

Papel da Dieta na Prevenção e no Controle da Inflamação Crônica – Evidências Atuais

RESUMO

Sabe-se que a inflamação crônica de baixa intensidade está presente em vários estágios das doenças crônicas não transmissíveis, incluindo as cardiovasculares, a obesidade, o diabetes melito, entre outras. Tanto estudos observacionais quanto ensaios clínicos indicam que a dieta desempenha importante papel na redução do risco dessas doenças. O presente trabalho discute as pesquisas que associaram a composição de macronutrientes da dieta com os níveis de marcadores inflamatórios. Sugere-se que os padrões dietéticos caracterizados por elevado consumo de alimentos de alto índice glicêmico, pobres em fibra e ricos em gordura trans, causem ativação do sistema imune inato, levando à excessiva produção de mediadores pró-inflamatórios, com concomitante redução dos anti-inflamatórios. Apesar de os resultados serem controversos, a adoção de hábitos alimentares saudáveis, com redução da ingestão de gordura (em especial as trans e as saturadas), e o aumento do consumo de frutas, hortaliças e cereais integrais parecem estar associados com a melhora do estado inflamatório subclínico. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/6:951-967**)

Descritores: Inflamação; Dieta; Macronutrientes; Doenças crônicas

ABSTRACT

Role of Diet on Chronic Inflammation Prevention and Control – Current Evidences.

It is known that low chronic inflammation occurs in several stages of non transmissible chronic diseases, including cardiovascular diseases, obesity and diabetes mellitus, among others. Observational studies and clinical trials indicate that diet plays an important role in the reduction of such diseases. The present manuscript discusses the studies that linked diet macronutrient composition and the levels of inflammatory markers. It has been suggested that the consumption of high glycemic index diets, which have low fiber content and are rich in trans fat cause the activation of the immune system, leading to excessive production of pro-inflammatory mediators and the reduction of the anti-inflammatory ones. Although the results are controversial, healthy dietary intakes with the reduction in fat intake (especially trans and saturated fat) and the increase in fruits, vegetables, and whole grain consumption seem to be associated with the improvement in subclinical inflammatory condition. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2008; 52/6:951-967**)

Keywords: Inflammation; Diet; Macronutrients; Chronic diseases

INTRODUÇÃO

O PROCESSO DE TRANSIÇÃO demográfica e epidemiológica, no qual se observa a tendência ao envelhecimento populacional e o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, traz consigo implicações para os perfis

revisão

JÚNIA M. GERALDO
RITA DE C. G. ALFENAS

Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa (UFV), MG, Brasil.

Recebido em 27/9/2007
Aceito em 15/5/2008

nutricional e alimentar da população brasileira. Ao mesmo tempo que a ocorrência de desnutrição foi reduzida bruscamente, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou, resultado da adoção do estilo de vida sedentário e do consumo de dietas desbalanceadas (1). Como consequência das alterações metabólicas decorrentes dos hábitos de vida inadequados, as enfermidades crônicas não transmissíveis são atualmente problema de saúde pública que assumiu proporções epidêmicas (2).

O papel dos componentes dietéticos na prevenção das doenças crônicas tem merecido considerável atenção. O Terceiro Painel de Tratamento de Adultos (*Adult Treatment Panel III – ATP III*) do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (*National Cholesterol Education Program – NCEP*) recomenda uma série de alterações no estilo de vida, como base da terapia para prevenção das doenças cardiovasculares (DCV). A dieta proposta pelos especialistas inclui a redução da ingestão de alimentos ricos em gordura saturada e colesterol, aumento do consumo de fibra alimentar, hortaliças e frutas, além da prática regular de atividade física e do controle ponderal (3). Da mesma forma, a American Diabetes Association (2) também preconiza que a melhor estratégia nutricional para a promoção da saúde e a redução do risco de doença crônica é a obtenção de nutrientes adequados por meio de alimentação variada, moderada e equilibrada, fundamentada nos pilares da pirâmide de alimentos. A dieta indicada para pacientes diabéticos deve ser rica em fibras, com baixos teores de gordura saturada, sal e açúcares simples. A fibra solúvel se destaca no controle de dislipidemias e da glicemia, por reduzir a absorção intestinal de colesterol e carboidratos (2).

Sugere-se que a inflamação crônica de baixa intensidade esteja associada a várias doenças crônicas não transmissíveis. Os biomarcadores da inflamação, em especial a proteína C reativa (PCR), têm sido apontados como preditores da ocorrência de DCV, visto que os níveis séricos deste marcador têm forte associação com eventos coronarianos futuros (4).

Neste contexto, o conhecimento sobre as propriedades funcionais de alimentos e nutrientes que promovem efeitos benéficos à saúde, principalmente no que se refere à redução dos níveis de biomarcadores inflamatórios, é um campo de pesquisa futurista e relevante. Assim, o presente artigo teve como objetivo discutir alguns estudos que avaliaram a influência da composição de macronutrientes da dieta nos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios.

METODOLOGIA

Com base em uma revisão de literatura, foi realizada busca utilizando-se as bases científicas eletrônicas MedLine e PubMed, empregando os seguintes descritores e suas combinações: *diet, carbohydrate, dietary fiber, glycem index, protein, dietary fatty acid, saturated fatty acid, trans fatty acid, monounsaturated fatty acid, polyunsaturated fatty acid, conjugated linoleic acid, chronic disease, inflammation, immunology e inflammation mediators*.

Inicialmente, os artigos foram selecionados de acordo com os títulos e os resumos apresentados, após busca eletrônica, considerando os artigos científicos publicados nos últimos dez anos. Optou-se pela seleção de estudos experimentais e epidemiológicos (com preferência pelos ensaios clínicos randomizados), de curta (horas), média (dias) ou longa (meses, ano) duração, em que se avaliou o efeito estatístico dos componentes dietéticos, especialmente dos macronutrientes, sobre os marcadores da inflamação em humanos adultos (> 18 anos), de ambos os sexos. Também foram consultadas algumas revisões sistemáticas e metanálises.

Foram excluídos os estudos que avaliaram o efeito de outras intervenções além da dietética, como mudança no nível de atividade física dos participantes, perda de peso e cirurgia, bem como os que objetivaram verificar o efeito da ingestão de micronutrientes e álcool nos níveis de marcadores inflamatórios.

Assim, para cada estudo selecionado, foi realizada análise crítica para avaliar a validade dos resultados obtidos e a possibilidade de suas conclusões estarem fundamentadas em dados viciados.

RESPOSTA INFLAMATÓRIA E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

A inflamação pode ser definida como o conjunto de alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas em resposta a estímulos agressivos ao organismo. Na resposta de fase aguda, que ocorre logo após a agressão, há aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, com recrutamento de leucócitos no foco da lesão e liberação de mediadores inflamatórios. A transição para a fase crônica é caracterizada pelo desenvolvimento da resposta humoral específica e da resposta imune celular. Embora possa suceder a inflamação agu-

da, a inflamação crônica, com frequência, começa de maneira insidiosa, como resposta de baixo grau, latente e, muitas vezes, assintomática (5,6).

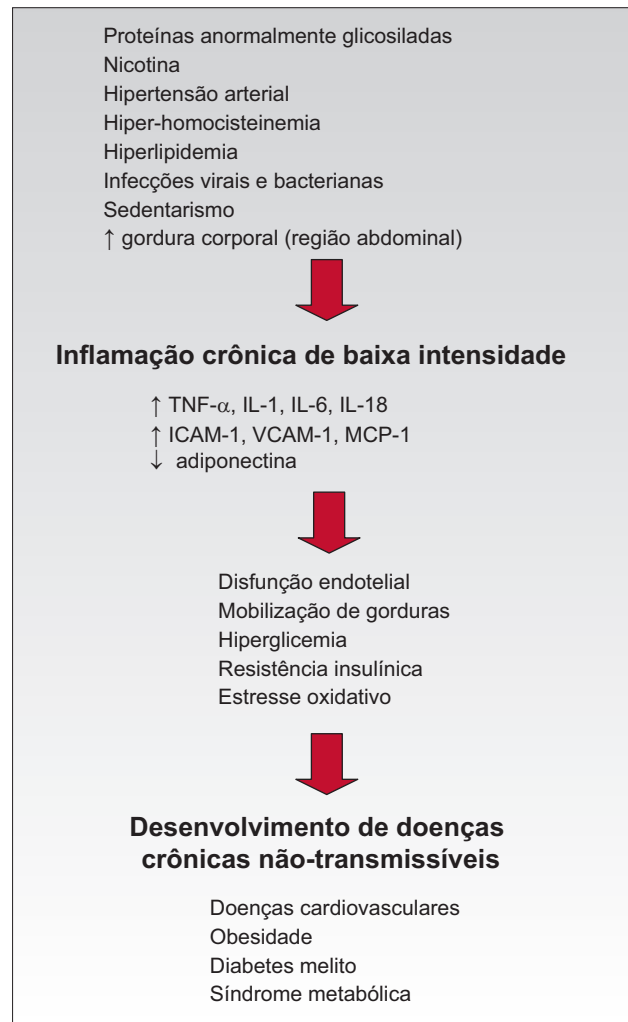
Tanto na resposta de fase aguda quanto na crônica, mediadores inflamatórios agem de maneira local ou sistêmica, ativando outras células envolvidas com o processo inflamatório (células endoteliais, fibroblastos e células do sistema fagocítico mononuclear), ampliando, assim, a resposta inicial ao agente lesivo. Pode ser verificada a ocorrência de febre, hipotensão, leucocitose, caquexia, além de alterações no metabolismo de lipídios e lipoproteínas (aumento dos níveis de triglicérides e da secreção de VLDL [lipoproteína de muito baixa densidade] e supressão da oxidação de ácidos graxos) (5,6).

Embora não existam critérios diagnósticos específicos, sabe-se que o estado de inflamação crônica subclínica provoca lesão tissular incipiente por meio da ativação a longo prazo do sistema imune inato, podendo causar posterior manifestação de doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares, o diabetes melito, a obesidade, o câncer, entre outras (7). O mecanismo pelo qual estes mediadores pró-inflamatórios levam à manifestação dessas doenças parece envolver a atenuação da atividade insulínica, mobilização de gorduras, disfunção endotelial e estresse oxidativo (7) (Figura 1).

Além dos determinantes dietéticos que serão discutidos adiante, podem se constituir estímulos inflamatórios importantes os fatores endócrinos (proteínas anormalmente glicosiladas), os tóxicos (toxinas exógenas encontradas no tabaco, como a nicotina), os mecânicos (hipertensão arterial), os genéticos e metabólicos (hiper-homocisteinemia, hiperlipidemia) e, possivelmente, as infecções virais e bacterianas (4-6,8-10).

Diante do grande número de estímulos envolvidos com o início e a progressão da resposta inflamatória, é preciso ter cautela na escolha dos marcadores inflamatórios a serem utilizados na prática clínica (11). A PCR é o marcador mais utilizado nos estudos, desempenhando papel importante na ativação da via clássica do sistema de complemento. Sua utilização vem se tornando mais considerável, em virtude da sua comprovada ação como marcador da resposta vascular inflamatória, com importância similar a outros biomarcadores, como o LDL-colesterol, na predição de eventos cardiovasculares em indivíduos saudáveis (4).

Vários mediadores inflamatórios têm sido utilizados na prática clínica e em estudos associados à patogênese do diabetes melito tipo 2 (DM2), da hipertensão arterial, da obesidade e da aterosclerose. Entre estes



TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; IL = interleucina; ICAM-1 = molécula de adesão intracelular-1; VCAM-1 = molécula de adesão de célula vascular-1; MCP-1 = proteína quimioatraente de monócito-1.

Figura 1. Relação entre o processo inflamatório crônico e o desenvolvimento de doenças crônicas.

marcadores, destacam-se as moléculas de adesão solúveis [por exemplo, E-selectina, P-selectina, molécula de adesão intracelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão de célula vascular-1 (VCAM-1)], as citocinas [por exemplo, fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)], as interleucinas [por exemplo, IL-1-beta, -6, -8, -10], as proteínas de fase aguda [por exemplo, fibrinogênio, proteína amiloide sérica A (SAA), PCR ultra-sensível (PCR-US)] e a contagem total de leucócitos. A SAA, a PCR-US e a contagem total de leucócitos são os marcadores mais estáveis. Este último se destaca, ainda, como aquele cujos níveis apresentam menor coeficiente de variação entre os estudos (11).

O PAPEL DOS MACRONUTRIENTES NA INFLAMAÇÃO

Evidências científicas sugerem que os macronutrientes da dieta causem estresse oxidativo, podendo, conseqüentemente, desencadear processo inflamatório crônico de baixa intensidade. Mohanty e cols. (12) demonstraram que o consumo de uma carga de 75 g de glicose induz o aumento da produção de superóxido pelos leucócitos, aumentando a expressão de p47phox, uma subunidade da NADPH oxidase, enzima que converte oxigênio molecular em radical superóxido. Em 2002, foi avaliado o efeito da ingestão de gordura e proteína na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) pelos leucócitos. Nesse estudo, 15 indivíduos saudáveis ingeriram o desjejum contendo gordura (n = 8) ou proteína (n = 7), em quantidades isoenergéticas (300 kcal). Três horas após o consumo desses dois tipos de refeição, verificou-se aumento da produção de ROS pelos leucócitos polimorfonuclea-

res e pelas células mononucleares (13). Resultado semelhante já tinha sido observado após ingestão de glicose (12). A obtenção de tais resultados indica que os tratamentos foram eficientes para causar os efeitos avaliados, mesmo que aplicados a número pequeno de voluntários. No entanto, deve-se destacar que esses efeitos foram avaliados após a ingestão de uma única refeição. Assim, fazem-se necessárias pesquisas a fim de verificar os efeitos do consumo crônico de macronutrientes sobre a produção de ROS. Seria interessante considerar também, em estudos futuros, a variabilidade de resposta intra e interindividuais aos macronutrientes ingeridos.

A Tabela 1 apresenta, de maneira resumida, alguns estudos em que foi avaliado o papel dos carboidratos, das proteínas e das gorduras (com especial enfoque para os ácidos graxos saturados, trans, monoinsaturados, poliinsaturados, ácido graxo linoléico conjugado) no desenvolvimento do processo inflamatório. Os resultados desses estudos serão discutidos a seguir.

Tabela 1. Descrição resumida dos ensaios clínicos em que se avaliou o efeito das intervenções dietéticas nos níveis de marcadores da inflamação.

Estudo	Tipo de estudo	Amostra estudada	Tipo e duração da intervenção dietética	Duração	Técnica laboratorial utilizada	Efeitos nos marcadores da inflamação
Macronutrientes						
Mohanty e cols. (13)	Ensaio clínico controlado	15 indivíduos saudáveis	Desjejum contendo gordura (n = 8) ou proteína (n = 7), em quantidades isoenergéticas (300 kcal) Controle: água (n = 4)	3 horas	ROS: quimioluminescência	↑ produção de ROS pelos leucócitos (p < 0,05) em resposta a ambas as refeições
Jenkins e cols. (14)	Randomizado controlado	46 indivíduos saudáveis (25 homens e 21 mulheres pós-menopausadas)	D1: dieta rica em cereais integrais e produtos lácteos com pouca gordura saturada D2: proteína de soja, fibra solúvel, fitoesteróides e amêndoas D3: D2 + medicamento estatina	1 mês	PCR-US: nefelometria (CV: 3,5%)	D1 e D3: ↓ níveis de PCR (p = 0,002 e 0,02, respectivamente) D2: sem alteração (p > 0,05)
Esposito e cols. (15)	Controlado cruzado	30 voluntários com DM2 e 30 pessoas saudáveis	Três tipos de refeições isoenergéticas (780 kcal), com intervalos de uma semana entre elas: 1) hiperlipídica 2) hiperglicídica e com alto teor de fibra 3) hiperglicídica e com baixo teor de fibra	4 horas	IL-8, IL-18 e adiponectina: Elisa (CV: 6,1%, 6,2% e 7,0%, respectivamente).	Refeição 1: ↑ IL-18 e ↓ adiponectina (p < 0,05) Refeição 2: ↓ IL-18 (p < 0,05) Refeição 3: ↓ adiponectina (somente nos diabéticos p < 0,05)
O'Brien e cols. (16)	Randomizado controlado	41 mulheres moderadamente obesas (IMC 30 a 35)	Dieta hipolipídica (n = 19) ou dieta hipoglicídica (n = 22)	3 meses	PCR e SAA: nefelometria US (CV: 5-9% e 4-8%, respectivamente)	↓ Log PCR (p = 0,035) e Log SAA (p = 0,049), principalmente após dieta hipoglicídica

(continua)

Estudo	Tipo de estudo	Amostra estudada	Tipo e duração da intervenção dietética	Duração	Técnica laboratorial utilizada	Efeitos nos marcadores da inflamação
Carboidratos						
Mohanty e cols. (12)	Ensaio clínico controlado	20 indivíduos saudáveis	Carga contendo 75 g de glicose (n = 14) Controle: água com sacarina (n = 6)	3 horas	ROS: quimioluminescência p47phox: <i>western-blotting</i>	↑ produção de ROS pelos leucócitos (p < 0,005) ↑ expressão de p47phox (p < 0,05)
Ebbeling e cols. (17)	Randomizado controlado	23 indivíduos obesos (IMC > 27 kg/m ²)	Dieta de baixo IG e baixa carga glicêmica (grupo experimental) ou dieta convencional para perda de peso e redução do risco de DCV	12 meses	PAI-1: Elisa (CV: não mencionado)	PAI-1: ↓ dieta experimental (39%) e ↑ dieta convencional (33,1%) (p = 0,004)
Proteínas						
Jenkins e cols. (18)	Randomizado controlado cruzado	41 voluntários hipercolesterolêmicos (23 homens e 18 mulheres pós-menopausadas)	D1 (controle): dieta à base de proteína do ovo e do leite D2: alto conteúdo de isoflavona de soja (50 g/dia de proteína de soja e 73 g/dia de isoflavona) D3: baixo conteúdo de isoflavona de soja (52 g/dia de proteína de soja e 10 mg/dia de isoflavona) Intervalo de duas semanas entre os tratamentos	1 mês em cada tratamento	PCR-US: nefelometria (CV: 3,7%) SAA, IL-6 e TNF-α: ELISA ultra-sensível (CV 10,7%, 6,8% e 9,7%, respectivamente)	Sem diferença estatística entre os três tratamentos (p > 0,05) Mulheres: ↑ IL-6 após consumo de dieta 1 (p = 0,013), comparado a controle
Hilpert e cols. (19)	Randomizado duplo-cego placebo-controlado cruzado	32 indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos (18 homens e 14 mulheres pós-menopausadas)	D1 (controle): dieta passo 1 preconizada pelo NCEP D2: D1 + 25 g/dia proteína isolada de soja e 90 g/dia isoflavona D3: D1 + 25 g/dia proteína isolada do leite Intervalo de três semanas entre os tratamentos	3 semanas (D1) e 6 semanas (D2 ou D3)	PCR e IL-6: Elisa (CV < 6%)	Sem diferença estatística entre os três tratamentos (p > 0,05)
Blum e cols. (20)	Randomizado duplo-cego placebo-controlado cruzado	24 mulheres pós-menopausadas hipercolesterolêmicas	Teste: 25 g/dia de isolado de isoflavona de soja Placebo: 25 g/dia de proteína do leite Intervalo de um mês entre os tratamentos.	6 semanas em cada tratamento	sIL-2r, E-selectina, P-selectina, ICAM-1 e VCAM-1: Elisa (CV: não mencionado)	Sem diferença estatística entre os tratamentos (p > 0,05)
Ácidos graxos saturados e trans						
Nappo e cols. (21)	Randomizado simples-cego cruzado	20 pacientes diabéticos tipo 2 e 20 indivíduos saudáveis	Refeições isoenergéticas (760 kcal) hiperlipídica (59% gordura) ou hiperglicídica (73% carboidratos), com ou sem antioxidantes Intervalo de uma semana entre os testes	4 horas	TNF-α, IL-6, ICAM-1 e VCAM-1: Elisa (CV < 5%)	Refeições hiperlipídicas: ↑ IL-6, TNF-α, ICAM-1, VCAM-1 (p < 0,05) Refeições hiperglicídicas: ↑ níveis marcadores somente nos diabéticos (p < 0,05)

Estudo	Tipo de estudo	Amostra estudada	Tipo e duração da intervenção dietética	Duração	Técnica laboratorial utilizada	Efeitos nos marcadores da inflamação
Baer e cols. (22)	Randomizado controlado cruzado	50 homens saudáveis	Dieta controle (30% gordura) ou experimentais (39% gordura) com 8% de ácido oléico, AG trans, AG saturados, ácido esteárico ou trans + esteárico	5 semanas em cada tratamento	Fibrinogênio: método coagulométrico automatizado (CV = 1,7%) PCR: imunensaio colorimétrico competitivo (CV = 5,1%) IL-6: Elisa - US (CV = 6,3%) E-selectina: kit comercial (CV = 4%).	↑ PCR e E-selectina após dieta com AG trans versus controle (p < 0,05) ↑ fibrinogênio após dieta com ácido esteárico versus controle (p < 0,05) ↓ IL-6 após consumo de dieta com ácido oléico versus dietas com AG saturados, trans e esteárico (p < 0,05)
Lichtenstein e cols. (23)	Randomizado duplo-cego controlado cruzado	36 indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos	Dietas experimentais (30% gordura), com dois terços dos lipídios substituídos por óleo de soja, margarina semilíquida, margarina cremosa, gordura hidrogenada, margarina em tablete e manteiga	7 semanas	PCR: nefelometria (CV: não mencionado)	Não houve efeito nos níveis de PCR (p > 0,05)
Han e cols. (24)	Randomizado duplo-cego controlado cruzado	19 indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos	Dietas experimentais (30% gordura), com dois terços dos lipídios substituídos por óleo de soja, tablete de margarina à base de óleo de soja ou manteiga	32 dias	PGE2: radioimunensaio; IL-2: bioensaio; IL-6 e TNF-α: Elisa; IL-1 beta: radioimunensaio (CV: não mencionado)	↑ IL-6 e TNF-α após consumo da dieta com margarina em tablete versus dieta com óleo de soja (p < 0,05)
Ácidos graxos monoinsaturados						
Esposito e cols. (25)	Randomizado simples-cego controlado	180 pacientes com síndrome metabólica, sem histórico de DCV	Dieta mediterrânea ou dieta convencional (apenas orientações dietéticas)	2 anos	Sensibilidade insulínica: HOMA-IR; PCR-US: imunonefelometria; IL-6, IL-7 e IL-18; ELISA sanduíche (CV: não mencionado)	↓ PCR-US, IL-6, IL-7, IL-18 e resistência insulínica após consumo da dieta mediterrânea (p < 0,05)
Michalsen e cols. (26)	Randomizado controlado	101 pacientes em tratamento medicamentoso para DCV	Dieta mediterrânea ou dieta convencional (apenas orientações dietéticas)	1 ano	PCR: Elisa	Não houve efeito nos níveis de PCR (p > 0,05)
Ácidos graxos poliinsaturados						
Rallidis e cols. (27)	Randomizado controlado	76 homens dislipidêmicos	15 ml de óleo de linhaça (8 g ALA) ou 15 ml de óleo de cártamo/açafrão (11 g LA)	12 semanas	PCR e SAA: nefelometria; IL-6: Elisa	↓ PCR, SAA e IL-6 no grupo suplementado com ALA Sem efeito no grupo suplementado com LA (p > 0,05)
Bemelmans e cols. (28)	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	103 indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos	Margarina enriquecida com ALA (15% ALA, 46% LA) ou LA (58% LA, 0,3% ALA)	2 anos	Fibrinogênio: método coagulométrico automatizado (CV = 3,6%); PCR-US: Elisa (CV = 5%); IL-6 e IL-10, sICAM-1: Elisa	↓ PCR no grupo suplementado com ALA versus suplementação com LA (p < 0,05)
Zhao e cols. (29)	Randomizado controlado cruzado	23 indivíduos hipercolesterolêmicos	Dieta experimental: 35% gordura, 50% carboidrato, 15% proteína, 300 mg/dia colesterol, diferindo em: 1) ALA (6,5% ALA, 10,5% LA) 2) LA (12,6% LA, 3,6% ALA) ou 3) controle (7,7% LA, 0,8% ALA)	6 semanas	PCR-US: Elisa; ICAM-1, VCAM-1, E-selectina: Elisa sanduíche (CV: não mencionado)	↓ PCR, VCAM-1 e E-selectina na dieta ALA versus LA ↓ ICAM-1 nas dietas ALA e LA versus controle (p < 0,05)

(continua)

Estudo	Tipo de estudo	Amostra estudada	Tipo e duração da intervenção dietética	Duração	Técnica laboratorial utilizada	Efeitos nos marcadores da inflamação
Chan e cols. (30)	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	48 homens obesos dislipidêmicos e 10 eutróficos normolipidêmicos	Tratamentos: óleo de peixe (EPA + DHA - 4 g/dia), com ou sem atorvastatina (40 mg/dia) ou placebo (4 g/dia de óleo de milho)	6 semanas	PCR-US: ensaio de anticorpo monoclonal; IL-6 e TNF- α : imunoenensaio (CV < 5%)	↓ PCR e IL-6 somente após tratamento com óleo de peixe + atorvastatina ($p < 0,05$)
Ácidos graxos poliinsaturados						
Mori e cols. (31)	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	59 hipertensos diabéticos tipo 2	4 g/dia EPA, DHA ou placebo (óleo de oliva)	6 semanas	PCR, IL-6 e TNF- α : cromatografia gasosa com espectrometria de massa	Não houve efeito nos níveis de marcadores inflamatórios ($p > 0,05$)
Geelen e cols. (32)	Duplo-cego placebo-controlado	43 homens e 41 mulheres pós-menopausadas	1,5 g/dia EPA + DHA ou placebo	12 semanas	PCR: Elisa	Não houve efeito nos níveis de PCR ($p > 0,05$)
Ácido linoléico conjugado (CLA)						
Riserus e cols. (33)	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	60 homens com síndrome metabólica	G1) 3,4 g/dia CLA G2) 3,4 g/dia mistura de isômeros de CLA t10c12 G3) 3,4 g/dia placebo (óleo de oliva)	12 semanas	PCR TNF- α e IL-6: Elisa-US (CV = 8%, 18% e não mencionado, respectivamente)	↑ PCR após suplementação com CLA t10c12 versus placebo ($p < 0,01$)
Moloney e cols. (34)	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	32 indivíduos diabéticos tipo 2	3,0 g/dia de mistura de isômero de CLA ou placebo	8 semanas	IL-6 e PCR: imunoenensaio de alta sensibilidade Fibrinogênio: método coagulométrico automatizado (CV = 3,25%)	↓ fibrinogênio ($p < 0,01$) após ingestão de CLA Sem alteração nos níveis de PCR e IL-6 ($p > 0,05$)
Smedman e cols. (35)	Randomizado duplo-cego placebo-controlado	53 voluntários saudáveis	4,2 g/dia de mistura de isômero de CLA ou placebo	12 semanas	PCR, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, VCAM-1: Elisa (CV = 8%, 18%, 12%, 12% e 7%, respectivamente).	↑ PCR após consumo da mistura de CLA versus placebo ($p < 0,01$)

ALA = ácido alfa-linolênico; CV = coeficiente de variação interensaios; DCV = doença cardiovascular; DHA = docosaheptaenóico; Elisa = imunoenensaio enzimático; EPA = ácido eicosapentaenóico; ICAM-1 = molécula de adesão intracelular-1; IG = índice glicêmico; IL = interleucina; IMC = índice de massa corporal; LA = ácido linoléico; NCEP = National Cholesterol Education Program; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio-1; PCR = proteína C reativa; PGE2 = prostaglandina E2; ROS = espécies reativas de oxigênio; SAA = proteína sérica amiloide A; sIL-2r = receptor solúvel da interleucina 2; sTNFR2 = receptor solúvel do fator de necrose tumoral alfa; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; US = ultra-sensível; VCAM-1 = molécula de adesão de célula vascular-1.

Carboidratos

A ingestão de glicose por indivíduos saudáveis tem sido associada ao aumento da síntese de superóxido pelos leucócitos e pelas células mononucleares, bem como à elevação da quantidade e da atividade do fator nuclear kappa-beta (NF- κ B), que regula a atividade de, pelo menos, 125 genes envolvidos na transcrição, a maioria destes pró-inflamatórios (12,36). A ingestão de glicose também leva ao aumento de dois outros fatores de transcrição, proteína ativadora (AP1) e egr-1. O primeiro regula a transcrição das metaloproteinases de matriz, e o segundo modula a transcrição de fator tecidual e do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) (37). Alguns estudos mostram que após consumo de carga oral (75 g) ou administração intravenosa (0,33 g/kg) de glicose em indivíduos normais ou diabéticos tipo 2, há aumento da formação de ROS e das citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-18 (38,39).

Jenkins e cols. (14) avaliaram os efeitos antiinflamatórios de três tipos de dietas para indivíduos hiperlipidêmicos (25 homens e 21 mulheres pós-menopausadas). Durante um mês, os participantes ingeriram a dieta portfólio (D1: dieta rica em cereais integrais e produtos lácteos com baixíssimo teor de gordura saturada) ou a dieta-controle (D2: combinação de proteína de soja, fibra solúvel, fitoesteróides e amêndoas) ou D2 + o medicamento estatina, usado no tratamento da hipercolesterolemia e na prevenção da aterosclerose (D3). Verificou-se que o consumo da D1 reduziu os níveis do marcador inflamatório PCR, de maneira similar ao grupo tratado com estatina (D3), sugerindo que a dieta D1 pode ser boa opção terapêutica para indivíduos hiperlipidêmicos. Contudo, sabe-se que a adesão às dietas na rotina dos pacientes é bastante variável. DiMatteo (40) relatou que 75% dos pacientes não seguem as recomendações médicas relacionadas às mudanças no estilo de vida, como res-

trições alimentares e abandono do fumo, por exemplo. O efeito da dieta D1 também deve ser testado em outros grupos etários, especialmente com idosos, nos quais há menor tolerância ao tratamento com estatina (41).

O'Brien e cols. (16) compararam o efeito do consumo por três meses de dieta hipolipídica (de acordo com a American Heart Association *Step 1 Diet*, com 55% carboidratos, 15% proteínas e 30% lipídios) ou dieta hipoglicídica (*ad libitum* com ingestão máxima de 20 g carboidratos/dia, segundo proposto por Atkins, 1972) nos níveis de PCR e SAA, em 41 mulheres moderadamente obesas. As voluntárias do primeiro grupo receberam prescrição para consumo de dieta restrita (1.200 kcal/dia), enquanto o segundo grupo foi orientado apenas a restringir o total de carboidratos. Tanto a ingestão calórica quanto a composição de macronutrientes da dieta ingerida durante o estudo foram verificadas por meio de registro alimentar de três dias. Apesar de a redução significativa dos níveis de marcadores inflamatórios ter sido observada em associação aos dois tipos de intervenções dietéticas testadas, verificou-se maior redução do peso e SAA no grupo que ingeriu dieta hipoglicídica. Entretanto, como destacam os próprios autores daquele estudo, o consumo a longo prazo de dietas hipoglicídicas não tem segurança garantida, podendo levar ao estado de cetonemia e cetonúria (42). Observa-se também que a proposta de oferecimento de dieta hipolipídica não foi seguida, visto que esta continua cerca de 30% de gordura.

Em um outro estudo experimental (15), 30 voluntários com diagnóstico recente de DM2 e 30 pessoas saudáveis consumiram aleatoriamente três tipos diferentes de refeições isoenergéticas (780 kcal), com intervalos de uma semana entre elas: refeição hiperlipídica (28% carboidratos, 12% proteínas e 60% lipídios, 2,8 g fibra); refeição hiperglicídica e com baixo teor de fibra (70% carboidratos, 11% proteínas e 19% lipídios, 4,5 g fibra) e refeição hiperglicídica e com alto teor de fibra (67% carboidratos, 11% proteína e 22% lipídios, 16,8 g fibra).

Os indivíduos diabéticos foram recrutados aleatoriamente na Clínica de Diabetes do Hospital da Universidade de Naples (Estados Unidos) e foram comparados com indivíduos saudáveis quanto ao gênero (15 homens e 15 mulheres), à idade e ao índice de massa corporal (IMC).

Comparando os valores em jejum e após quatro horas, verificou-se que as concentrações plasmáticas de IL-18 aumentaram e os níveis de adiponectina diminuíram significativamente após o consumo da refeição

hiperlipídica. Estes resultados não são desejáveis, visto que a IL-18 é potente citocina pró-inflamatória que desestabiliza a placa aterosclerótica (43), enquanto a adiponectina é uma adipocina que tem propriedades antiaterogênicas (44). O consumo da refeição hiperglicídica e pobre em fibra diminuiu significativamente as concentrações de adiponectina, embora não tenha alterado os níveis de IL-18. Além disso, a ingestão da refeição hiperglicídica rica em fibras minimizou significativamente as concentrações de IL-18 nesses participantes. A IL-8 se manteve inalterada após o consumo das três refeições. Não obstante os benefícios resultantes do consumo de dietas com alto conteúdo de fibra e carboidrato obtidos nesse estudo, seria interessante avaliar o efeito do consumo crônico dessas refeições nos níveis de marcadores inflamatórios. Além disso, seria relevante verificar se o tipo de fibra ingerida (solúvel/insolúvel) afetaria de maneira diferente os resultados.

Em 2004, Ajani, Ford e Mokdad (45) conduziram um estudo nos Estados Unidos utilizando dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 1999-2000), que envolveu 3.920 participantes, sendo verificada associação entre a ingestão de fibra dietética e as concentrações séricas de PCR. Naquele estudo (45), os dados referentes ao consumo alimentar dos participantes foram obtidos utilizando-se o recordatório alimentar de 24 horas. No entanto, deve-se ressaltar que, por ter sido utilizado somente um recordatório, tal instrumento não retrata a dieta habitualmente ingerida. De acordo com Basiotis e cols. (46), quanto maior o número de registros dietéticos obtidos, maior a probabilidade de se obter informações confiáveis e precisas a respeito da dieta habitualmente ingerida. Em relação à quantidade de fibras, provavelmente houve erro na estimativa da quantidade ingerida pelos voluntários, já que, como mencionado, os dados dietéticos foram coletados inadequadamente. Apesar de a amostra deste estudo epidemiológico transversal ser representativa da população adulta dos Estados Unidos, podem ter permanecido fatores interferentes que não foram controlados pelos autores, como diferenças socioeconômicas e culturais que influenciam a disponibilidade e o consumo de alimentos. Além disso, deve-se salientar que a natureza deste estudo epidemiológico transversal permite apenas indicar a existência de possível associação entre duas variáveis, não provando nenhuma relação de causalidade entre elas, ou seja, não prova a existência de seqüência temporal entre a expo-

sição ao fator (dieta pobre em fibras) e o subsequente efeito (aumento das concentrações de PCR).

Os resultados de estudos observacionais (47,48) e ensaios clínicos (17,49) sugerem que o consumo de alimentos de baixo índice glicêmico (IG) ou baixa carga glicêmica (CG) atenua o processo inflamatório crônico de baixa intensidade. Em um estudo epidemiológico transversal, Liu e cols. (47) avaliaram a relação entre CG da dieta ingerida e concentrações de PCR. Participaram deste estudo 244 mulheres saudáveis de meia-idade, que preencheram um questionário de frequência do consumo alimentar (QCFA) semiquantitativo validado, que foi utilizado para determinar a CG média das dietas consumidas. As análises indicaram correlação positiva entre a CG das dietas ingeridas e as concentrações de PCR, sendo tal associação significativamente modificada pelo IMC.

Uma das principais limitações destes estudos epidemiológicos refere-se à forma de obtenção dos dados e à interpretação dos resultados. Não obstante apresentarem amostras representativas, os resultados dos estudos epidemiológicos não podem ser inferidos para outras populações. São necessários outros estudos utilizando metodologias semelhantes, considerando os padrões dietéticos apresentados por diferentes populações, que podem diferir de acordo com o sexo, a etnia, o grupo cultural, entre outros fatores. Outrossim, a utilização de QFCA semiquantitativo para retratar a dieta ingerida nos anos anteriores também é questionável, porquanto requer boa capacidade de memorização do entrevistado. Sabe-se, também, que as preferências individuais e a disponibilidade de alimentos podem afetar de modo distinto a dieta ingerida ao longo de um ano. Assim, a possibilidade de sub ou superestimação do consumo também pode ter influenciado os resultados obtidos nos estudos citados, e deve ser levada em consideração.

Em um ensaio randomizado controlado (17), 23 indivíduos (18 a 35 anos; IMC > 27) foram aleatoriamente designados a ingerir, durante 12 meses, dois tipos distintos de dieta, quais sejam, de baixo IG e baixa CG (45% a 55% de carboidratos) (grupo experimental) ou dieta para perda de peso e redução do risco de DCV (restrição de 250 a 500 kcal/dia; 55% a 60% carboidratos; < 30% lipídios) (grupo convencional). Apesar de a dieta experimental não ter sido planejada inicialmente para que houvesse diminuição da ingestão energética, esta ocorreu na mesma proporção que a convencional. Ao final do estudo, os indivíduos de ambos os grupos apresentaram redução do peso corporal. Os triglicé-

deos e as concentrações plasmáticas do inibidor do fator ativador do plasminogênio apresentaram maior diminuição no grupo experimental.

Embora o estudo de Ebbeling e cols. (17) tenha sido bem controlado, a principal restrição quanto aos seus achados refere-se à mudança no hábito alimentar dos participantes durante a realização do estudo. Também há limitações por causa da utilização de inquéritos dietéticos para avaliar a ingestão dos participantes. Não obstante serem instrumentos de baixo custo e sua utilização relativamente simples, os dados obtidos pela sua aplicação podem não refletir o consumo real dos participantes, uma vez que o registro dos alimentos consumidos pode não ser feito de maneira fidedigna (46).

Além disso, na pesquisa de Ebbeling e cols. (17), o IG dos alimentos consumidos foi obtido utilizando-se tabelas internacionais, que não contêm o IG de uma série de alimentos habitualmente consumidos. Ainda, sabe-se que o IG dos alimentos pode ser afetado por vários fatores. Entre eles, pode-se citar o efeito do estágio de maturação dos alimentos (50), a forma física dos alimentos (51) e as possíveis interações que os nutrientes podem sofrer quando tais alimentos são ingeridos em uma refeição mista (52). Assim, o IG dos alimentos ingeridos pelos participantes do estudo pode não ser o mesmo em relação ao valor para alimentos específicos cultivados e preparados sob condições distintas daquelas em que foram os alimentos cujos valores são divulgados em tabelas.

Diante de todos esses comentários, verifica-se que embora o consumo de dietas ricas em fibras e alimentos de baixo IG pareça ser eficaz na redução do processo inflamatório, o papel dos carboidratos na redução da inflamação ainda precisa ser mais bem elucidado.

Proteínas

Jenkins e cols. (18) conduziram um estudo randomizado controlado e cruzado, no qual 41 voluntários participaram de três fases, com duração de um mês cada, tendo intervalo de duas semanas entre elas. O objetivo do estudo era determinar os efeitos da ingestão da proteína isoflavona de soja na síntese de proteínas de fase aguda e de citocinas pró-inflamatórias (PCR, SAA, IL-6, TNF- α). Neste estudo, indivíduos hipercolesterolêmicos do sexo masculino (n = 23) e mulheres pós-menopausadas (n = 18) ingeriram, durante um mês, um dos três tipos de dieta: dieta à base de proteína do ovo e do leite (um grupo-controle), com alto ou baixo conteúdo de isoflavona de soja (dois grupos-teste, com

50 g/dia e 52 g/dia de proteína de soja, ou 73 mg/dia e 10 mg/dia de isoflavona, respectivamente). Foram fornecidos aos participantes alimentos em quantidades suficientes para atender 20% de suas necessidades energéticas diárias, com aproximadamente 13,5% da energia proveniente de proteínas. Os voluntários receberam balanças eletrônicas digitais para pesar todos os alimentos ingeridos em suas residências e as sobras. Também foram orientados a não consumir fontes adicionais de soja, alimentos lácteos, legumes, oleaginosas e fibras. O consumo alimentar foi avaliado por meio do registro diário dos itens ingeridos.

Destaca-se que não houve diferença estatística quanto à ingestão energética e ao peso dos participantes, comparando-se os três tratamentos. Também não foram observadas diferenças significativas nos níveis de marcadores inflamatórios de acordo com o tipo de dieta ingerida. No entanto, como os resultados tenderam a ser mais elevados para a dieta com teor mais alto de isoflavona de soja, seria interessante avaliar a expressão desses biomarcadores durante prazo e/ou quantidades de isoflavona maiores. O uso de alguns medicamentos pelos participantes deste estudo, como anti-hipertensivos e terapia de reposição hormonal, pode ter influenciado os resultados encontrados, pois ainda não estão bem esclarecidos os tipos de alterações que esses fármacos produzem na inflamação (53,54).

Resultados semelhantes foram observados em um outro ensaio clínico, em que não foram constatados efeitos das isoflavonas ou proteínas da soja nas concentrações dos biomarcadores inflamatórios PCR e IL-6 (19). Neste estudo, a amostra também foi constituída por indivíduos adultos moderadamente hipercolesterolêmicos (n = 18) e mulheres pós-menopausadas (n = 14), que consumiram por três semanas a dieta passo 1 preconizada pelo *National Cholesterol Education Program* (27% gordura total, 7% gordura saturada, 275 mg colesterol). Em seguida, os participantes foram dispostos aleatoriamente em grupos e consumiram por seis semanas a referida dieta acrescida da proteína isolada de soja e isoflavona (25 g/dia e 90 g/dia, respectivamente) ou proteína isolada do leite (25 g/dia), em desenho experimental do tipo cruzado. Durante o estudo, os pesquisadores forneceram todas as refeições diárias aos voluntários, facilitando assim a adesão ao protocolo do estudo. No entanto, tais dietas foram ingeridas nas residências de cada participante, sendo mais difícil a comprovação da adesão ao protocolo do estudo.

Em um estudo randomizado duplo-cego (20), envolvendo 24 mulheres pós-menopausadas hipercolesterolêmicas, foi avaliado se a proteína da soja tinha efeito pró-inflamatório semelhante ao apresentado pelo estrógeno. O tratamento teste foi composto por 25 g de isolado de isoflavona de soja e o placebo, por 25 g de proteína do leite. Ambos os tratamentos foram seguidos durante seis semanas, havendo um intervalo de um mês entre eles, quando os participantes retornaram às suas dietas habituais. Observou-se que a ingestão de proteína de soja não afetou o nível de marcadores da inflamação. De acordo com os próprios autores do estudo, a dose (25 g diárias, por seis semanas) pode ter sido insuficiente para resultar algum efeito significativo nesse sentido. Todavia, quantidades maiores não foram utilizadas para prevenir possíveis efeitos adversos relativos à inadequação do perfil lipídico. Os elevados valores de desvio-padrão para todos os marcadores inflamatórios avaliados revelaram grande variabilidade nos dados ou a ocorrência de um ou mais *outliers* (dados muito maiores ou muito menores do que os restantes). Tais fatores podem ter afetado a interpretação dos resultados do estudo.

Analisando dados do NHANES III, de 1988 a 1994, Wells, Mainous e Everett (55) concluíram que o consumo de alimentos ricos em arginina, como nozes e peixes, diminui o risco de DCV pela redução dos níveis de PCR. O consumo de arginina foi calculado por meio do banco de dados em nutrição da Universidade de Minnesota. As informações dietéticas foram coletadas por meio de recordatório de 24 horas, o que é grande viés do estudo. Além desse estudo apresentar as limitações normalmente associadas aos estudos epidemiológicos, conforme já discutido anteriormente, um único recordatório não é capaz de refletir, de maneira fidedigna, a dieta habitualmente ingerida (46).

Consoante os estudos aqui apresentados, observa-se que ainda não foram estabelecidas as quantidades de proteína que sejam suficientes para acarretar modificações nos níveis de marcadores inflamatórios, sendo, ao mesmo tempo, seguras para o consumo humano. Portanto, são necessárias outras pesquisas (por exemplo, análise dose-resposta em ensaios clínicos de longa duração) a fim de avaliar o efeito de diferentes fontes e quantidades proteicas na prevenção da instalação de processos inflamatórios.

Lipídios

Entre os macronutrientes, os lipídios são os mais estudados quanto ao efeito dos componentes da dieta na inflamação. Sugere-se que uma única refeição com alto

conteúdo de lipídios leve à ativação endotelial, que é evidenciada pelas elevadas concentrações de moléculas de adesão VCAM-1 (molécula de adesão de célula vascular 1) e ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1), em associação ao aumento das concentrações plasmáticas de IL-6 e TNF- α (21). Além disso, esta mesma refeição rica em gordura (15) pode elevar as concentrações de IL-18 (citocina pró-inflamatória envolvida na desestabilização da placa aterosclerótica), associada à redução simultânea da adiponectina (citocina sintetizada pelo tecido adiposo que tem propriedades anti-inflamatórias, antiaterogênicas e de aumento da sensibilidade insulínica) (43,44).

Ácidos graxos saturados e trans

Vários estudos transversais têm associado níveis de biomarcadores inflamatórios ao consumo de dietas com alto conteúdo de ácidos graxos saturados e de gorduras trans (18,56,57). Fung e cols. (56) verificaram a ocorrência de correlação positiva entre níveis de PCR e padrões dietéticos (dietas do tipo “ocidental” *versus* dieta “prudente saudável”). Foram envolvidos no estudo 466 homens, que participaram do HPFS, utilizando dados dietéticos, coletados por meio de QFCA semi-quantitativos validados, os quais eram referentes à ingestão nos quatro anos anteriores. Embora os autores não tenham relacionado PCR aos alimentos ou nutrientes individuais ingeridos na dieta ocidental, toda a discussão sugere a existência de associação positiva entre a ocorrência de inflamação e o consumo da dieta ocidental. Tal dieta é caracterizada pela elevada ingestão de gordura, particularmente as saturadas e as trans presentes nas carnes vermelhas e processadas, produtos lácteos integrais, batatas fritas e carboidratos de alto IG. Entretanto, destaca-se que os padrões dietéticos também se correlacionaram a outras variáveis de estilo de vida. Os indivíduos que se encontravam nos maiores quintis de consumo de dieta prudente apresentavam também tendência a realizar mais exercícios físicos, passar menos horas em frente à TV, utilizar mais suplementos de vitamina E e não fumar. Portanto, o efeito sinérgico dos hábitos de vida (e não só os tipos de dieta consumida) pode ter influenciado os resultados. Além do mais, conforme citado anteriormente, o uso do QFCA não é boa ferramenta para retratar a ingestão alimentar ocorrida nos quatro anos anteriores, podendo super ou subestimar o consumo.

Utilizando metodologia semelhante (análise dos dados dietéticos de um estudo epidemiológico transversal por meio de QFCA semiquantitativo validado),

Lopez-Garcia e cols. (57) verificaram que os níveis de PCR em 732 mulheres eram 73% maiores no quintil de maior consumo de gordura trans comparado ao menor quintil. As limitações deste estudo corroboram com os outros estudos transversais, que não permitem inferir causalidade. Também pode ter havido erro na mensuração do consumo alimentar, visto que somente dois QFCA foram aplicados em um intervalo de quatro anos. O grande número de itens incluídos nesses questionários requer paciência e disposição dos participantes do estudo para respondê-lo de maneira fidedigna, o que pode ter tornado os resultados da pesquisa inconsistentes.

King, Egan e Geesey (58) examinaram os dados do NHANES (1999 a 2000) e observaram modesta associação entre o consumo de gordura saturada e a elevação das concentrações de PCR. Os dados referentes à ingestão dietética foram fundamentados no recordatório de 24 horas, sendo analisada a composição nutricional de cada alimento relatado. Foi verificada associação moderada entre o terceiro quartil de consumo de gordura saturada e os níveis de PCR (OR 1,58, 95%; IC 1,02 a 2,44). No entanto, essa associação não foi mantida no quarto quartil (OR 1,44, 95%; IC 0,80 a 2,58). A falta de precisão e confiabilidade dos dados dietéticos também é evidente nesse estudo, já que a aplicação de apenas uma anamnese alimentar não reflete fielmente o consumo ao longo do tempo.

Em um outro estudo do tipo randomizado cruzado, foi observado o aumento dos níveis de PCR, após consumo de AG trans em uma dieta com alto conteúdo de lipídios (39%), em 50 homens saudáveis, com idade média de 42 anos (22). As dietas experimental (15% proteína, 39% lipídios e 46% carboidratos) e controle (30,4% gordura e 54,6% carboidratos) foram consumidas durante cinco semanas. A dieta experimental apresentou variação de 8% no total de energia proveniente dos lipídios, porquanto as fontes utilizadas para este propósito foram colesterol, ácido oléico, AG trans, ácido esteárico, esteárico trans ou AG saturados. Este estudo foi muito bem delineado, uma vez que os autores procuraram homogeneizar ao máximo a amostra, controlando os fatores que interfeririam nos níveis de marcadores inflamatórios, como o perfil lipídico, o IMC, o uso de medicamentos, os hábitos alimentares, a prática de exercícios físicos e o tabagismo. Entretanto, somente duas refeições diárias foram consumidas no laboratório. As demais refeições foram fornecidas aos participantes e ingeridas em condições de vida livre.

No entanto, em outra pesquisa do tipo duplo-cego randomizado (23), a ingestão de AG trans em uma dieta normolipídica (30% gordura, < 7% AG trans) não afetou significativamente as concentrações de PCR, em indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos. Participaram do estudo 18 homens e 18 mulheres (63 ± 6 anos), com níveis de LDL colesterol maiores que 130 mg/dL, os quais ingeriram por 35 dias dietas experimentais (15% proteína, 55% carboidrato e 30% lipídios). No entanto, essas dietas variaram quanto às fontes de gordura utilizada (óleo de soja, margarina semilíquida, margarina cremosa, gordura hidrogenada, margarina em tablete e manteiga), fazendo que a composição de ácidos graxos das dietas testadas fosse diferente. Na literatura existem controvérsias a respeito da saciedade de diferentes tipos de ácidos graxos (59,60). A despeito disso, no estudo de Lichtenstein e cols. (23), não foi mencionado se a ingestão alimentar dos participantes diferiu significativamente entre os grupos.

Han e cols. (24) investigaram o efeito do consumo de dietas contendo gordura hidrogenada na resposta imune celular e produção de citocinas inflamatórias, em um estudo também duplo-cego randomizado. Dezenove indivíduos (64,7 ± 1,3 anos) moderadamente hipercolesterolêmicos (LDL-colesterol > 130 mg/dL) consumiram três dietas, com 30% das calorias, como gordura, por 32 dias, com intervalo de duas semanas entre cada tipo de dieta. Os alimentos incluídos nas três dietas eram idênticos, diferindo somente quanto a dois terços da gordura que era fornecida na forma de óleo de soja, tablete de margarina à base de óleo de soja ou manteiga. Ao final do estudo, verificou-se que, apesar de o consumo de dietas com alto conteúdo de gordura hidrogenada não ter afetado a imunidade celular (avaliada pela proliferação de linfócitos e produção de IL-2 e PGE 2), houve aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (58% e 36%, para TNF- α e IL-6, respectivamente; $p < 0,05$).

Alguns autores ressaltam que o consumo de dieta hiperlipídica (59% gordura) promove a ocorrência de inflamação em pessoas saudáveis e portadores de DM2 (21). Assim, o teor de gordura dietética parece influenciar as ações pró-inflamatórias das gorduras saturadas e trans, que, conseqüentemente, pode exercer diferentes efeitos na ativação de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda.

Ácidos graxos monoinsaturados (MUFA)

Embora não tenham sido mensurados os níveis de marcadores da inflamação, o *Lyon Diet Heart Study* demonstrou a existência de efeitos cardioprotetores associados ao consumo da dieta mediterrânea (61). Os pacientes que apresentaram episódio de infarto foram alocados em dois grupos, sendo orientados a consumir dieta mediterrânea ou dieta prudente, e foram acompanhados durante cinco anos. No entanto, os dados referentes ao consumo dietético foram coletados apenas uma vez ao ano. Dessa forma, não se sabe ao certo se os voluntários realmente aderiram às recomendações. Nos estudos de coorte, é comum que os participantes mudem seus hábitos alimentares, podendo levar a erros na classificação de indivíduos quanto ao grupo experimental (62). Os autores atribuíram parte dos efeitos benéficos associados ao consumo da dieta mediterrânea ao seu alto conteúdo de AG alfa-linolênico. No entanto, o papel dos componentes dietéticos individuais desta dieta (ácido oléico, ácido alfa-linolênico ou antioxidantes) na modulação da inflamação ainda não está suficientemente elucidado (61).

Após um estudo simples-cego randomizado, Espósito e cols. (25) reportaram os efeitos antiinflamatórios da dieta mediterrânea, em indivíduos com síndrome metabólica, sem histórico de DCV. Esses indivíduos foram acompanhados durante dois anos, sendo aleatoriamente distribuídos em grupos que receberam dieta mediterrânea ($n = 90$; 44,3 ± 6,4 anos) ou apenas orientações dietéticas a respeito de escolhas alimentares adequadas, sem prescrição dietética individualizada ($n = 90$; 43,5 ± 5,9 anos). Embora a recomendação da composição de macronutrientes das duas dietas tivesse sido semelhante (50% a 60% carboidratos; 15% a 20% proteínas; < 30% lipídios), os participantes que consumiram dieta mediterrânea ingeriram maiores quantidades de frutas, hortaliças, nozes, grãos integrais e óleo de oliva em comparação ao grupo-controle. Estes participantes apresentaram redução concomitante das concentrações de PCR e citocinas (IL-6, IL-7, IL-8), além de diminuição da resistência insulínica avaliada pelo HOMA-IR, quando comparados ao grupo-controle. A adesão dos participantes aos tratamentos propostos e a sua categorização nos respectivos grupos experimentais foram bem controladas no estudo, já que os voluntários receberam atendimentos nutricionais mensais e os dados dietéticos foram fundamentados em registros alimentares de três dias. Entretanto, esse estudo não foi capaz de identificar se os efeitos observados foram cau-

sados por determinado componente da dieta ingerida ou pelo conjunto de todas as características da dieta.

Deve-se salientar, no entanto, que os resultados observados no estudo anterior não foram confirmados em outros estudos. Michalsen e cols. (26) não observaram efeitos nos níveis de biomarcadores inflamatórios, após consumo da dieta mediterrânea, por pacientes em tratamento medicamentoso para doença arterial coronariana. Neste estudo randomizado controlado, 101 pacientes ($59,4 \pm 8,6$ anos, 23% mulheres) participaram de reuniões mensais e receberam orientação para consumo de dieta mediterrânea ($n = 48$) ou apenas recomendações dietéticas gerais para ingestão de dietas balanceadas ($n = 53$), durante um ano.

Assim, a dieta mediterrânea, rica em ácido oléico e monoinsaturados, além de possuir alto conteúdo de fibras e antioxidantes, parece amenizar o processo inflamatório em indivíduos adultos de meia-idade, enquanto seus efeitos nos pacientes com doença coronariana ainda precisam ser investigados mais atentamente. Baer e cols. (22) também demonstraram que a ingestão de 8% do AG dietético na forma de AG oléico promove redução significativa das concentrações de IL-6, quando comparado às gorduras saturada e trans da dieta. Além disso, neste estudo não houve diferença nos níveis de marcadores inflamatórios após ingestão de dieta com AG oléico (39% gordura) e da dieta-controle (30% gordura). Esses resultados sugerem que o consumo de dieta hiperlipídica rica em ácido oléico não resulte no desencadeamento de processo inflamatório, conforme observado em resposta ao consumo de hiperlipídicas ricas em gorduras saturada e trans.

Ácidos graxos poliinsaturados (PUFA)

A relação entre inflamação e consumo de AG n-3 (ácido alfa-linolênico [ALA], ácido eicosapentaenóico – EPA e docosahexaenóico [DHA]), tem sido bem discutida na literatura. Estudos epidemiológicos indicam que há associação inversa entre a ingestão de ALA e o risco de infarto do miocárdio (63,64). Ensaio clínico randomizados demonstraram os efeitos antiinflamatórios do ALA. Rallidis e cols. (27) observaram redução significativa dos níveis de PCR e IL-6, após suplementação com 8 g de ALA, enquanto a suplementação com 11 g de ácido linoléico (LA) reduziu os níveis de colesterol, sem afetar significativamente as concentrações dos biomarcadores inflamatórios, em pacientes dislipidêmicos do sexo masculino ($n = 76$; 51 ± 8 anos). Neste estudo, utilizou-se a relação n-6:n-3 equivalente a 1.3:1 no grupo suplementado com ALA e 13.2:1 no grupo suplementado com LA (27).

Bemelmans e cols. (28) também verificaram diminuição dos níveis de PCR em indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos, após o consumo de margarina enriquecida com ALA. Neste estudo duplo-cego controlado, os participantes foram aleatoriamente divididos em grupos, que consumiram, de maneira *ad libitum*, margarina enriquecida com ALA ($n = 55$; 80% gordura, sendo 21% AG saturados, 18% MUFA, 46% LA e 15% ALA) ou com LA ($n = 55$; 80% gordura, sendo 23% AG saturados, 18% MUFA, 58% LA e 0,3% ALA), durante dois anos. Destaca-se que no momento inicial do estudo, o consumo médio de ALA diferia entre os dois grupos experimentais. Como o consumo de margarina não foi controlado, não se pôde inferir sobre quais foram as quantidades necessárias para que tais efeitos positivos fossem observados.

Em um outro estudo, Zhao e cols. (29) observaram que o consumo de dieta rica em ALA e LA por homens e mulheres hipercolesterolêmicos resultou a redução de PCR e ICAM-1, respectivamente. Os participantes (20 homens, 30 a 60 anos; três mulheres, 55 a 65 anos) receberam, durante seis semanas, três tipos de dieta em desenho cruzado (dieta-controle, rica em ALA ou rica em LA). Ambas as dietas teste continham altos teores de LA (10,5% e 12,6%), metade do total de gordura proveniente de nozes, óleo de nozes e óleo de semente de linhaça, porquanto os AG saturados correspondiam a apenas 8% do total de energia da dieta. A relação n-6:n-3 era equivalente a 4:1 e 2:1, respectivamente, na dieta rica em LA e na rica em ALA. Embora os autores não tenham discutido sobre o conteúdo protéico das nozes na modulação da resposta inflamatória, a ação de aminoácidos específicos (como a arginina) poderia explicar, em parte, os efeitos de diminuição da inflamação em ambas as dietas. Conforme discutido anteriormente, Wells, Mainous e Everett (55) relataram que o consumo de alimentos ricos em arginina foi associado à diminuição dos níveis de marcadores inflamatórios. No estudo de Zhao e cols. (29), a ingestão de cerca de 17% do total de energia proveniente de PUFA foi capaz de reduzir os níveis séricos de lipídios (triglicerídeos, colesterol total e LDL-c) e de marcadores da inflamação (PCR, ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina). A dieta americana apresenta a relação de n-6:n-3, variando de 10 a 20:1, favorecendo a potencialização do estado pró-trombótico (65). Em função disso, Zhao e cols. (29) recomendam que a relação n-6:n-3 não seja muito elevada, sendo sugerida a relação 2 a 3:1.

Embora estudos observacionais sugiram correlação inversa entre o consumo de peixe ou óleo de peixe (alto teor de EPA e DHA) e o nível de biomarcadores da inflamação (66,67), estudos de intervenção não confirmam estes efeitos. Chan e cols. (30) relataram redução significativa da PCR ultra-sensível em indivíduos obesos dislipidêmicos ($n = 48$), após seis semanas de tratamento com atorvastatina isoladamente e em combinação com 4 g/dia de óleo de peixe (45% EPA e 39% DHA). No entanto, esses efeitos não foram observados no grupo tratado somente com óleo de peixe (30). Da mesma maneira, a suplementação com EPA e DHA não provocou nenhum efeito significativo no nível de marcadores da inflamação em indivíduos saudáveis (1,5 g/dia durante 12 semanas; $n = 20$) (68), obesos (1,35 g/dia durante seis semanas; $n = 11$) (69), hipertensos diabéticos tipo 2 (4 g/dia durante seis semanas; $n = 59$) (31) e mulheres pós-menopausa (1,5 g/dia durante 12 semanas; $n = 41$) (32). Ao contrário dos efeitos nulos encontrados pelos estudos anteriormente citados, Ciubotaru e cols. (54) verificaram diminuição significativa dos níveis de PCR e IL-6, em mulheres pós-menopausa em tratamento para reposição hormonal, após cinco semanas de consumo de 1,3 g/dia de AG n-3 proveniente de óleo de peixe em comparação ao óleo de cártamo.

Os resultados dos estudos podem ter variado entre si por causa de diferentes técnicas laboratoriais empregadas. Por outro lado, destaca-se que as quantidades e as fontes alimentares de PUFA testadas nos estudos não diferiram muito entre si. Portanto, entre os AG n-3, o ALA parece ter efeitos antiinflamatórios. O ALA é precursor do EPA e há conversão limitada de ALA a DHA (70). O consumo de EPA tem sido associado inversamente aos níveis de marcadores inflamatórios em estudos observacionais. No entanto, ensaios clínicos envolvendo o consumo de AG n-3, isolados ou combinados, devem ser conduzidos para confirmar os seus verdadeiros efeitos.

Ácido graxo linoléico conjugado (CLA)

Em estudo duplo-cego controlado (33), a suplementação (3,4 g/dia) durante 12 semanas com CLA trans-10 cis-12 (isômero purificado), CLA trans-10 cis-12 + trans-11 cis-9 (mistura de CLA) ou placebo (azeite de oliva), em homens com síndrome metabólica, revelou que CLA trans-10 cis-12 aumentou significativamente os níveis de PCR (110%), quando comparado ao placebo. Não houve diferença significativa nos níveis de PCR

entre os grupos que receberam a mistura de CLA e o placebo. Alguns autores têm sugerido que o CLA trans-10 cis-12 causa resistência à insulina em homens obesos, levando a efeito desfavorável na inflamação e no desenvolvimento de DCV (54). Entretanto, os efeitos metabólicos da mistura de CLA permaneceram desconhecidos. Pelo fato de o CLA trans-11 cis-9 ser o isômero CLA predominante em alimentos e ser incluído nos produtos de perda de peso, são importantes os estudos randomizados controlados utilizando-se deste AG conjugado. Os resultados deste estudo também devem ser confirmados para outros grupos populacionais, incluindo indivíduos eutróficos, em outras condições de saúde e, principalmente, em mulheres.

Utilizando-se metodologia semelhante (estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado), Moloney e cols. (34) investigaram os efeitos da suplementação com CLA durante oito semanas (3,0 g/dia; 50:50 CLA trans-10 cis-12 e trans-11 cis-9) nos níveis de marcadores da inflamação, em 32 indivíduos diabéticos tipo 2. Observou-se que a suplementação com CLA reduziu as concentrações de fibrinogênio, mas não alterou os níveis dos marcadores inflamatórios para DCV (PCR e IL-6).

Em outro estudo duplo-cego, placebo-controlado (35), 53 voluntários saudáveis receberam suplementação com mistura (4,2 g/dia) de isômeros CLA trans-11 cis-9 e trans-10 cis-12, ou com azeite de oliva (grupo-controle), durante três meses. Smedman e cols. (35) reportaram aumento significativo nos níveis de PCR em relação ao placebo, após suplementação de mistura de CLA. Não houve alterações estatísticas significativas dos outros biomarcadores inflamatórios analisados naquele estudo (TNF- α , receptores 1 e 2 do TNF- α , VCAM-1).

De acordo com os estudos aqui apresentados, parece que a quantidade total de gordura ingerida, a fonte e o tipo de gordura dietética (ácidos oléico, ALA e relação dos ácidos n-6:n-3) desempenham papel crucial na modulação da inflamação. Embora a combinação de AG oléico e alfa-linoléico na dieta mediterrânea pareça exercer efeitos antiinflamatórios, o desempenho de cada AG na atenuação da inflamação permanece inconclusivo e deve ser foco de pesquisas futuras. De mais a mais, os resultados contraditórios dos trabalhos citados anteriormente indicam que há necessidade de mais estudos, a fim de que o efeito benéfico da suplementação com CLA seja confirmado e, a partir daí, esta possa ser recomendada à população.

CONCLUSÃO

Os resultados das pesquisas analisadas no presente trabalho sugerem que o consumo de dieta saudável seja capaz de reduzir os níveis de marcadores inflamatórios, favorecendo a produção de citocinas antiinflamatórias, contribuindo para a prevenção ou o controle da resistência insulínica, das dislipidemias e de outras condições metabólicas relacionadas à manifestação de doenças crônicas não-transmissíveis. Tal dieta deve apresentar teor energético capaz de manter o peso corporal adequado, sendo composta por teor moderado de gordura, baixos teores de açúcares simples, de gorduras trans e saturada, sendo rica em frutas, hortaliças e alimentos integrais.

No entanto, os estudos, até então conduzidos, ainda não foram capazes de identificar os efeitos de fatores dietéticos individuais na inflamação crônica de baixa intensidade, por causa do sinergismo entre os nutrientes das dietas testadas. Assim, outros estudos devem ser realizados, a fim de se esclarecer o papel específico dos componentes dietéticos nos níveis de marcadores inflamatórios, bem como seus mecanismos de efeito, para definir seus efeitos pro ou antiinflamatórios.

Agradecimentos: Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) pela concessão do auxílio financeiro (CDS APQ 4666-4.08/07) para a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

- Batista Filho M, Rissin A. A transição nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad Saude Publica*. 2003;19 Suppl 1:S181-91.
- American Diabetes Association. The prevention or delay of type 2 diabetes (Position Statement). *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S47-54.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc*. 2001;285:2486-97.
- Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med*. 2000;45:391-418.
- Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*. 2004;45:1169-96.
- Kumar R, Clermont G, Vodovotz Y, Chow CC. The dynamics of acute inflammation. *J Theo Biol*. 2004;230:145-55.
- Lahoza C, Mostazaa JM. Atherosclerosis as a systemic disease. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:184-95.
- Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1162-7.
- Hackam GD, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40.
- Stein O, Thiery J, Stein Y. Is there a genetic basis for resistance to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2002;160:1-10.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the american heart association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
- Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2970-3.
- Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:767-72.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA*. 2003;290:502-10.
- Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Di Palo C, Ciotola M, Barbieri M, et al. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:1135-40.
- O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, et al. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid A and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2244-9.
- Ebbeling CB, Leidig MM, Sinclair KB, Seger-Shippe LG, Feldman HA, Ludwig DS. Effects of an ad libitum low-glycemic load diet on cardiovascular disease risk factors in obese young adults. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:976-82.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Connelly PW, Jackson CJ, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone (phytoestrogen) soy foods on inflammatory biomarkers and proinflammatory cytokines in middle-aged men and women. *Metabolism*. 2002;51:919-24.
- Hilpert KF, Kris-Etherton PM, West SG. Lipid response to a low-fat diet with or without soy is modified by C-reactive protein status in moderately hypercholesterolemic adults. *J Nutr*. 2005;135:1075-9.
- Blum A, Lang N, Peleg A, et al. Effects of oral soy protein on markers of inflammation in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. *Am Heart J*. 2003;145:E7.
- Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paoletto G, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1145-50.
- Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed

- controlled diets: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:969-73.
23. Lichtenstein AH, Erkkila AT, Lamarche B, Schwab US, Jalbert SM, Ausman LM. Influence of hydrogenated fat and butter on CVD risk factors: remnant-like particles, glucose and insulin, blood pressure and C-reactive protein. *Atherosclerosis.* 2003;171:97-107.
 24. Han NS, Leka LS, Lichtenstein AH, Ausman LM, Schaefer EJ, Meydani SN. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 2002;43:445-52.
 25. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome. *JAMA.* 2004;292:1440-6.
 26. Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NTM, Moebus S, Kannenberg F, et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr.* 2005;23:1-8.
 27. Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, Velissaridou AH, Anastasiadis G, Zampelas A. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin-6 in dyslipidaemic patients. *Atherosclerosis.* 2003;167:237-42.
 28. Bemelmans WJ, Lefrandt JD, Feskens EJ, van Haelst PL, Broer J, Meyboom-de Jong B, et al. Increased alpha-linolenic acid intake lowers C-reactive protein, but has no effect on markers of atherosclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1083-9.
 29. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary - alpha linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr.* 2004;134:2991-7.
 30. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, Beilin LJ, Mori TA. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. *Clin Chem.* 2002;48:877-83.
 31. Mori TA, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Croft KD, Beilin LJ. Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med.* 2003;35:772-81.
 32. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, Kluff C, Katan MB, Zock PL. Intake of n-3 fatty acids from fish does not lower serum concentrations of C-reactive protein in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:1440-2.
 33. Riserus U, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Arnlov J, Vessby B. Supplementation with conjugated linoleic acid causes isomer-dependent oxidative stress and elevated C-reactive protein: a potential link to fatty acid-induced insulin resistance. *Circulation.* 2002;106:1925-9.
 34. Moloney F, Yeow TP, Mullen A, Nolan JJ, Roche HM. Conjugated linoleic acid supplementation, insulin sensitivity, and lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:887-95.
 35. Smedman A, Basu S, Jovinge S, Fredrikson GN, Vessby B. Conjugated linoleic acid increased C-reactive protein in human subjects. *Br J Nutr.* 2005;94:791-5.
 36. Wang S, Leonard SS, Castranova V, Vallyathan V, Shi X. The role of superoxide radical in TNF-alpha induced NF-kappaB activation. *Ann Clin Lab Sci.* 1999;29:192-9.
 37. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Tufail S, Bandyopadhyay A, Dandona P. Glucose intake induces an increase in AP-1 and Egr-1 binding activities and tissue factor and matrix metalloproteinase expressions in mononuclear cells and plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:51-7.
 38. Ceriello A, Quagliaro L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B, et al. The role of hyperglycaemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care.* 2002;25:1439-43.
 39. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Gigliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycaemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002;106:2067-72.
 40. DiMatteo MR. The physician-patient relationship: effects on the quality of health care. *Clin Obstet Gynecol.* 1994;37:149-61.
 41. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet.* 2002;360:1623-30.
 42. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing the effects of a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1617-23.
 43. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation.* 2001;104:1598-603.
 44. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in man. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:85-9.
 45. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. *J Nutr.* 2004;134:1181-5.
 46. Basiotis PP, Welsh SO, Cronin FJ, Kelsay JL, Mertz W. Number of days of food intake records required to estimate individual and group nutrient intakes with defined confidence. *J Nutr.* 1987;117:1638-41.
 47. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:492-8.
 48. Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care.* 2005;28:1022-8.
 49. Järvi AE, Karlström BE, Granfeldt YE, Björck IE, Asp NG, Vessby BO. Improved glycemic control and lipid profile and normalized fibrolytic activity on a low-glycemic index diet in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999;22:10-8.
 50. Englyst HN, Cummings JH. Digestion of carbohydrates of the banana (*Musa paradisiaca sapientum*) in human small intestine. *Am J Clin Nutr.* 1986;44:42-50.
 51. O'Dea K, Nestloe PJ, Antoff L. Physical factors influencing postprandial glucose and insulin responses to starch. *Am J Clin Nutr.* 1980;33:760-5.
 52. Coulston AM, Hollenbeck CB, Liu GC, Williams RA, Starich GH, Mazzaferri EL, et al. Effect of source of dietary carbohydrate on plasma glucose, insulin, and gastric inhibitory polypeptide responses to test meals in subjects with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1984;40:965-70.
 53. Palmas W, Ma S, Psaty B, Goff DC, Darwin C, Barr R. Antihypertensive medications and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens.* 2007;20:233-41.
 54. Ciobotaru I, Lee YS, Wander RC. Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem.* 2003;14:513-21.

55. Wells BJ, Mainous AG 3rd, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition*. 2005;21:125-30.
56. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, Rifai N. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:61-7.
57. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80:1029-35.
58. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol*. 2003;92:1335-9.
59. Lawton CL, Delargy HJ, Brockman J, Smith FC, Blundell JE. The degree of saturation of fatty acids influences postingestive satiety. *Br J Nutr*. 2000;83:473-82.
60. Alfenas RC, Mattes RD. Effect of fat sources on satiety. *Obes Res*. 2003;11:183-7.
61. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon diet heart study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
62. Brenner H, Schmidtman I, Stegmaier C. Effects of record linkage errors on registry-based follow-up studies. *Stat Med*. 1997;16:2633-43.
63. Dolecek TA. Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992;200:177-82.
64. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:890-7.
65. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:S560-9.
66. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr*. 2004;134:1806-11.
67. Madsen T, Skou HA, Hansen VE, Fog L, Christensen JH, Toft E, et al. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:1139-42.
68. Vega-Lopez S, Kaul N, Devaraj S, Cai RY, German B, Jialal I. Supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone and in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers. *Metabolism*. 2004;53:236-40.
69. Jellema A, Plat J, Mensink RP. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:766-73.
70. Pawlosky RJ, Hibbeln JR, Lin Y, Goodson S, Riggs P, Sebring N, et al. Effects of beef- and fish-based diets on the kinetics of n-3 fatty acid metabolism in human subjects. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:565-72.

Endereço para correspondência:

Júnia Maria Geraldo
 Rua 13 de Maio, 634 – Alto da Cruz
 35400-000 Ouro Preto, MG
 E-mail: junianut@yahoo.com.br