rev Saúde Pública* 1997. 31 (5): p. 531-7.
2. Murray, C.L., AD, *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from disease, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. 1996, USA: Harvard School of Health.
3. Avezum, A., L. Piegas, and J. Pereira, *Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento*. *Arq Bras Cardiol* 2005. 84(3): p. 206-213.
4. Dawber, T., *The Framingham study*. 1980, Cambridge: Harvard University Press.
5. Kannel, W., *An overview of risk factor for cardiovascular disease*, in *Prevention of coronary heart disease: practical management of the risk factors*, N.S. Kaplan, J, Editor. 1983, WB Saunders: Washington, DC. p. 1-19.
6. Kris-Etherton, P.M., et al., *The effect of diet on plasma lipids, lipoproteins, and coronary heart disease*. *J Am Diet Assoc*, 1988.88(11): p. 1373-400.
7. Strazzullo, P., et al., *Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies*. *Bmj*, 2009. 339: p. b4567.
8. MS-BRASIL, *Doenças cardiovasculares no Brasil - Sistema único de saúde - SUS*, in *Secretaria nacional de ações básicas de saúde - Divisão nacional de epidemiologia*. 1993, Centro de Documentação do Ministério da Saúde.
9. Lotufo, P.A. and C.A. Lolio, *Tendências de evolução da mortalidade por doenças cardiovasculares: o caso do Estado de São Paulo*, in *Velhos e novos males da saúde do Brasil - A evolução do país e de suas doenças*, C. Monteiro. Editor. 1995, HUCITEC NUPENS/USP São Paulo. p. 279-287.
10. Lotufo, P.A., *Mortalidade por doenças do coração no Brasil. Comparação com outros países*. *Arq Bras Cardiol*, 1998. 70: p. 321 - 5.
11. Laurenti, R. and C. Buchalla, *Os mitos a respeito das doenças cardiovasculares*. *Arq Bras Cardiol* 2001. 76: p. 99-104.
12. Dickinson, B.D. and S. Havas, *Reducing the population burden of cardiovascular disease by reducing sodium intake: a report of the Council on Science and Public Health*. *Arch Intern Med*, 2007.147(14): p. 1460-8.
13. Havas, S., B.D. Dickinson, and M. Wilson, *The urgent need to reduce sodium consumption*. *Jama*, 2007. 298(12): p. 1439-41.
14. Gaziano, T.A., *Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management*. *Circulation*, 2005.112(23): p. 3547-53.

15. Lanas, F., et al., *Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study*. *Circulation*, 2007.**115(9)**: p. 1067-74.
16. Vartiainen, E., et al., *Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland*. *Int J Epidemiol*, 2010. **39(2)**: p. 504-18.
17. Napoli, C., et al., *Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions*. *J Clin Invest*, 1997.**100(11)**: p. 2680-90.
18. van Oostrom, O., et al., *Age-related changes in plaque composition: a study in patients suffering from carotid artery stenosis*. *Cardiovasc Pathol*, 2005. **14(3)**: p. 126-34.
19. Ross, R., *Atherosclerosis-an inflammatory disease*. *N Engl J Med*, 1999. **340(2)**: p. 115-26.
20. Fuster, V. and e. al, *Task force J. Pathogenesis of coronary disease. The biologic role of risk factors*. *J Am Coll Cardiol* 1996. **27**: p. 964.
21. Maruthur, N.M., N.Y. Wang, and L.J. Appel, *Lifestyle interventions reduce coronary heart disease risk: results from the PREMIER Trial*. *Circulation*, 2009. **119(15)**: p. 2026-31.
22. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, and K.G. Alberti, *Physical activity, metabolic factors, and the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes*. *Arch Intern Med*, 2000.**160(14)**: p. 2108-16.
23. *Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. *Prev Med*, 1986.**15(3)**: p. 254-73.
24. Rimm, E.B., et al., *Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men*. *Am J Epidemiol*, 1995. **141(12)**: p. 1117-27.
25. Stamler, J., R. Stamler, and J.D. Neaton, *Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data*. *Arch Intern Med*, 1993. **153(5)**: p. 598-615.
26. Ford, E.S. and R.S. Cooper, *Risk factors for hypertension in a national cohort study*. *Hypertension*, 1991.**18(5)**: p. 598-606.
27. Blair, S.N., et al., *Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women*. *Jama*, 1984. **252(4)**: p. 487-90.

28. Criqui, M.H., et al., *Multivariate correlates of adult blood pressures in nine North American populations: The Lipid Research Clinics Prevalence Study*. *Prev Med*, 1982. 11(4): p. 391-402.
29. Stamler, J., *The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications*. *Am J Clin Nutr*, 1997. 65(2 Suppl): p. 626S-642S.
30. Mente, A., et al., *A Systematic Review of the Evidence Supporting a Casual Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease*. *Arch Intern Med*, 2009. 169(7): p. 659-669.
31. Ornish, D., et al., *Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease*. *Jama*, 1998. 280(23): p. 2001-7.
32. de Lorgeril, M., et al., *Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study*. *Circulation*, 1999. 99(6): p. 779-85.
33. Lyon, J.L., *Diet and the heart*. *Lancet*, 1982. 2(8300): p. 711.
34. Hu, F.B., *The Mediterranean diet and mortality-olive oil and beyond*. *N Engl J Med*, 2003. 348(26): p. 2595-6.
35. de Lorgeril, M. and P. Salen, *Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon diet heart study and after*. *World Rev Nutr Diet*, 2005. 95: p. 103-14.
36. Trichopoulou, A., C. Bamia, and D. Trichopoulos, *Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece*. *Arch Intern Med*, 2005. 165(8): p. 929-35.
37. OH, M.S. and J. Uribarri, *Eletrólitos, Água e Equilíbrio Ácido-Básico*, in *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença*, M.E. Shils, et al., Editors. 2003, Manole: São Paulo. p. 115-151.
38. Pedroso, E.R.P., *Água e Eletrólitos*, in *Ciências Nutricionais*, J.E. Dutra-de-Oliveira and J.S. Marchini, Editors. 1998, Sarvier: São Paulo. p. 107-131.
39. Whitmire, S.J., *Água, Eletrólitos e Equilíbrio Ácido-base*, in *Krause - Alimentos, Nutrição & Dietoterapia*, L.K. Mahan and S. Escott-Stump, Editors. 2002, Roca: São Paulo. p. 146-156.
40. Amaral, A.C. and A.C. Sposito, *Lipid modulation of intravascular and cellular sodium handling: mechanistic insights and potential clinical implications*. *Cun Vase Pharmacol*, 2006. 4(4): p. 409-17.
41. Franci, C.R., *Aspects of neural and hormonal control of water and sodium balance*. *Braz J Med Biol Res*, 1994. 27(4): p. 885-903.

42. McCann, S.M., C.R. Franci, and J. Antunes-Rodrigues, *Hormonal control of water and electrolyte intake and output*. Acta Physiol Scand Suppl, 1989. 583: p. 97-104.
43. McCann, S.M., et al., *Hypothalamic control of water and salt intake and excretion*. Braz J Med Biol Res, 1994.27(4): p. 865-84.
44. Nakagawa, T., et al., *Tubulointerstitial disease: role of ischemia and microvascular disease*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003.12(3): p. 233-41.
45. Giner, V., et al., *Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension*. Hypertension, 2000. 35(1 Pt 2): p. 512-7.
46. de la Sierra, A., et al., *Fluid, ionic and hormonal changes induced by high salt intake in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive patients*. Clin Sci (Lond), 1996. 91 (2): p. 155-61.
47. Lluch, M.M., et al., *Erythrocyte sodium transport, intraplatelet pH, and calcium concentration in salt-sensitive hypertension*. Hypertension, 1996. 27(4): p. 919-25.
48. Williams, G.H. and N.K. Hollenberg, *Sodium-sensitive essential hypertension: emerging insights into an old entity*. J Am Coll Nutr, 1989. 8(6): p. 490-4.
49. Weinberger, M.H. and N.S. Fineberg, *Sodium and volume sensitivity of blood pressure. Age and pressure change over time*. Hypertension, 1991.18(1): p. 67-71.
50. de la Sierra, A., et al., *Increased left ventricular mass in salt-sensitive hypertensive patients*. J Hum Hypertens, 1996.10(12): p. 795-9.
51. Bragulat, E., et al., *Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension*. Hypertension, 2001. 37(2 Part 2): p. 444-8.
52. Weinberger, M.H., et al., *Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans*. Hypertension, 2001.37(2 Part 2): p. 429-32.
53. Larrousse, M., et al., *Increased levels of atherosclerosis markers in salt-sensitive hypertension*. Am J Hypertens, 2006.19(1): p. 87-93.
54. Shaldon, S. and J. Vienken, *Salt, the neglected silent killer*. Semin Dial, 2009. 22(3): p. 264-6.
55. IOM/FNB, *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. 2005, Washington: National Academy Press. 640.
56. WHO, *Diet nutrition and the prevention of chronic diseases*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003. 916: p. i-viii, 1-149, backcover.
57. Sarno, F., et al., *Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2002-2003*. Rev Saúde Pública. 2009. 43(2): p. 219-225.

58. Guthrie, J.F., B.H. Lin, and E. Frazao, *Role of food prepared away from home in the American diet, 1977-78 versus 1994-96: changes and consequences*. *J Nutr Educ Behav*, 2002. 34(3): p. 140-50.
59. Cirillo, M., et al., *A history of salt*. *Am J Nephrol*, 1994.14(4-6): p. 426-31.
60. Stamler, J., et al., *INTERSALT study findings. Public health and medical care implications*. *Hypertension*, 1989.14(5): p. 570-7.
61. Safar, M.E., et al., *Sodium intake and vascular stiffness in hypertension*. *Hypertension*, 2009. 54(2): p. 203-9.
62. Antonios, T.F. and G.A. MacGregor, *Salt-more adverse effects*. *Lancet*, 1996. 348(9022): p. 250-1.
63. Messerli, F.H., G.A. MacGregor, and M.R. Weir, *Salt. A perpetrator of hypertensive target organ disease?* *Arch Intern Med*, 1997.157: p. 2449-2452.
64. Schmieder, R.E., et al., *Dietary salt intake. A determinant of cardiac involvement in essential hypertension*. *Circulation*, 1988. 78(4): p. 951-6.
65. Yuan, B.X. and F.H. Leenen, *Dietary sodium intake and left ventricular hypertrophy in normotensive rats*. *Am J Physiol*, 1991.261 (5 Pt 2): p. H1397-401.
66. Frohlich, E.D., et al., *Relationship between dietary sodium intake, hemodynamics, and cardiac mass in SHR and WKY rats* *Am J Physiol*, 1993. 264: p. R30-R34.
67. Frohlich, E.D. and J. Varagic, *The role of sodium in hypertension is more complex than simply elevating arterial pressure*. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2004.1(1): p. 24-30.
68. Ritz, E., et al., *Salt-a potential 'uremic toxin'?* *Blood Purif*, 2006.24(1): p. 63-6.
69. Langenfeld, M.R., et al., *Impact of dietary sodium intake on left ventricular diastolic filling in early essential hypertension*. *Eur Heart J*, 1998.19(6): p. 951-8.
70. Brilla, C.G. and K.T. Weber, *Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis*. *J Lab Clin Med*, 1992.120(6): p. 893-901.
71. Yu, H.C., et al., *Salt induces myocardial and renal fibrosis in normotensive and hypertensive rats*. *Circulation*, 1998. 98(23): p. 2621-8.
72. Pletinck, A., et al., *Salt intake induces epithelial-to-mesenchymal transition of the peritoneal membrane in rats*. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(5): p. 1688-96.
73. Ying, W.Z., K. Aaron, and P.W. Sanders, *Mechanism of dietary salt-mediated increase in intravascular production of TGF-beta1*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008.295(2): p. F406-14.

74. Conrad, C.H., et al., *Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat*. *Circulation*, 1995. 91(1): p. 161-70.
75. Weber, K.T., et al., *Pathologic hypertrophy with fibrosis: the structural basis for myocardial failure*. *Blood Press*, 1992.1(2): p. 75-85.
76. Johnson, R.J. and G.F. Schreiner, *Hypotesis: the role of acquired tubulointerstitial disease in the pathogenesis of salt-dependent hypertension*. *Kidney Int*, 1997. 52: p. 1169-1179.
77. Safar, M.E., et al., *Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension*. *Cardiovasc Res*, 2000. 46(2): p. 269-76.
78. Rajagopalan, S., et al., *Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone*. *J Clin Invest*, 1996. 97(8): p. 1916-23.
79. Warnholtz, A., et al., *Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system*. *Circulation*, 1999. 99(15): p. 2027-33.
80. Ohara, Y., T.E. Peterson, and D.G. Harrison, *Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production*. *J Clin Invest*, 1993. 91 (6): p. 2546-51.
81. Ferri, C., et al., *Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt-sensitive hypertension: influence of dietary sodium load and depletion*. *Hypertension*, 1998.32(5): p. 862-8.
82. Zhou, M.S., et al., *In salt-sensitive hypertension, increased superoxide production is linked to functional upregulation of angiotensin II*. *Hypertension*, 2003.42(5): p. 945-51.
83. Knowles, J.W., et al., *Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(-/-)Apoe(-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment*. *J Clin Invest*, 2000.105(4): p. 451-8.
84. Kawashima, S. and M. Yokoyama, *Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2004. 24(6): p. 998-1005.
85. Kitiyakara, C., et al., *Salt intake, oxidative stress, and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase*. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(11): p. 2775-82.

86. Zhou, M.S., E.A. Jaimes, and L. Raij, *Atorvastatin prevents end-organ injury in salt-sensitive hypertension: role of eNOS and oxidant stress*. *Hypertension*, 2004. **44(2)**: p. 186-90.
87. Wilkinson, I.B., S.S. Franklin, and J.R. Cockcroft, *Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology*. *Hypertension*, 2004. **44(2)**: p. 112-6.
88. Quyyumi, A.A., et al., *Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis*. *J Clin Invest*, 1995. **95(4)**: p. 1747-55.
89. Dobrian, A.D., et al., *Effect of salt on hypertension and oxidative stress in a rat model of diet-induced obesity*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003. **285(4)**: p. F619-28.
90. Ketonen, J., et al., *High sodium intake increases vascular superoxide formation and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. *Blood Press*, 2005. **14(6)**: p. 373-82.
91. Fujiwara, N., et al., *Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension : modulation of nitric oxide synthesis by salt intake*. *Circulation*, 2000. **101** (8): p. 856-61.
92. Boger, R.H., et al., *Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia*. *Circulation*, 1998. **98(18)**: p. 1842-7.
93. Nurkiewicz, T.R. and M.A. Boegehold, *High salt intake reduces endothelium-dependent dilation of mouse arterioles via superoxide anion generated from nitric oxide synthase*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007. **292(4)**: p. R1550-6.
94. Zewde, T., F. Wu, and D.L. Mattson, *Influence of dietary NaCl on L-arginine transport in the renal medulla*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004. **286(1)**: p. R89-93.
95. Mohamed, H.E., et al., *Protection against doxorubicin cardiomyopathy in rats: role of phosphodiesterase inhibitors type 4*. *J Pharm Pharmacol*, 2004. **56(6)**: p. 757-68.
96. Moore, K. and L.J. Roberts, 2nd, *Measurement of lipid peroxidation*. *Free Radic Res*, 1998. **28(6)**: p. 659-71.
97. Murphey, L.J., et al., *Acute angiotensin II increases plasma F2-isoprostanes in salt-replete human hypertensives*. *Free Radic Biol Med*, 2003. **35(7)**: p. 711-8.

98. Sinisalo, J., et al., *Relation of inflammation to vascular function in patients with coronary heart disease*. *Atherosclerosis*, 2000. 149(2): p. 403-11.
99. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. *Nature*, 1993. **362(6423)**: p. 801-9.
100. Vallance, P., J. Collier, and K. Bhagat, *Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link?* *Lancet*, 1997. 349(9062): p. 1391-2.
101. Todd, A.S., et al., *Dietary salt loading impairs arterial vascular reactivity*. *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(3): p. 557-64.
102. Holvoet, P., et al., *Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease*. *Circulation*, 1998. **98(15)**: p. 1487-94.
103. Puurunen, M., et al., *Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction*. *Arch Intern Med*, 1994.154(22): p. 2605-9.
104. Goetze, J.P., *Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited*. *Clin Chem*, 2004. 50(9): p. 1503-10.
105. Damgaard, M., et al., *Altered sodium intake affects plasma concentrations of BNP but not proBNP in healthy individuals and patients with compensated heart failure*. *Eur Heart J*, 2007. **28(22)**: p. 2726-31.
106. Dinarello, C.A., *Hyperosmolar sodium chloride, p38 mitogen activated protein and cytokine-mediated inflammation*. *Semin Dial*, 2009. **22(3)**: p. 256-9.
107. Heer, M., et al., *High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000. **278(4)**: p. F585-95.
108. Schwartz, L., et al., *Is inflammation a consequence of extracellular hyperosmolarity?* *J Inflamm (Lond)*, 2009. **6**: p. 21.
109. Rodriguez-Iturbe, B., *Renal infiltration of immunocompetent cells: cause and effect of sodium-sensitive hypertension*. *Clin Exp Nephrol*, 2010. 14(2): p. 105-11.
110. Haverkate, F., et al., *Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina*. *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group*. *Lancet*, 1997. 349(9050): p. 462-6.
111. Dinarello, C.A., *Interleukin-1 and its biologically related cytokines*. *Adv Immunol*, 1989. 44: p. 153-205.

112. Le, J.M. and J. Vilcek, *Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response*. *Lab Invest*, 1989. 61(6): p. 588-602.
113. Fung, T.T., et al., *Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women*. *Arch Intern Med*, 2008.168(7): p. 713-20.
114. Fogarty, A.W., et al., *Is higher sodium intake associated with elevated systemic inflammation? A population-based study*. *Am J Clin Nutr*, 2009. 89(6): p. 1901-4.
115. Danesh, J., et al., *Fibrin D-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis*. *Circulation*, 2001.103(19): p. 2323-7.
116. Forrester, D.L., et al., *Impact of adopting low sodium diet on biomarkers of inflammation and coagulation: a randomised controlled trial*. *J Nephrol*, 2010. 23(1): p. 49-54.
117. Neri Serneri, G.G., et al.. *Acute T-cell activation is detectable in unstable angina*. *Circulation*, 1997. 95(7): p. 1806-12.
118. De Wardener, H.E. and G.A. MacGregor, *Sodium and blood pressure*. *Curr Opin Cardiol*, 2002.17(4): p. 360-7.
119. Meneton, P., et al.. *Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases*. *Physiol Rev*, 2005. 85(2): p. 679-715.
120. Mercier, N., et al.. *Sodium, arterial stiffness, and cardiovascular mortality in hypertensive rats*. *Am J Hypertens*, 2007.20(3): p. 319-25.
121. He, J., et al.. *Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults*. *Jama*, 1999.282(21): p. 2027-34.
122. Umesawa, M., et al.. *Relations between dietary sodium and potassium intakes and mortality from cardiovascular disease: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risks*. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(1): p. 195-202.
123. Bibbins-Domingo, K., et al., *Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease*. *N Engl J Med*, 2010. 362(7): p. 590-9.
124. Cook, N.R., et al.. *Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP)*. *Bmj*, 2007. 334(7599): p. 885-8.
125. He, F.J. and G.A. MacGregor, *How Far Should Salt Intake Be Reduced?* *Hypertension*, 2003. 42: p. 1093-1099.
126. He, F.J. and G.A. MacGregor, *A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes*. *J Hum Hypertens*, 2009. 23(6): p. 363-84.

127. Angell, S.Y., *Emerging opportunities for monitoring the nutritional content of processed foods*. Am J Clin Nutr, 2010. 91(2): p. 298-9.
128. Mattes, R.D. and D. Donnelly, *Relative contributions of dietary sodium sources*. J Am Coll Nutr, 1991.10(4): p. 383-93.
129. Smith-Spangler, C.M., et al., *Population Strategies to Decrease Sodium Intake and the Burden of Cardiovascular Disease - A Cost-Effectiveness Analysis*. Ann Int Med, 2010.152: p. 481-487.
130. Alderman, M.H., et al., *Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients*. Am J Hypertens, 1997.10(1): p. 1-8.
131. Alderman, M.H., H. Cohen, and S. Madhavan, *Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)*. Lancet, 1998. 351 (9105): p. 781-5.
132. Cohen, H.W., et al., *Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study*. Am J Med, 2006.119(3): p. 275 e7-14.
133. Catanozi, S., et al., *The rise of the plasma lipid concentration elicited by dietary sodium chloride restriction in Wistar rats is due to an impairment of the plasma triacylglycerol removal rate*. Atherosclerosis, 2001.158(1): p. 81-6.
134. Vidonho, A.F., Jr., et al., *Perinatal salt restriction: a new pathway to programming insulin resistance and dyslipidemia in adult wistar rats*. Pediatr Res, 2004. 56(6): p. 842-8.
135. Nakandakare, E.R., et al., *Dietary salt restriction increases plasma lipoprotein and inflammatory marker concentrations in hypertensive patients*. Atherosclerosis, 2008. 200(2): p. 410-6.
136. Weiss, D., J.J. Kools, and W.R. Taylor, *Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice*. Circulation, 2001. 103(3): p. 448-54.
137. Mazzolai, L., et al., *Endogenous angiotensin II induces atherosclerotic plaque vulnerability and elicits a Th1 response in ApoE-/- mice*. Hypertension, 2004. 44(3): p. 277-82.
138. Suematsu, N., et al., *Potential mechanisms of low-sodium diet-induced cardiac disease: superoxide-NO in the heart*. Circ Res, 2010.106(3): p. 593-600.
139. Chabrashvili, T., et al., *Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003. 285(1): p. R117-24.
140. Laffer, C.L., et al., *Effect of salt on isoprostanes in salt-sensitive essential hypertension*. Hypertension, 2006.47(3): p. 434-40.

141. Johansson, M.E., et al., *High-salt diet combined with elevated angiotensin II accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. *J Hypertens*, 2009.27(1): p. 41-7.
142. Caumo, A., et al., *New insights on the simultaneous assessment of insulin sensitivity and beta-cell function with the HOMA2 method*. *Diabetes Care*, 2006.29(12): p. 2733-4.
143. Levey, A.S., et al., *Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group*. *Kidney Int Suppl*, 1989. **27**: p. S73-80.
144. WHO, W.H.O., *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.*, in *WHO Technical Report Series 894*. 2000, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
145. Du Bois, D. and E.F. Du Bois, *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. *Nutrition*, 1989. 5(5): p. 303-11; discussion 312-3.
146. Durnin, J.V. and J. Womersley, *Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years*. *Br J Nutr*, 1974. **32**(1): p. 77-97.
147. Lohman, T.R., AF; Martorell, R, *Anthropometric standardization reference manual*. 1991: Abridged edition. 90.
148. Pollock, M.L. and J.H. Wilmore, *Exercícios na Saúde e na Doença. Avaliação e prescrição para prevenção e reabilitação*. 2º ed. 1993, Rio de Janeiro: Medsi.
149. Ribeiro, A.S., KEO; Rodrigues, MLCF; Costa, THM; Schmitz, BAS, *Validação de um questionário de frequência de consumo alimentar para população adulta*. *Rev Nutr*, 2006. 19(5): p. 553-62.
150. Zaboto, C.B., R.P.d.T. Viana, and M.d.F. Gil, *Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos - Utensílios e Porções*. 1996, Goiânia: UNICAMP/UFG/MS.
151. Benzecry, E.P., ABV; Lacerda, EMA; Gomes, MCS; Costa, VM, *Tabela para Avaliação de consumo Alimentar em Medidas Caseiras*. 4ª ed. 1998, Rio de Janeiro Produção Independente. 75.
152. NEPA/UNICAMP, *Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO) - versão 2*. 2º ed. 2006, Campinas. 105.
153. Franco, G,, *Tabela de Composição Química dos Alimentos*. 9ª ed. 1999, São Paulo: Atheneu.
154. Philippi, S.T., *Tabela de composição de alimentos: suporte para decisão nutricional*. 2001, Brasília: ANVISA/FINATEC-UnB.

155. Sposito, A.C., et al., [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. Arq Bras Cardiol, 2007. 88 Suppl 1: p. 2-19.
156. Avezum, A., et al., III Diretriz sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio. Arq Bras Cardiol, 2004. 83(4): p. 1-86.
157. NRC/FNB, *Recommended Dietary Allowances*. 10^ª ed. 1989, Washington: National Academy Press. 284.
158. IOM/FNB, *Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride*. 1997, Washington: National Academy Press. 432.
159. IOM/FNB, *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. 2005, Washington: National Academy Press. 1357.
160. Caramelli, B., et al., *Secular trends in a population with ischemic heart disease admitted to the Instituto do Coracao in Sao Paulo*. Arq Bras Cardiol, 2003. 81(4): p. 369-74, 363-8.
161. dos Santos, E.S., et al., *Acute coronary syndrome registry at a cardiology emergency center*. Arq Bras Cardiol, 2006.87(5): p. 597-602.
162. Crabbe, D.L., et al., *Gender differences in post-infarction hypertrophy in end-stage failing hearts*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41** (2): p. 300-6.
163. Vittinghoff, E., et al., *Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*. Ann Intern Med, 2003.138(2): p. 81-9.
164. Malacrida, R., et al., *A comparison of the early outcome of acute myocardial infarction in women and men. The Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group*. N Engl J Med, 1998. 338(1): p. 8-14.
165. Chalela, W.A., A.P. Mansur, and J.M. Aldrighi, *Noninvasive diagnostic evaluation for chest pain in women*. Arq Bras Cardiol, 2001. 76(6): p. 535-44.
166. van Tiel, D., K.P. van Vliet, and C.J. Moerman, *Sex differences in illness beliefs and illness behavior in patients with suspected coronary artery disease*. Patient Educ Couns, 1998. 33(2): p. 143-7.
167. Bello, N. and L. Mosca, *Epidemiology of coronary heart disease in women*. Prog Cardiovasc Dis, 2004. **46**(4): p. 287-95.
168. MS-BRASIL, *Prevalência de tabagismo no Brasil - Dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras*. 2004, Ministério da Saúde - Brasil. Instituto Nacional do Câncer - Coordenação de Prevenção e Vigilância: Rio de Janeiro, p. 16.

169. MS-BRASIL, VIGITEL BRASIL - 2009 - *Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico*. 2010, MINISTÉRIO DA SAÚDE - Secretaria de Vigilância em Saúde - Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa: Brasília, p. 152.
170. Hallal, P.C., et al., *Physical activity in adults from two Brazilian areas: similarities and differences*. *Cad Saude Publica*, 2005. 21 (2): p. 573-80.
171. SBC/SBH/SBN, [V *Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension*.]. *Arq Bras Cardiol*, 2007. 89(3): p. e24-79.
172. de Lolio, C.A., [The epidemiology of arterial hypertension]. *Rev Saude Publica*, 1990.24(5): p. 425-32.
173. Bertomeu, V., et al., *Clinical course of acute myocardial infarction in the hypertensive patient in Eastern Spain: the PRIMVAC registry*. *Heart Lung*, 2006. 35(1): p. 20-6.
174. Malerbi, D.A. and L.J. Franco, *Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence*. *Diabetes Care*, 1992.15(11): p. 1509-16.
175. Torquato, M.T., et al., *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (Sao Paulo), Brazil*. *Sao Paulo Med J*, 2003.121 (6): p. 224-30.
176. Netto, A.P. *Dados Recentes Reacendem a Polêmica Sobre o Número de Pessoas com Diabetes no Brasil*. 2008 10 de Setembro [cited 2010 10 de agosto].
177. Hu, G., et al., *Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women*. *Arch Intern Med*, 2004.164(10): p. 1066-76.
178. Aguilar-Salinas, C.A., et al., *High prevalence of metabolic syndrome in Mexico*. *Arch Med Res*, 2004. 35(1): p. 76-81.
179. Oh, J.Y., et al., *Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population*. *Diabetes Care*, 2004.27(8): p. 2027-32.
180. Ford, E.S. and W.H. Giles, *A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions*. *Diabetes Care*, 2003. 26(3): p. 575-81.
181. Levantesi, G., et al., *Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol*, 2005.46(2): p. 277-83.

182. Janssen, I., P.T. Katzmarzyk, and R. Ross, *Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines*. *Arch Intern Med*, 2002.162(18): p. 2074-9.
183. Rezende, F.A.C., et al., *Índice de Massa Corporal e Circunferência Abdominal: Associação com Fatores de Risco Cardiovascular*. *Arq Bras Cardiol*, 2006. 87(6): p. 728-734.
184. Damber, *Coronary Heart Disease in the Framingham Study*. *Am J Public Health* 1957. 47: p. 4-24.
185. da Silva, M.A., A.G. Sousa, and H. Schargodsky, *[Risk factors for acute myocardial infarction in Brazil. FRICAS Study]*. *Arq Bras Cardiol*, 1998. 71(5): p. 667-75.
186. WHO, *The world health report 2002: reducing risks, promoting health life*. Education for Health, 2003.16(2): p. 230.
187. Borghi, C., A.F. Cicero, and E. Ambrosioni, *Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study*. *Vase Health Risk Manag*, 2008.4(3): p. 665-71.
188. GRACE, I., *Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes*. *Am Heart J*, 2001.141 (2): p. 190-9.
189. Menotti, A., et al., *Cardiovascular risk factors as determinants of 25-year all-cause mortality in the seven countries study*. *Eur J Epidemiol*, 2001. 17(4): p. 337-46.
190. Nageswari, K., R. Banerjee, and V.P. Menon, *Effect of saturated, omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids on myocardial infarction*. *J Nutr Biochem*, 1999.10(6): p. 338-44.
191. Kabagambe, E.K., et al., *Individual saturated fatty acids and nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica*. *Eur J Clin Nutr*, 2003. 57(11): p. 1447-57.
192. Velásquez-Meléndez, G., et al., *Consumo alimentar de vitaminas e minerais em adultos residentes em área metropolitana de São Paulo, Brasil*. *Rev. Saúde Pública* 1997.31(2): p. 157-62.
193. Pereira, G.A.P., et al., *Cálcio dietético - estratégias para otimizar o consumo*. *Rev. Bras. Reumatol*, 2009. 49(2): p. 164-80.
194. Negri, E., et al., *Fiber intake and risk of nonfatal acute myocardial infarction*. *Eur J Clin Nutr*, 2003. 57(3): p. 464-70.

195. Garcia, R.W.D., *Reflexos da globalização na cultura alimentar: considerações sobre as mudanças na alimentação urbana*. Rev. Nutr. Campinas, 2003. 16(4): p. 483-492.
196. Collaço, J.H., *Restaurantes de comida rápida: uma solução à moda da casa*, in *XXII Reunião Brasileira de Antropologia*. 2000: Brasília.
197. *Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2*. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet, 1988. 2(8607): p. 349-60.
198. Howe, P.R., L. Cobiac, and R.M. Smith, *Lack of effect of short-term changes in sodium intake on blood pressure in adolescent schoolchildren*. J Hypertens, 1991.9(2): p. 181-6.
199. Nowson, C. and T. Morgan, *Change in blood pressure in relation to change in nutrients effected by manipulation of dietary sodium and potassium*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1985.15: p. 225-42.
200. Reid, I.R. and M.J. Bolland, *Calcium supplementation and vascular disease*. Climacteric, 2008.11(4): p. 280-6.
201. Bolland, M.J., et al., *Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis*. Bmj, 2010. 341: p. c3691.
202. Mozaffarian, D., et al., *Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals*. Jama, 2003. 289(13): p. 1659-66.
203. Adrogué, H.J. and N.E. Madias, *Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension*. N Engl J Med, 2007. 356(19): p. 1966-78.
204. Vacheron, A. and J.P. Bounhoure, *[Secondary prevention after myocardial infarction]*. Bull Acad Natl Med, 2007.191(8): p. 1763-77.
205. Morris, C.D., *Effect of dietary sodium restriction on overall nutrient intake*. Am J Clin Nutr, 1997. 65(2 Suppl): p. 687S-691S.
206. Tuomilehto, J., et al., *Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study*. Lancet, 2001. 357(9259): p. 848-51.
207. Geleijnse, J.M., et al., *Sodium and potassium intake and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: the Rotterdam Study*. Eur J Epidemiol, 2007. 22(11): p. 763-70.
208. Cohen, H.W., S.M. Hailpern, and M.H. Alderman, *Sodium intake and mortality follow-up in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Gen Intern Med, 2008. 23(9): p. 1297-302.

209. Takachi, R., et al., *Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study*. Am J Clin Nutr, 2010. **91** (2): p. 456-64.
210. Daniels, S.D., R.A. Meyer, and J.M. Loggie, *Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension*. Circulation, 1990. **82**(4): p. 1243-8.
211. Day, N., et al., *Epidemiological assessment of diet: a comparison of a 7-day diary with a food frequency questionnaire using urinary markers of nitrogen, potassium and sodium*. Int J Epidemiol, 2001. **30**(2): p. 309-17.
212. He, F.J. and G.A. MacGregor, *Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD004937.
213. Hooper, L., et al., *Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): p. CD003656.
214. He, F.J. and G.A. MacGregor, *Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health*. J Hum Hypertens, 2002. **16**(11): p. 761-70.
215. Law, M.R., C.D. Frost, and N.J. Wald, *By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III-Analysis of data from trials of salt reduction*. Bmj, 1991. **302**(6780): p. 819-24.
216. Rodgers, A. and B. Neal, *Less salt does not necessarily mean less taste*. Lancet, 1999. **353**(9161): p. 1332.
217. WHO, *Reducing salt intake in populations: report of a WHO forum and technical meeting*. 2007, World Health Organization: Geneva, Switzerland.

Apêndice

**AVALIAÇÃO NUTRICIONAL
COORTE BRASÍLIA
HBDF - SES/DF**

Paciente: _____

Data de nascimento: ___/___/___

Número do questionário: _____

Data: ___/___/___

ANTROPOMETRIA	
1. Peso : _____ Kg	2. Altura : _____ cm
3. Circ. Abdominal : _____ cm	
4. IMC : _____ Kg/m ²	

PREGAS CUTÂNEAS					
	Prega	1ª Medida	2ª Medida	3ª Medida	Média
5.	Bicipital				
6.	Tricipital				
7.	Subescapular				
8.	Suprailíaca				
9.	Somatório				
10.	% Gordura Corporal				

FREQUÊNCIA ALIMENTAR SEMI-QUANTITATIVO (QFCA)										
Produtos	Porção Consumida (nº Descrição)	Frequência							R/N	Qtd gl/ml
		1 vez dia	2 / mais vezes dia	1 vez semana	2 a 4 vezes semana	5 a 6 vezes semana	1 a 3 vezes mês			
LEITE E DERIVADOS										
11.	Leite desnatado ou semidesnatado									
12.	Leite Integral									
13.	logurte									
14.	Queijo Branco (minas / frescal)									
15.	Queijo Amarelo (prato / Mussarela)									
16.	Requeijão									

FREQUÊNCIA ALIMENTAR SEMI-QUANTITATIVO (QFCA)										
Produtos	Porção Consumida (nº Descrição)	Frequência							R/N	Qtd gl/ml
		1 vez dia	2 / mais vezes dia	1 vez semana	2 a 4 vezes semana	5 a 6 vezes semana	1 a 3 vezes mês			
OVOS E CARNES										
17.	Ovo Frito									
18.	Ovo Cozido									
19.	Carne Boi									
20.	Carne Porco									
21.	Frango									
22.	Peixe Fresco									
23.	Peixe Enlatado (sardinha/atum)									
24.	Carne conservada sal (bacalhau, carne seca/sol, pertences feijoadas)									
25.	Vísceras (fígado, rim, coração)									
26.	Embutidos (salsicha, presunto, mortadela, salame)									

ÓLEOS										
27.	Azeite									
28.	Molho Salada									
29.	Bacon Toucinho									
30.	Manteiga									
31.	Margarina									
32.	Maionese									

PETISCOS E ENLATADOS										
33.	Snacks (Batata-frita, sanduíche, pizza, esfiha, salgado, cheetos, amendoim)									
34.	Enlatados (milho, ervilha, palmito, azeitona)									

FREQÜÊNCIA ALIMENTAR SEMI-QUANTITATIVO (QFCA)

Produtos	Porção Consumida (n ^o Descrição)	Frequência							R / N	Qtd gl/ml
		1 vez dia	2 / mais vezes dia	1 vez semana	2 a 4 vezes semana	5 a 6 vezes semana	1 a 3 vezes mês			
CEREAIS E LEGUMINOSAS										
35.	Arroz Integral									
36.	Arroz Polido									
37.	Pão Integral									
38.	Pão Francês Forma									
39.	Biscoito Salgado									
40.	Biscoito Doce									
41.	Beiju / Cuscuz									
42.	Bolos									
43.	Macarrão									
44.	Feijão									
45.	Sopa									

HORTALIÇAS E FRUTAS

46.	Folha Crua - -									
47.	Folha Refogada / Cozida - -									
48.	Hortaliça Crua - -									
49.	Hortaliça Cozida - -									
50.	Tubérculos (cará, mandioca, batata, inhame)									
51.	Frutas - -									

FREQÜÊNCIA ALIMENTAR SEMI-QUANTITATIVO (QFCA)

Produtos	Porção Consumida (n ² Descrição)	Frequência							R / N	Qtd gl/ml
		1 vez dia	2 / mais vezes dia	1 vez semana	2 a 4 vezes semana	5 a 6 vezes semana	1 a 3 vezes mês			

SOBREMESAS E DOCES

52.	Sorvete									
53.	Tortas									
54.	Geléia									
55.	Doces e Balas									
56.	Chocolate, Achoc. e Bombom									

BEBIDAS

57.	Café com Açúcar									
58.	Café sem Açúcar									
59.	Suco Natural com Açúcar									
60.	Suco Natural sem Açúcar									
61.	Suco Artificial com Açúcar									
62.	Suco Artificial sem Açúcar									
63.	Refrigerante Normal									
64.	Bebida alcoólica fermentada (cerveja, vinho)									
65.	Bebida alcoólica destilada (pinga, vodka, uísque)									
66.	Chá									
	-									
	-									

PRODUTOS DIET E LIGHT

67.	Adoçante									
68.	Margarina									
69.	Requeijão - logurte									
70.	Refrigerante									

TEMPEROS / PREPARO DAS REFEIÇÕES

71.	Óleo	_____ latas / mês / pessoas .
72.	Sal	_____ g / mês / pessoas .